

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hemgenix 1×10^{13} genoomi koopiat/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Etranakogeendesaparvovek on geeniteraapia ravim, mis ekspresseerib inimese IX hüübimisfaktorit. See on mittereplitseeruv, rekombinantne, adeno-assotsieerunud viiruse 5. serotüübi (AAV5) põhine vektor, mis sisaldab inimese IX hüübimisfaktori variandi R338L (FIX-Padua) geeni koodon-optimeeritud cDNA-d maksaspetsiifilise promootori (LP1) kontrolli all. Etranakogeendesaparvovek on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil putukarakkudes.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks ml etranakogeendesaparvovekki sisaldab 1×10^{13} genoomi koopiat (gc).

Üks viaal sisaldab ekstraheeritavas mahus 10 ml infusioonilahuse kontsentraati, mis sisaldab kokku 1×10^{14} genoomi koopiat.

Igas pakendis olevate viaalide koguarv vastab konkreetse patsiendi annustamisnõuetele sõltuvalt patsiendi kehakaalust (vt lõigud 4.2 ja 6.5).

Teadaolevat toimet omav abiaine

See ravim sisaldab 35,2 mg naatriumi viaali kohta (3,52 mg/ml).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hemgenix on näidustatud raske ja mõõdukalt raske B-hemofiilia (kaasasündinud IX faktori puudulikkuse) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole anamneesis IX faktori inhibiitoreid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama hemofiilia ja/või veritsushaiguste raviks kogunud arsti järelevalve all. Seda ravimit tuleb manustada tingimustes, kus infusiooniga seotud reaktsioonide raviks on kohe saadaval personal ja seadmed (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Hemgenix'i võib manustada ainult patsientidele, kellel on tõestatud IX hüübimisfaktori inhibiitorite puudumine. Kui inimese IX faktori inhibiitorite analüüsi tulemus on positiivne, tuleb teha kordusanalüüs ligikaudu 2 nädala jooksul. Kui nii algse kui ka korduva testi tulemused on positiivsed, ei tohi patsient Hemgenix'it kasutada.

Peale selle tuleb teha enne Hemgenix'i manustamist ravielsed maksa seisundi analüüsid ja hinnata olemasolevat neutraliseerivate anti-AAV5 antikehade tiitrit (vt lõik 4.4).

Annustamine

Hemgenix'i soovitatav annus on ühekordselt 2×10^{13} genoomikoopiat/kg kehakaalu kohta, mis vastab 2 ml/kg-le kehakaalu kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega (vt lõik 4.2 allpool ja lõik 6.6).

Hemgenix'i tohib manustada ainult üks kord.

Profülaktilise ravi katkestamine eksogeense inimese IX faktoriga

Etranakogeendesaparvoveki ravi toime võib ilmneda mitme nädala jooksul pärast annustamist (vt lõik 5.1). Seetõttu võib esimestel nädalatel pärast etranakogeendesaparvoveki infusiooni olla vajalik hemostaatiline toetus eksogeense inimese IX faktoriga, et pakkuda piisavat IX faktori katvust esimestel ravijärgsetel päevadel. IX faktori aktiivsuse jälgimist (nt igal nädalal 3 kuu jooksul) soovitatakse pärast annustamist, et jälgida patsiendi ravivastust etranakogeendesaparvovekile.

Kasutades *in vitro* aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (aPTT)-põhist üheetapilist hüübimisanalüüsi IX faktori aktiivsuse määramiseks patsientide vereproovides, võivad nii aPTT reaktiivi tüüp kui ka analüüsis kasutatav viitstandard plasma IX faktori aktiivsuse tulemusi mõjutada. See on oluline kaalutlus eriti labori ja/või analüüsis kasutatavate reaktiivide vahetamisel (vt lõik 4.4). Seetõttu soovitatakse IX faktori aktiivsuse jälgimiseks aja jooksul kasutada sama analüüsi ja reaktiive.

Kui IX faktori aktiivsuse taseme tõusu plasmas ei saavutata, see väheneb või verejooks ei ole kontrollitav või kordub, on koos IX faktori aktiivsuse analüüsiga soovitatav IX faktori inhibiitorite annustamisjärgne testimine.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. 65-aastaste ja vanemate patsientide kohta on andmed piiratud (vt lõik 5.1).

Neerukahjustus

Mis tahes neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav.

Etranakogeendesaparvoveki ohutust ja efektiivsust raske neerukahjustuse ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksahäiretega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Etranakogeendesaparvoveki ohutust ja efektiivsust raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Etranakogeendesaparvovek on vastunäidustatud ägedate või ravimata krooniliste maksainfektsioonidega või teadaoleva kaugelearenenud maksafibroosiga või tsirroosiga patsientidele (vt lõik 4.3). Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada muude oluliste maksahäiretega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

HIV-ga patsient

HIV-positiivsetel patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. Andmed kontrollitud HIV-infektsiooniga patsientide kohta on piiratud.

Lapsed

Etranakogeendesaparvoveki ohutust ja efektiivsust lastel vanuses 0...18 aastat ei ole uuritud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ravimit Hemgenix manustatakse üheannuselise intravenoosse infusioonina pärast vajaliku annuse lahjendamist naatriumkloriidi 9mg/ml (0,9%) infusioonilahusega. Etranakogeendesaparvovekki ei tohi manustada intravenoosse tõukeannuse või boolusena.

Juhiseid ravimi manustamiskõlblikuks muutmise kohta enne manustamist vt lõik 6.6.

Infusioonikiirus

Lahjendatud ravim tuleb manustada püsiva infusioonikiirusega 500 ml/tunnis (8 ml/min).

- Infusioonireaktsiooni tekkimisel manustamise ajal tuleb infusioonikiirust aeglustada või see peatada, et tagada patsiendile talutavus. Kui infusioon lõpetatakse, võib seda infusioonireaktsiooni lahenumisel uuesti alustada aeglasemalt (vt lõik 4.4).
- Kui infusioonikiirust on vaja vähendada või infusioon peatatakse ja seda alustatakse uuesti, tuleb etranakogeendesaparvoveki lahus infundeerida lahjendatud etranakogeenedezaparvoveki kõlblikkusaja jooksul, st 24 tunni jooksul pärast annuse ettevalmistamist (vt lõik 6.3).

Täpsed juhised Hemgenix'i ettevalmistamise, käsitlemise ja juhusliku kokkupuute korral ning hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Aktiivne infektsioon, kas äge või ravile allumatu krooniline.
- Teadaoleva kauglearenenud maksafibroosi või tsirroosiga patsiendid (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ravi alustamine Hemgenix'iga

Patsiendid, kellel on juba AAV5 vektori kapsiidi vastaseid antikehi

Enne ravi Hemgenix'iga tuleb patsiente hinnata olemasolevate neutraliseerivate AAV5-vastaste antikehade tiitri suhtes.

Olemasolevad neutraliseerivad AAV5-vastased antikehad, mis ületavad tiitrit 1:678, võivad takistada transgeeni ekspressiooni soovitud ravitasemetel ja seega vähendada Hemgenix'iga ravi efektiivsust.

Andmed patsientide kohta, kellel on neutraliseerivaid AAV5-vastaseid antikehi rohkem kui 1:678, on piiratud. Ühel kliinilises uuringus osalenud patsiendil, kellel oli eelnevalt neutraliseeriv AAV5-vastaste antikehade tiiter 1:3212, ei täheldatud IX faktori ekspressiooni ja oli vajalik eksogeense IX faktori profülaktika taasalustamine (vt lõik 5.1).

Etranakogeendesaparvovekiga tehtud kliinilistes uuringutes oli patsientide alamrühm, kellel tuvastati olemasolevad neutraliseerivad AAV5-vastased antikehad kuni tiitrini 1:678 ja kellel olid IX faktori aktiivsuse keskmised tasemed samas vahemikus, kuid arvuliselt madalamad võrreldes patsientide alamrühmaga, kellel puudusid tuvastatavad olemasolevad neutraliseerivad AAV5-vastased antikehad.

Mõlemal patsiendirühmal, niituvastatud olemasolevate neutraliseerivate AAV5-vastaste antikehadega kui ka ilma, esines pärast etranakogeendesaparvoveki manustamist parem hemostaatiline kaitse võrreldes IX faktori profülaktilist tavaravi saavate patsientidega (vt lõik 5.1).

Ravieelne maksafunktsioon

Enne ravi Hemgenix'iga tuleb hinnata patsiendi maksa transaminaaside aktiivsust ja teha maksa ultraheliuuring ja elastograafia. See hõlmab järgmist:

- ensüümide analüüsid (alaniini aminotransferaas (ALAT), aspartaadi aminotransferaas (ASAT), aluseline fosfataas (ALP) ja üldbilirubiin). ALAT-i analüüsitulemused tuleb teha mitte hiljem kui 3 kuud enne ravi alustamist ja ALAT-i analüüsi tuleb korrata vähemalt üks kord enne Hemgenix'i manustamist, et teha kindlaks patsiendi ALAT-i algtase;
- maksa ultraheli ja elastograafia tuleb teha mitte hiljem kui 6 kuud enne Hemgenix'i manustamist.

Kui radioloogilisel uuringul on maks normist erinev ja/või maksaensüümide aktiivsuse suurenemine püsib, on soovitatav kaaluda konsulteerimist hepatoloogiga, et hinnata patsiendi sobivust Hemgenix'i manustamiseks (vt allpool teavet maksafunktsiooni ja IX hüübimisfaktori jälgimise kohta).

Infusiooniga seotud reaktsioonid – Hemgenix'i infusiooni ajal või vahetult pärast infusiooni

Võivad tekkida infusioonireaktsioonid, sealhulgas ülitundlikkus ja anafülaksia (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb infusioonireaktsioonide tekkimise suhtes hoolikalt jälgida kogu infusiooni jooksul ja vähemalt 3 tundi pärast infusiooni lõppu.

Patsiendi taluvuse tagamiseks tuleb hoolikalt järgida lõigus 4.2 märgitud soovitatavat infusioonikiirust. Infusioonireaktsiooni kahtluse korral tuleb infusiooni aeglustada või see katkestada (vt lõik 4.2). Kliinilise otsuse põhjal võib kaaluda infusioonireaktsiooni raviks näiteks kortikosteroidi või antihistamiini kasutamist.

Jälgimine pärast ravi Hemgenix'iga

Hepatotoksilisus

Maksale suunatud maksaspetsiifilise AAV vektori intravenoosne manustamine võib põhjustada maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu (transaminiit). Transaminiit arvatakse esinevat transdutsseeritud hepatotsüütide immuunvahendatud kahjustuse tõttu ja võib vähendada geeniteraapia terapeutilist efektiivsust.

Kliinilistes uuringutes etranakogeendesaparvovekiga täheldati mööduvat, asümptomaatilist ja valdavalt kergemat maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist, kõige sagedamini esimese 3 kuu jooksul pärast etranakogeendesaparvoveki manustamist. Need transaminaaside aktiivsuse tõusud kadusid kas spontaanselt või kortikosteroidraviga (vt lõik 4.8).

Võimaliku hepatotoksilisuse riski vähendamiseks tuleb enne ravi hinnata maksa transaminaase ning teha maksa ultraheliuuring ja elastograafia (vt lõik 4.2). Pärast Hemgenix'i manustamist tuleb transaminaase hoolikalt jälgida, nt üks kord nädalas vähemalt 3 kuu jooksul. Kortikosteroidide annuse järk-järgulist vähendamist tuleb kaaluda juhul, kui ALAT tõuseb üle normi ülempiiri või patsiendi algtaseme suhtes kahekordseks koos inimese IX faktori aktiivsuse analüüsiga (vt lõik 4.4 „Maksafunktsiooni ja IX faktori jälgimine“). Maksaensüümide aktiivsuse tõusuga patsientidel on soovitatav regulaarselt jälgida transaminaase, kuni maksaensüümide aktiivsus langeb tagasi algtaseme väärtusele.

Etranakogeendesaparvoveki ohutust raske maksakahjustusega, sh tsirroosi, raske maksafibroosi (nt METAVIR'i [viirushepatiidi histoloogiliste andmete metaanalüüs] järgi 3. staadiumi haigus või maksa elastograafia (FibroScan) skoor ≥ 9 kPa) või ravile allumatu B- ja C-hepatiidiga patsientidel ei ole uuritud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

IX faktori analüüsid

IX faktori aktiivsuse analüüside tulemused on madalamad, kui neid mõõdetakse kromogeense substraadi analüüsiga (*chromogenic substrate assay*, CSA) võrreldes üheastmelise hüübimisanalüüsiga (*one-stage clotting assay*, OSA).

Kliinilistes uuringutes tuvastati CSA-ga mõõdetud IX faktori annusejärgse aktiivsuse madalamad väärtused, kus keskmise CSA ja IX faktori aktiivsuse suhe oli vahemikus 0,408...0,547 (vt lõik 5.1).

Maksafunktsiooni ja IX faktori jälgimine

Esimese 3 kuu jooksul pärast Hemgenix'i manustamist on maksa ja IX faktori jälgimise eesmärgiks märgata ALAT aktiivsuse suurenemist, millega võib kaasneda vähenenud IX faktori aktiivsus ja see võib viidata vajadusele alustada kortikosteroidravi (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Esimesed 3 kuud pärast manustamist on maksa ja IX faktori jälgimine mõeldud vastavalt maksa seisundi ja veritsemisriski rutiinseks hindamiseks.

Enne Hemgenix'i manustamist tuleb teha maksa seisundi algtaseme hindamine (sealhulgas maksafunktsiooni analüüsid 3 kuu jooksul ja hiljutine fibroosi hindamine, kasutades kuvamismeetodeid, nagu ultraheli elastograafia või laboratoorsed hindamised, 6 kuu jooksul). Kaaluge enne manustamist vähemalt kahe ALAT-mõõtmise tegemist või kasutage algtaseme määramiseks patsiendi ALAT-mõõtmiste väärtuste keskmist (näiteks 4 kuu jooksul). Maksafunktsiooni on soovitatav hinnata multidistsiplinaarse lähenemisviisi abil, milles osaleb hepatoloog, et jälgimist saaks kohandada vastavalt patsiendi individuaalsele seisundile.

Kui võimalik, on soovitatav kasutada maksaanalüüside tegemiseks algtasemel ja jälgimisperioodi jooksul sama laborit, eriti kortikosteroidravi määramise ajal, et minimeerida laboritevahelise varieeruvuse mõju.

Pärast manustamist tuleb patsiendi ALAT-i ja IX faktori aktiivsuse tasemeid jälgida vastavalt tabelile 1. ALAT-i tulemuste tõlgendamise hõlbustamiseks tuleb ALAT-i jälgimisele lisada ASAT-i ja kreatiinfosfokinaasi (*creatine phosphokinase*, CPK) jälgimine, et välistada ALAT-i tõusu alternatiivsed põhjused (sealhulgas potentsiaalselt hepatotoksilised ravimpreparaadid või ained, alkoholi tarbimine või pingutust nõudev treening). Lähtuvalt patsiendi ALAT-i aktiivsuse suurenemisest võib olla näidustatud kortikosteroidravi (vt „Kortikosteroidide raviskeem“). Kortikosteroidide annuse järk-järgulisele vähendamisel on soovitatav kliinilisele näidustusele vastav iganädalane jälgimine.

Raviarstid peavad tagama pärast manustamist patsientide kättesaadavuse maksa laborianalüüside parameetrite ja IX faktori aktiivsuse sagedaseks jälgimiseks.

Tabel 1: Maksafunktsiooni ja IX faktori aktiivsuse jälgimine

	Mõõtmised	Ajavahemik	Jälgimise sagedus^a
Enne manustamist	Maksafunktsiooni analüüsid	3 kuu jooksul enne infusiooni	Algtaseme mõõtmine
	Hiljutine fibroosi hindamine	6 kuu jooksul enne infusiooni	
Pärast manustamist	ALAT ^b -i ja IX faktori aktiivsus	Esimesed 3 kuud	Igal nädalal

		4. kuni 12. kuu (1. aasta)	Iga 3 kuu järel
		2. aasta	<ul style="list-style-type: none"> IX faktori aktiivsuse tasemega > 5 RÜ/dl patsientide puhul iga 6 kuu järel (vt „IX faktori analüüsid“) Kaaluge sagedasemat jälgimist patsientidel, kellel on IX faktori aktiivsuse tase ≤ 5 RÜ/dl, ja võtke arvesse IX faktori taseme stabiilsust ja veritsemise tunnuseid.
		Pärast 2. aastat	<ul style="list-style-type: none"> IX faktori aktiivsuse tasemega > 5 RÜ/dl patsientide puhul iga 12 kuu järel (vt „IX faktori analüüsid“) Kaaluge sagedasemat jälgimist patsientidel, kellel on IX faktori aktiivsuse tase ≤ 5 RÜ/dl, ja võtke arvesse IX faktori taseme stabiilsust ja veritsemise tunnuseid.

^a Kortikosteroidide annuse järk-järgulisel vähendamisel on soovitatav iganädalane või kliinilisele näidustusele vastav jälgimine. Olenevalt konkreetsest olukorrast võib olla näidustatud ka jälgimissageduse kohandamine.

^b ALAT-i tulemuste tõlgendamise hõlbustamiseks tuleb ALAT-i jälgimisele lisada ASAT-i ja CPK jälgimine, et välistada ALAT-i tõusu alternatiivsed põhjused (sealhulgas potentsiaalselt hepatotoksilised ravimid või ained, alkoholi tarbimine või pingutust nõudev treening).

Kui patsient pöörduv hemostaatilise kontrolli eesmärgil tagasi IX faktori kontsentratsioonide/hemostaatiliste ainete profülaktilise kasutamise juurde, kaaluge ravi jälgimist ja ohjamist nende ravimite ravijuhiste järgi. Iga-aastane tervisekontroll peaks hõlmama maksafunktsiooni teste.

Kortikosteroidide raviskeem

Pärast etranakogeedesaparvoveki manustamist tekib immuunvastus AAV5 kapsiidi valgule. See võib mõnel juhul põhjustada maksa transaminaaside tõusu (transaminiit) (vt ülalpool ja lõik 4.8). Kui ALAT-i tase on esimese 3 kuu jooksul pärast annustamist üle normi ülempiiri või kui patsiendi algtaseme väärtus on kahekordistunud, tuleb immuunvastuse mahasurumiseks kaaluda kortikosteroidravi, nt alustada prednisolooni või prednisooni 60 mg ööpäevas suukaudse manustamisega (vt tabel 2).

Peale selle on soovitatav hinnata ALAT-i sisalduse suurenemise võimalikke alternatiivseid põhjuseid, sealhulgas potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimipreparaatide või ainete manustamine, alkoholi tarbimine või pingutust nõudev treening. Tuleb kaaluda ALAT-i taseme kordustestimist 24...48 tunni jooksul ja kliinilise näidustuse korral täiendavate testide tegemist alternatiivsete etioloogiate välistamiseks.

Tabel 2. Soovitatav prednisoloonravi vastuseks ALAT-i taseme tõusule:

Ajajoon	Prednisolooni suukaudne annus (mg/päevas)*
1. nädal	60

2. nädal	40
3. nädal	30
4. nädal	30
Säilitusannus, kuni ALAT-i tase jõuab taas algtasemeni	20
Annuse järk-järguline vähendamine pärast algtasemeni jõudmist	Vähendage päevast annust 5 mg/nädalas võrra

*Võib kasutada ka prednisolooniga võrdsustatud ravimeid. Prednisoloonravi ebaõnnestumise või vastunäidustuste korral võib kaaluda ka kombineeritud immunosuppressantravi skeemi või muu immunosupressiivse ravi kasutamist (vt lõik 4.5). Lisaks on soovitatav läbi viia multidistsiplinaarne konsultatsioon koos hepatoloogiga, et sobivaimal viisil kohandada kortikosteroididele alternatiivset ravi ja jälgimist vastavalt patsiendi individuaalsele seisundile.

Trombemboolsete tüsistuste oht

B-hemofiiliaga patsientidel on üldpopulatsiooniga võrreldes vähenenud trombemboolsete tüsistuste (nt kopsu trombemboolia või süvaveenitromboos) tekkimise võimalus hüübimiskaskaadis esineva puudulikkuse tõttu. B-hemofiilia sümptomite leevendamine IX faktori aktiivsuse taastamise teel võib patsientidel esile kutsuda trombemboolia potentsiaalse riski, mida on täheldatud üldises mitte-hemofiiliahaigete populatsioonis.

B-hemofiiliaga patsientidel, kellel on varasemad trombemboolsete tüsistuste riskitegurid, näiteks anamneesis kardiovaskulaarne või kardiometaboolne haigus, arterioskleroos, hüpertensioon, diabeet, kõrge vanus, võib potentsiaalne trombogeensuse risk olla suurem.

Kliinilistes uuringutes etranakogeendesaparvovekiga ei teatatud raviga seotud trombemboolsetest juhtumitest (vt lõik 5.1). Lisaks sellele ei täheldatud ühtki suprafüsioloogilist IX faktori aktiivsuse taset.

Rasestumisvastased meetmed seoses transgeense DNA eritumisega spermas

Meespatsiente tuleb teavitada vajadusest kasutada nende või nende viljastumisvõimeliste naispartnerite jaoks rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Vere, elundite, kudede ja rakkude loovutamine

Hemgenix'iga ravitavad patsiendid ei tohi loovutada verd ega siirdamiseks organeid, kudesid ja rakke. See teave on toodud patsiendi kaardil, mis tuleb patsiendile anda pärast ravi.

Immuunpuudulikkusega patsiendid

Kliinilistesse etranakogeendesaparvoveki uuringutesse ei kaasatud ühtki immuunpuudulikkusega patsienti, sealhulgas patsiente, kes said immuunsupressiivset ravi 30 päeva jooksul enne etranakogeendesaparvoveki infusiooni. Selle ravimi ohutus ja efektiivsus neil patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Immuunpuudulikkusega patsientidel põhineb ravimi kasutamine tervishoiutöötaja otsusel, võttes arvesse patsiendi üldist tervist ja kortikosteroidide kasutamise potentsiaali pärast etranakogeendesaparvoveki ravi.

HIV-positiivsed patsiendid

Etranakogeendesaparvovekiga ravitavate, kontrollitud HIV-infektsiooniga patsientide kohta on saadaval piiratud kliinilised andmed (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Ohutust ja efektiivsust viirusevastasele ravile allumatu HIV-infektsiooniga patsientidel, kelle CD4+ rakkude arv on $\leq 200/\mu\text{l}$, ei ole etranakogeendesaparvovekiga tehtud kliinilistes uuringutes tõestatud (vt lõik 4.3).

Aktiivse või ravile allumatu kroonilise infektsiooniga patsiendid

Puudub kliiniline kogemus etranakogeendesaparvoveki manustamisest ägedate infektsioonidega (nt ägedad respiratoorsed infektsioonid või äge hepatiit) või ravile allumatute krooniliste infektsioonidega (nt aktiivne krooniline B-hepatiit) patsientidele. On võimalik, et sellised ägedad või ravile allumatud infektsioonid mõjutavad ravivastust Hemgenix'ile ja vähendavad selle efektiivsust ja/või põhjustavad kõrvaltoimeid. Selliste infektsioonidega patsientidele on ravi Hemgenix'iga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ägedate või ravile allumatute krooniliste aktiivsete infektsioonide nähtude või sümptomite korral tuleb ravi Hemgenix'iga edasi lükata kuni infektsiooni taandumiseni või kontrolli alla saamiseni.

IX faktori inhibiitoritega patsiendid, IX faktori inhibiitorite tekke jälgimine

Puudub kliiniline kogemus etranakogeendesaparvoveki manustamisega patsientidel, kellel on või on olnud IX faktori inhibiitorid. Ei ole teada, kas või mil määral sellised eelnevalt olemasolevad IX faktori inhibiitorid võivad mõjutada Hemgenix'i ohutust või efektiivsust. Patsientidel, kellel on anamneesis IX faktori inhibiitorid, ei ole ravi Hemgenix'iga näidustatud (vt lõik 4.1).

Etranakogeendesaparvoveki kliinilistes uuringutes ei täheldatud patsientidel ravi alguses IX faktori inhibiitoreid ning etranakogeendesaparvovek'i inhibiitorite teket pärast ravi ei täheldatud (vt lõik 5.1).

Patsiente tuleb pärast Hemgenix'i manustamist jälgida IX faktori inhibiitorite tekkimise suhtes sobivate kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil.

IX faktori kontsentratsioonide või hemostaatiliste ainete kasutamine pärast ravi etranakogeendesaparvovekiga

Pärast etranakogeendesaparvoveki manustamist:

- Invasiivsete protseduuride, operatsioonide, traumade või verejooksude korral võib hemofiilia raviks kasutada IX faktori kontsentratsioone/hemostaatilisi aineid kooskõlas kehtivate ravijuhistega ja vastavalt patsiendi IX faktori aktiivsuse tasemele.
- Kui patsiendi IX faktori aktiivsuse tase on püsivalt alla 5 RÜ/dl ja patsiendil on esinenud korduvaid spontaanseid verejooksuepisooide, peaksid arstid kaaluma IX faktori kontsentratsioonide kasutamist selliste episoodide minimeerimiseks kooskõlas kehtivate hemofiilia ravijuhistega. Sihtliigeseid tuleb ravida vastavalt asjakohastele ravijuhenditele.

Korduv ravi ja mõju teistele adenoassotsieerunud vektorite (AAV) vahendatud raviviisidele

Ei ole veel teada, kas ravi Hemgenix'iga tohib korrata või millistel tingimustel ja mil määral tekkinud endogeensed ristreaktiivsed antikehad võiksid anda koostoimeid teistes geeniteraapiates kasutatavate AAV-vektorite kapsiididega, mis potentsiaalselt mõjutavad nende vektorite ravitõhusust (vt lõik 4.4 eespool).

Pahaloomuliste kasvaja risk vektorite integratsiooni tõttu

Integratsioonikoha analüüs tehti kliinilistes uuringutes ühe Hemgenix'iga ravitud patsiendi maksaproovide põhjal. Proovid võeti ühe aasta möödumisel manustamisest. Kõigis proovides täheldati vektori integreerumist inimese genoomi DNA-sse.

Individuaalsete integreerimissündmuste kliiniline olulisus ei ole veel teada, kuid arvestatakse, et individuaalne integreerimine inimese genoomiga võib suurendada pahaloomuliste kasvaja tekkeriski.

Kliinilistes uuringutes ei tuvastatud seoses etranakogeendesaparvoveki raviga ühtki pahaloomulist kasvajat (vt lõigud 5.1 ja 5.3). Pahaloomulise kasvaja korral peab ravi tervishoiutöötaja võtma ühendust müügiloa hoidjaga et saada juhiseid patsiendi proovide kogumise kohta vektori võimaliku integreerimise uuringuks ja integratsioonikoha analüüsiks.

Patsientidel, kellel esinevad eelnevalt hepatotsellulaarse kartsinoomi riskitegurid (nt maksafibroos, C-hepatiit või B-hepatiit, mittealkohoolne rasvmaks), on soovitatav teha regulaarselt maksa

ultraheliuuringuid ja jälgida regulaarselt alfa-fetoproteiini (AFP) taseme tõusu suhtes (nt kord aastas) vähemalt 5 aasta jooksul pärast Hemgenix'i manustamist (vt ka lõik 4.3).

Pikaajaline järelkontroll

Eeldatakse, et hemofiiliahaiged patsiendid registreeritakse järeluuringusse, milles neid jälgitakse 15 aastat, et tõendada Hemgenix'i geeniravi pikaajalist ohutust ja efektiivsust.

Naatriumi ja kaaliumi sisaldus

Ravim sisaldab 35,2 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 1,8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Enne etranakogeendesaparvoveki manustamist tuleb patsiendi olemasolevad ravimid üle vaadata, et teha kindlaks, kas neid on vaja muuta, et vältida selles lõigus kirjeldatud eeldatavaid koostoimeid.

Patsientide samal ajal võetavaid ravimeid tuleb pärast etranakogeendesaparvoveki manustamist jälgida, eriti esimese aasta jooksul, ning hinnata tuleb samaaegsete ravimite vajadust lähtuvalt patsiendi maksa seisundist ja riskist. Kui alustatakse uue ravimi võtmist, on soovitatav hoolikalt jälgida ALAT-i ja IX faktori aktiivsuse taset (nt esimese kuu jooksul iga 2 nädala järel), et hinnata potentsiaalseid toimeid mõlema tasemele.

Koostoimeid ei ole *in vivo* uuringutes uuritud.

Hepatotoksilised ravimid või ained

Selle ravimi kasutamise kogemused hepatotoksilisi ravimeid tarvitavatel või hepatotoksilisi aineid tarvitavatel patsientidel on piiratud. Etranakogeendesaparvoveki ohutus ja efektiivsus neil juhtudel ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

Enne etranakogeendesaparvoveki manustamist patsientidele, kes saavad potentsiaalselt hepatotoksilisi ravimeid või kasutavad muid hepatotoksilisi aineid (sh alkohol, potentsiaalselt hepatotoksilised taimsed tooted ja toidulisandid) ja kui tuleb otsustada selliste ainete vastuvõetavuse üle pärast ravi etranakogeendesaparvovekiga, peavad arstid arvestama, et need võivad vähendada etranakogeendesaparvoveki efektiivsust ja suurendada tõsiste maksareaktsioonide riski; eriti esimese aasta jooksul pärast etranakogeendesaparvoveki manustamist (vt lõik 4.4.).

Koostoimed ainetega, mis võivad vähendada või suurendada kortikosteroidide kontsentratsiooni plasmas

Ained, mis võivad vähendada või suurendada kortikosteroidide kontsentratsiooni plasmas (nt tsütokroomi P450 3A4 indutseerivad või inhibeerivad ained), võivad vähendada kortikosteroidravi skeemi efektiivsust või suurendada kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Vaktsineerimine

Enne etranakogeendesaparvoveki infusiooni veenduge, et patsiendi vaktsineerimised on ajakohased. Patsiendi vaktsineerimiskava võib olla vajalik kohandada, et võimaldada samaaegset immunomoduloorset ravi (vt lõik 4.4). Patsientidele ei tohi immunomoduleeriva ravi ajal elusvaktsiine manustada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Spetsiaalseid viljakuse/embrüo-loote uuringuid loomadel ei ole läbi viidud, et hinnata, kas ravimi kasutamine rasestumisvõimelistel naistel ja raseduse ajal võib olla vastsündinud lapsele kahjulik (teoreetiline risk viirusvektori integreerumiseks loote rakkudesse vertikaalse ülekandumise teel). Puuduvad andmed rasestumisvõimelistel naistel rasestumisvastaste vahendite kasutamise kestuse soovitamiseks. Seetõttu ei soovitata Hemgenix'it viljakas eas naistele.

Rasestumisvastased vahendid pärast manustamist meestel

Kliinilistes uuringutes tuvastati pärast etranakogeendesaparvoveki manustamist ajutiselt transgeenset DNA-d seemnevedelikus (vt lõik 5.2).

12 kuud pärast etranakogeendesaparvoveki manustamist peavad viljastumisvõimelised patsiendid ja nende rasestumisvõimelised naispartnerid rasestumist ära hoidma või edasi lükkama, kasutades barjäärimeetodiga rasestumisvastaseid vahendeid.

Hemgenix'iga ravitud mehed ei tohi loovutada seemnerakke, et minimeerida võimalikku iduliini edasikandumise ohtu isalt (vt lõik 4.4).

Rasedus

Selle ravimi kasutamise kohta raseduse ajal kogemused puuduvad. Hemgenix'iga ei ole loomadel reproduktsiooniuringuid läbi viidud. Ei ole teada, kas see ravim võib rasedatele naistele manustamisel kahjustada loodet või mõjutada reproduktsioonivõimet. Hemgenix'it ei tohi raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas etranakogeendesaparvovek eritub rinnapiima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Hemgenix'it ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Hiirtega tehtud loomkatsetes on hinnatud toimeid isasloomade fertiilsusele. Kahjulikku mõju fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Etranakogeendesaparvoveki infusioon mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Vahetult pärast etranakogeendesaparvoveki manustamist esinenud võimalike kõrvaltoimete, nagu ajutise pearingluse, väsimuse ja peavalu tõttu tuleb patsientidel soovitada autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olla ettevaatlik, kuni nad on kindlad, et see ravim ei tekita neid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud etranakogeendesaparvoveki kõrvaltoimed olid peavalu (väga sage; 31,6% patsientidest), ALAT-i aktiivsuse tõus (väga sage; 22,8% patsientidest), ASAT-i aktiivsuse tõus (sage; 17,5% patsientidest) ja gripitaoline haigus (väga sage; 14% patsientidest).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 3 on toodud ülevaade etranakogeendesaparvoveki kliinilistes uuringutes 57 patsiendil esinenud kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Kõrvaltoimed on loetletud esinemissageduse kategooriate järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$)

ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Etranakogeendesaparvoveki kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Pearinglus	Sage
Seedetrakti häired	Iiveldus	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Gripitaoline haigus	Väga sage
	Väsimus, halb enesetunne	Sage
Uuringud	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus, suurenenud C-reaktiivse valgu tase	Väga sage
	Vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus, vere bilirubiinisalduse tõus	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioon (ülitundlikkus, infusioonikoha reaktsioon, pearinglus, silma kihelus, õhetus, ülakõhuvalu, urtikaaria, ebamugavustunne rindkeres, pürektsia)	Väga sage*

*Sarnase meditsiinilise kontseptsiooni koondatud, infusiooniga seotud reaktsioonide sagedustulemused. Individuaalsed infusioonireaktsioonid esinesid 1...2 uuringus osalejal (esinemissagedusega 1,8...3,5%).

Maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside kõrvalekalded

Tabelis 4 on kirjeldatud pärast Hemgenix'i manustamist esinenud maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside kõrvalekaldeid. Täpsustatakse lähemalt ALAT-i aktiivsuse tõusu, kuna sellega võib kaasneda IX hüübimisfaktori vähenenud aktiivsus ja see võib näidata kortikosteroidravi alustamise vajadust (vt lisa 4.4).

Tabel 4. Maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside kõrvalekalded patsientidel, kellele manustati kliiniliste uuringute käigus etranakogeendesaparvoveki 2×10^{13} gc kehakaalu kg kohta

Laboratoorsete parameetrite tõus ^a	Patsientide arv (%) N = 57
ALAT-i aktiivsuse suurenemine > ULN^b	23 (40,4%)
> ULN ... 3,0 x ULN ^c	17 (29,8%)
> 3,0 ... 5,0 x ULN ^d	1 (1,8%)
> 5,0 ... 20,0 x ULN ^e	1 (1,8%)
ASAT-i aktiivsuse suurenemine > UNL^b	24 (42,1%)
> ULN ... 3,0 x ULN ^c	19 (33,3%)
> 3,0 ... 5,0 x ULN ^d	4 (7,0%)
Bilirubiinisalduse suurenemine > ULN^b	14 (24,6%)
> ULN ... 1,5 x ULN ^e	12 (21,1%)

Lühendid: ULN = normi ülempiir (*Upper Limit of Normal*); CTCAE = kõrvaltoimete ühtsed terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

^a Esitatud on kõrgeimad annustamisjärgsed CTCAE astmed

^b Mitte kõigil patsientidel, kellel olid laboratoorsed kõrvalekalded > normi ülempiirist, ei saavutatud kõrgete ravieelsete tasemete tõttu CTCAE 1. astet

^c CTCAE 1. aste

^d CTCAE 2. aste

^e CTCAE 3. aste

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes etranakogeendesaparvovekiga täheldati 7 patsiendil 57-st (12,3%) kergeid kuni mõõduka raskusega infusiooniga seotud reaktsioone. Infusioon katkestati ajutiselt kolmel patsiendil ning seda jätkati aeglasema infusiooni kiirusega pärast ravi antihistamiinide ja/või kortikosteroididega. Ühel patsiendil lõpetati infusioon ja seda ei jätkatud (vt lõik 5.1).

Immuunvahendatud transamiinid

Kliinilistes uuringutes esinesid ravi ajal tekkinud ALAT-i aktiivsuse suurenemised 13 patsiendil 57-st (22,8%). ALAT-i aktiivsuse suurenemise algus toimus 22. päevast kuni 787. päevani pärast annustamist. Üheksa patsienti 13-st, kellel esines ALAT-i aktiivsuse suurenemine, said järk-järguliselt vähendatavat kortikosteroidravi. Keskmise kortikosteroidravi kestus nendel patsientidel oli 81,4 päeva. Üheksal 13-st ALAT-i aktiivsuse tõusuga patsiendist tekkis ka ASAT-i aktiivsuse tõus. Kõik ravi käigus tekkinud kõrgeenenud ALAT-i sisalduse kõrvaltoimed olid mittetõsised ja lahenesid 3...127 päevaga.

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes etranakogeendesaparvovekiga IX faktori inhibiitorite teket ei täheldatud.

Kõigil etranakogeendesaparvovekiga ravitud patsientidel täheldati ootuspärast püsivat humoraalset immuunvastust infundeeritud AAV5 kapsiidile. AAV5-vastaste antikehade tase suurenes üle määramise ülempiiri (1:8748) 3. nädalaks pärast annustamist ja püsis sellest ülempiirist kõrgemal ka 24. kuul pärast annustamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilised andmed etranakogeendesaparvoveki üleannustamise kohta puuduvad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vere hüübimisfaktorid, ATC kood: B02BD16.

Toimemehhanism

Etranakogeendesaparvovek on geeniteraapia ravim, mille ülesanne on sisestada inimese IX faktorit kodeeriva DNA järjestuse koopia hepatotsüütidesse, et IX faktori toime taastamise kaudu parandada B-hemofiilia haiguse algpõhjus. Etranakogeendesaparvovek koosneb inimese IX faktori võimendatud Padua varianti kodeerivast koodon-optimeeritud DNA järjestusest (hFIXco-Padua), mis on maksaspetsiifilise LP1 promotori kontrolli all ning kapseldatud mittereplitseeruvasse rekombinantssesse adeno-assotsieerunud viiruse 5. serotüübi (AAV5) vektorisse (vt lõik 2.1).

Pärast ühte intravenoosset infusiooni sisestub etranakogeendesaparvovek eelistatult maksarakkudesse, kus vektor-DNA jääb peaaegu eranditult episomaalsesse vormi (vt lõik 5.3 allpool). Pärast transduktsiooni ekspresseerib etranakogeendesaparvovek IX-Padua faktori valku pikaajaliselt ja maksaspetsiifiliselt. Selle tulemusena parandab etranakogeendesaparvovek B-hemofiiliaga patsientidel osaliselt või täielikult tsirkuleeriva IX faktori prokoagulantse aktiivsuse puudulikkuse.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Etranakogeendesaparvoveki ohutust ja efektiivsust hinnati kahes prospektiivses, avatud, üheannuselises, ühe ravirühmaga uuringus, USA-s läbi viidud IIB faasi uuringus ja USA-s, Ühendkuningriigis ja EL-is läbi viidud III faasi rahvusvahelises uuringus. Mõlemasse uuringusse kaasati täiskasvanud meessoost

patsiendid (kehakaalu vahemik 58...169 kg), kellel oli mõõdukalt raske või raske B-hemofiilia ($\leq 2\%$ IX faktori aktiivsusest; N = 3 IIb faasis ja N = 54 III. faasis), kes said ühe intravenoosse annuse 2×10^{13} gc/kg kehakaalu kohta ning osalesid 5 aastat kestvas järelkontrollis.

Kesktes III faasi uuringus osales kokku N = 54 kaasatud meespatsienti vanuses 19...75 aastat (n = 47 ≥ 18 ja < 65 aastat; n = 7 ≥ 65 aastat), kellel oli mõõdukalt raske või raske B-hemofiilia ja kes lõpetasid ≥ 6 kuu pikkuse vaatlusliku sissejuhatava faasi IX faktori profülaktilise tavaraviga, mille järel said patsiendid ühe intravenoosse etranakogeendesaparvoveki annuse. Ravijärgse järelkontrolli visiite tehti regulaarselt, 53 patsienti 54-st läbis vähemalt 18 kuud kestva järelkontrolli. Üks jälgimisel olnud 75-aastane patsient suri 15. kuul pärast annustamist kardiogeensesse šokki ning see sündmus ei olnud raviga seotud. Ülejäänud 53 patsiendi osas 54-st jätkatakse jälgimist kokku 5 aasta jooksul pärast annustamist. Neist 1 patsient sai infusiooniga infusioonireaktsiooni tõttu osalise annuse (10%) etranakogeendesaparvoveki. Kõik patsiendid said enne etranakogeendesaparvoveki manustamist profülaktilist IX faktori asendusravi. Olemasolevaid neutraliseerivaid AAV5-vastaseid antikehi esines uuringu alguses 21 patsiendil 54-st (38,9%).

III faasi uuringu esmane efektiivsusealane eesmärk oli hinnata aastase veritsussageduse määra (*annualised bleeding rate*, ABR) vähenemist 7. ja 18. kuu vahel pärast annuse manustamist, st pärast stabiilse IX faktori ekspressiooni määra kehtestamist 6. kuuks pärast annustamist, võrreldes vaatlusliku sissejuhatava perioodiga. Sel eesmärgil arvestati kõiki veritsemisepeisooide, olenemata uurija hinnangust. Efektiivsuse tulemused näitasid etranakogeendesaparvoveki paremust pideva rutiinse IX faktori profülaktika suhtes (vt tabel 5).

Tabel 5. Veritsusjuhtumid ja aastased veritsusmäärad

Arv	≥ 6 kuud sissejuhatav periood FAS (N=54)	7...18 kuud annusejärgselt FAS (N=54)	≥ 6 kuud sissejuhatav periood (N=53) ^{***}	7...18 kuud annusejärgselt (N=53) ^{***}
Veritsustega patsientide arv	40 (74,1%)	20 (37,0%)	40 (75,5%)	19 (35,8%)
Veritsusteta patsientide arv	14 (25,9%)	34 (63,0%)	13 (24,5%)	34 (64,2%)
Veritsuste arv	136	54	136	49
Veritsusjuhtude arv inimaastate kohta	33,12	49,78		
Kohandatud [*] ABR ^{**} (95% usaldusintervall) mis tahes veritsuste korral	4,19 (3,22; 5,45)	1,51 (0,81; 2,82)	3,89 (2,93; 5,16)	1,07 (0,63; 1,82)
ABR-i vähenemine (sissejuhatusest ravijärgse faasini) Kahepoolne 95% Wald CI Ühepoolne p-väärtus ^{****}	-	64% (36%, 80%) 0,0002		72% (57%, 83%) p<0,0001
Raskete veritsustega patsientide arv	10 (18,5%)	7 (13%)	-	-
Väga raskete veritsustega patsientide arv	3 (5,6%)	2 (3,7%)	-	-
Kohandatud ABR spontaansete veritsuste jaoks Ühepoolne p-väärtus	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
Kohandatud ABR liigeseveritsuste jaoks Ühepoolne p-väärtus	2,35	0,51 p<0,0001	-	-
Kohandatud ABR traumaatiliste veritsuste jaoks Ühepoolne p-väärtus	2,09	0,62 p<0,0001	-	-

Lühendid: ABR = aastane veritsusmäär; FAS = täielik analüüsikomplekt (*Full Analysis Set*), mis hõlmab kõiki ravimit saanud 54 patsienti; CI = usaldusvahemik (*confidence interval*)

^{*} Kohandatud ABR: Kohandatud ABR-i määra ning ABR-i võrdlust sissejuhatava ja ravijärgse perioodi vahel hinnati statistilise modelleerimise põhjal (st korduvate mõõtmiste põhjal, mis olid üldhinnangulised

võrrandite negatiivse binomiaalse regressiooni mudeli järgi, mis arvestas uuringupaaris ülesehitust nihkeparameetriga, et arvestada erinevaid kogumisperioode. Raviperiood kaasati kategoorilise kovariaadina.)

** ABR-i mõõdeti ajavahemikus 7...18 kuud pärast etranakogeendesaparvoveki infusiooni, mis näitas sel perioodil IX faktori transgeeni püsivat ekspressiooni.

*** Populatsiooni andmed hõlmavad kõiki annuse saanud patsiente, välja arvatud üks patsient, kellel oli olemasolev neutraliseeriva AAV5-vastaste antikehade tiiter 1:3212 ja kellel ei tekkinud ravivastust, st IX faktori ekspressiooni ega annustamisjärgset aktiivsust.

**** Ühepoolne p-väärtus $\leq 0,025$ ravijärgsel perioodil/sissejuhatavas faasis < 1 loeti statistiliselt oluliseks.

Pärast etranakogeendesaparvoveki ühekordse annuse manustamist täheldati üheetapilise (aPTT-põhise) analüüsiga IX faktori aktiivsuse kliiniliselt olulist suurenemist (vt tabel 6). IX faktori aktiivsust mõõdeti ka kromogeense analüüsiga ja tulemused olid madalamad kui üheetapilise (aPTT-põhise) analüüsi tulemused, keskmise kromogeense ja üheastmelise IX faktori aktiivsuse suhtega vahemikus 0,408...0,547 6. kuni 24. kuul annustamisjärgsel perioodil.

Tabel 6. Saastumata² faktor IX aktiivsus 6., 12., 18. ja 24. kuul (FAS; üheetapiline (aPTT-põhine) analüüs)

	Algtase ¹ (N=54) ²	6 kuud annusejärgselt (N=51) ²	12 kuud annusejärgselt (N=50) ²	18 kuud annusejärgselt (N=50) ²	24 kuud annusejärgselt ⁵ (N=50) ²
Keskmine % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Mediaanne % (min, max)	1,0 (1,0; 2,0)	37,30 (8,2; 97,1)	39,90 (5,9; 113,0)	33,55 (4,5; 122,9)	33,85 (4,7; 99,2)
Muutus algtasemega võrreldes Vähimruutude (LS) keskmine (SE) ³ 95% CI Ühepoolne p-väärtus ⁴	ei ole kohaldatav	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

Lühendid: aPTT = aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (*activated Partial Thromboplastin Time*); CI = usaldusvahemik; FAS = täisanalüüsi komplekt, mis hõlmab kõiki 54 patsienti, kellele ravimit manustati; LS = vähimruut (*least squares*); max = maksimum; min = miinimum; n.a. = ei ole kohaldatav (*not applicable*); SD = standardhälve (*standard deviation*); SE = standardviga (*standard error*).

¹Algtase: algtaseme IX faktori aktiivsus arvutati välja uuringus osaleja varasema B-hemofiilia raskusastme põhjal, mis on märgitud osaleja andmekaadil. Kui uuringus osalejal oli dokumenteeritud raske IX faktori puudulikkus (IX faktori plasmataase $< 1\%$), asendati tema algtaseme IX faktori aktiivsuse tase 1%-ga. Kui uuringus osalejal oli dokumenteeritud mõõdukalt raske IX faktori puudulikkus (IX faktori plasmataase $\geq 1\%$ ja $\leq 2\%$), asendati tema algtaseme IX faktori aktiivsuse tase 2%-ga.

²Saastumata: eksogeense IX faktori kasutamise viie poolestusaja piires kogutud vereproovid jäeti välja. Saastumise määramisel arvestati nii eksogeense IX faktori kasutamise kuupäeva ja kellaaega kui ka vereproovi võtmist. Patsiendid, kellel oli kesklabori määratud ravijärgne saastumata väärtus null, määrati selle analüüsi jaoks algväärtuse muutus nulliks ja algtasemejärgsed väärtused võrdsustati nende algväärtusega. IX faktori algtase arvutati patsientide varasema B-hemofiilia raskusastme põhjal, mis on märgitud osaleja andmekaadil. FAS hõlmas üht patsienti, kes sai ainult 10% plaanitud annusest, üht patsienti, kes suri 15. kuul pärast annustamist mitteseotud samaaegse haiguse tõttu, üht patsienti, kelle olemasoleva neutraliseeriva AAV5-vastaste antikehade tiiter oli 1:3212 ja kes ei allunud ravile, ja üht patsienti, kellel oli saastumine eksogeense IX faktoriga. Seega hõlmasid populatsiooni andmed 54 kuni 50 saastumata proovidega patsienti.

³Vähimruutude keskmine (SE): keskmine alates korduvatest mõõtmistest lineaarses segamudelil, arvestades visiiti kategoorilise kovariaadina.

⁴Ühepoolne p-väärtus $\leq 0,025$ üle algtaseme ravijärgsel perioodil loeti statistiliselt oluliseks.

⁵24. kuu andmed põhinesid *ad-hoc* analüüsil ja p-väärtust ei kohandatud paljususe suhtes.

IX faktori valgu ekspressiooni algus pärast annustamist oli tuvastatav esimesest saastumata mõõtmisest 3. nädalal. Üldjoontes, kuigi IX faktori valgu kineetiline profiil oli ravijärgsel perioodil varieeruvam, järgis see IX faktori aktiivsusele sarnast suundumust.

IX faktori aktiivsuse kestvusanalüüs näitas stabiilset IX faktori taset 6...24 kuuni. Kestvusanalüüs näitas etranakogeendesaparvoveki annustamisjärgse IX faktori aktiivsuse osas sarnast trendi eelkäija rAAV5-hFIX geeniteraapiaga, mis kodeeris inimese metsiktüüpi IX faktorit ja mis näitas stabiilset annusejärgset IX faktori aktiivsust 6 kuust kuni 5 aastani (vt lõik 5.3).

Kuigi üldiselt täheldati arvuliselt madalamat keskmist IX faktori aktiivsust patsientidel, kellel olid varem olemas neutraliseerivad AAV5-vastased antikehad, ei leitud kliiniliselt olulist korrelatsiooni patsientide endi olemasoleva AAV5-vastaste antikehade tiitri ja nende IX faktori aktiivsuse vahel 18 kuud pärast annustamist (vt tabel 7). Ühel olemasolevate AAV5-vastaste antikehadega patsiendil, kellel oli skriinimisel tiiter 1:3212, ei täheldatud ravivastust etranakogeendesaparvoveki ravile (IX faktori ekspressioonita ja aktiivsuset).

Tabel 7. Endogeense IX faktori aktiivsuse tase pärast annustamist patsientidel, kellel on olemas või puuduvad neutraliseerivad AAV5-vastased antikehad (FAS; üheetapiline (aPTT-põhine) analüüs) või mitte

	Patsientide arv	IX faktori keskmine aktiivsus (%) (SD)	IX faktori aktiivsuse mediaan (%) (minimaalne, maksimaalne)	Muutus algtasemega võrreldes		
				Vähimruutude keskmine (SE) [†]	95% CI	Ühepoolne p-väärtus
Olemasolevate neutraliseerivate AAV5-vastaste antikehadega						
Algtase	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0; 2,0)	ei ole kohaldatav	ei ole kohaldatav	ei ole kohaldatav
6. kuu	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2; 90,4)	30,79 (3,827)	23,26; 38,32	<0,0001
12. kuu	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5; 73,6)	31,59 (3,847)	24,02; 39,16	<0,0001
18. kuu	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3; 57,9)	26,83 (3,854)	19,24; 34,41	<0,0001
24. kuu	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62; 36,08	<0,0001
Ilma olemasolevate neutraliseerivate AAV5-vastaste antikehadeta						
Algtase	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0; 2,0)	ei ole kohaldatav	ei ole kohaldatav	ei ole kohaldatav
6. kuu	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4; 97,1)	39,46 (3,172)	33,23; 45,69	<0,0001
12. kuu	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9; 113,0)	43,07 (3,176)	36,83; 49,31	<0,0001
18. kuu	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5; 122,9)	38,72 (3,172)	32,49; 44,95	<0,0001
24. kuu	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7; 99,2)	37,40 (2,933)	31,64; 43,16	<0,0001

Lühendid: FAS = täielik analüüsikomplekt, mis hõlmab kõiki 54 patsienti, kellele ravimit manustati; aPTT = aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg; CI = usaldusvahemik; LS = vähimruut; max = maksimum; min = miinimum; n.a = ei ole kohaldatav; SD = standardhälve; SE = standardviga.

[†]Vähimate ruutude keskmine (SE): korduvatest mõõtmistest lineaarse segamudeliga, arvestades visiiti kategooriaalse kovariaadina.

Uuring näitas sissejuhatavas perioodis ka etranakogeendesaparvoveki paremust 18 kuud pärast annustamist võrreldes rutiinse IX faktori eksogeense profülaktikaga (vt tabel 8). IX faktoriga ravitud veritsusepisoodide esinemissagedus vähenes 7...18 kuud pärast annustamist 77% võrra (vt tabel 5).

Tabel 8. IX faktoriga ravitud veritsuste aastased määrad

	≥ 6 kuud sissejuhatav periood FAS (N=54)	7...18 kuud annusejärgselt FAS (N=54)
IX faktoriga ravitud veritsustega patsientide arv	37/54 (68,5%)	15/54 (27,8%)
IX faktoriga ravitud veritsuste arv	118	30
Kohandatud ABR (95% CI) IX faktoriga ravitud veritsuste ravi korral	3,65 (2,82; 4,74)	0,84 (0,41; 1,73)
ABR-i suhe IX faktoriga ravitud veritsuste korral (ravijärgsest ajast sisseejuhatava perioodini) Kahepoolne 95% Wald CI Ühepoolne p-väärtus	-	0,23 (0,12; 0,46) p<0,0001
Kohandatud ABR (95% CI) IX faktoriga ravitud spontaansete veritsuste korral	1,34 (0,87; 2,06)	0,45 (0,15; 1,39)
ABR-i suhe spontaansete veritsuste korral, mida raviti IX faktoriga (ravijärgsest ajast sisseejuhatava perioodini) Kahepoolne 95% Wald CI Ühepoolne p-väärtus	-	0,34 (0,11; 1,00) p=0,0254
Kohandatud ABR (95% CI) IX faktoriga ravitud liigeseveritsustekorral	2,13 (1,58; 2,88)	0,44 (0,19; 1,00)
ABR-i suhe liigeste veritsuste korral, mida raviti IX faktoriga (ravijärgsest ajast sisseejuhatava perioodini) Kahepoolne 95% Wald CI Ühepoolne p-väärtus	-	0,20 (0,09; 0,45) p<0,0001

Lühendid: ABR = aastased veritsusmäärad; FAS = täielik analüüsikomplekt, mis hõlmab kõiki 54 uuringus osalejat, kellele ravimit manustati; CI = usaldusvahemik

IX faktori asendusravi keskmine kasutamine vähenes märkimisväärselt 248 825,0 RÜ/aastas (98,42%; ühepoolne p < 0,0001) 7. ja 18. kuu vahel ning 248 392,6 RÜ/aastas (96,52%; ühepoolne p < 0,0001) 7...24. kuu vahel pärast ravi etranakogeendesaparvovekiga võrreldes tavapärase IX faktori profülaktikaga sisseejuhatava perioodi jooksul. 21. päevast kuni 7. kuni 24. kuuni ei vajanud 52 patsienti 54-st (96,3%) ravi saanud patsiendist pidevat rutiinset IX faktori profülaktikat.

Kokkuvõttes täheldati sarnaseid tulemusi III faasi uuringus 24. kuul pärast annustamist. On märkimisväärne, et ühelgi patsiendil ei tekkinud kahe aasta jooksul pärast annustamist etranakogeendesaparvovekist pärineva IX faktori suhtes neutraliseerivaid inhibiitoreid. Samuti ei ilmnenud ühelgi IIb faasi uuringusse kaasatud kolmest patsiendist neutraliseerivate inhibiitorite olemasolu tunnuseid kolme aasta jooksul pärast annustamist. Neil kolmel patsiendil suurenes IX faktori aktiivsus kliiniliselt olulisel määral ja nad katkestasid oma rutiinse IX faktori asendusprofülaktika kolme aasta jooksul pärast annustamist.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Hemgenix'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta B-hemofiilia ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Tingimuslik heakskiit

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine, biotransformatsioon ja eritumine

Maksas toodetud etranakogeendesaparvovekist pärineva IX faktori valgu jaotumine ja kataboolsed rajad on eeldatavasti sarnased endogeense IX faktori valguga inimestel, kellel ei ole IX faktori puudulikkust (vt lõik 5.1).

Eritumise kliiniline farmakokineetika

Eritumise farmakokineetikat iseloomustati pärast etranakogeendesaparvoveki manustamist, kasutades tundlikku polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) analüüsi, et tuvastada vektor-DNA järjestusi vere- ja spermaproovides. Analüüs on tundlik transgeense DNA, sealhulgas degradeerunud DNA fragmentide suhtes. See ei näita, kas DNA esineb vektorikapsiidis, rakkudes või maatriksi vedelikufaasis (nt vereplasmas, seemnevedelikus) või kas tegu on terve vektoriga.

III faasi uuringus täheldati mõõdetavat vektor-DNA-d, mille maksimaalsed vektor-DNA kontsentratsioonid pärast annuse manustamist olid veres ($n = 53/54$) ja spermas ($n = 42/54$) mediaanajaga vastavalt (T_{max}) 4 tundi ja 42 päeva. Keskmised tippkontsentratsioonid olid veres ja seemnevedelikus vastavalt $2,2 \times 10^{10}$ koopiat/ml ja $3,8 \times 10^5$ koopiat/ml. Pärast maatriksis maksimumi saavutamist väheneb transgeense DNA kontsentratsioon püsivalt. Eritumise puudumine määratleti patsientidel 3 järjestikuse proovina, milles vektor-DNA kontsentratsioon oli alla tuvastuspiiri (*below the limit of detection*, $< LOD$). Selle määratluse järgi saavutas kokku 56% (30/54) patsientidest vektor-DNA puudumise verest ja 69% (37/54) spermast 24. kuuks. Mediaanaeg eritumise puudumiseni oli veres 52,3 nädalat ja seemnevedelikus 45,8 nädalat 24. kuul pärast annust. Mitmed uuringus osalejad ei teinud nõutud arvu vere- ja spermaproove, mis oleks võimaldanud hinnata eritumise staatust vastavalt määratlusele. Võttes arvesse viimase kahe järjestikuse prooviga saadud eritumistulemusi, tuvastati vektor-DNA puudumine verest ja spermast 24 kuud pärast annustamist kokku 40-l patsiendil 54-st (74%) ja 47-l patsiendil 54-st (87%) patsiendil.

Farmakokineetika eripopulatsioonides

Neerukahjustusega patsiendid

III faasi uuringus esines suuremal osal patsientidest ($n = 45$) normaalne neerufunktsioon (kreatiniini kliirens (CL_{cr}) = ≥ 90 ml/min, määratletud Cockcrofti-Gaulti valemiga), 7 patsiendil esines kerge neerupuudulikkus ($CL_{cr} = 60 \dots 89$ ml/min) ja ühel patsiendil esines mõõdukas neerupuudulikkus ($CL_{cr} = 30 \dots 59$ ml/min).

Nendel patsientidel ei täheldatud IX faktori aktiivsuses kliiniliselt olulisi erinevusi.

Etranakogeendesaparvoveki ei uuritud raske neerukahjustusega ($CL_{cr} = 15 \dots 29$ ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega ($CL_{cr} < 15$ ml/min) patsientidel.

Maksakahjustusega patsiendid

III faasi uuringus ei esinenud erinevas astmes maksasteatoosiga patsientidel kliiniliselt olulisi erinevusi IX faktori aktiivsuse tasemes.

Raske maksakahjustuse ja kaugelearenenud fibroosiga patsiente ei uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksilisus

Prekliinilisi uuringuid alustati geeniteraapia ravimiga, milles kasutati rekombinantset adeno-assotsieerunud viiruse 5. serotüüpi (rAAV5), mis ekspresseerib inimese IX hüübimisfaktori metsiktüüpi (rAAV5-hFIX). Seejärel arendati rAAV5-hFIX-ist etranakogeendesaparvoveki (rAAV5-hFIX-Padua), tekitades inimese IX faktori transgeenis kahenukleotiidne muutus. Selle tulemusena tekib IX faktori looduslikult esinev Padua variant, millel on oluliselt kõrgeim aktiivsus (vt lõik 5.1).

Kõrvaltoimeteta taset (*No Observed-Adverse-Effect-Level*, NOAEL) täheldati ahvilistel annuses 9×10^{13} g/kg kehamassi kohta, mis on ligikaudu 5 korda suurem inimese etranakogeendesaparvoveki annusest ehk 2×10^{13} g/kg kehamassi kohta.

Pärast intravenooset manustamist hinnati hiirel ja ahvilistel etranakogeendesaparvoveki ja selle eelkäija (inimese metsikut tüüpi IX faktoriga geeniravi) biojaotust (vt lõik 5.3). Annusest sõltuv eelistatud jaotus maksa toimus nii mõlema vektori kui ka nende transgeeni ekspressiooni korral.

Genotoksilisus

Hinnati rAAV5-hFIX-iga seotud genotoksilisi ja reproduktiivseid riske. Integratsioonikohti analüüsiti hiirte ja ahviliste maksakoe genoomses DNA-s pärast neile rAAV5-hFIX-i süstimist kuni annuseni $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg kehamassi kohta, mis vastab ligikaudu 10 korda inimese kliinilisest annusest suuremale annusele. Maksakoest saadud rAAV5-hFIX-vektor-DNA järjestused olid peaaegu eranditult episomaalses vormis, mis ei olnud katseloomade DNA-sse integreerunud. Ülejäänud madalal tasemel integreerunud rAAV5-hFIX DNA oli jaotunud üle kogu katseloomade genoomi ilma eelistatud integreerumiseta inimestel pahaloomuliste kasvajate tekkega seotud geenidesse (vt lõik 4.4 „Pahaloomuliste kasvajate risk vektori integreerumise tulemusena“).

Kartsinogeensus

Etranakogeendesaparvovek ga ei ole läbi viidud spetsiaalseid kartsinogeensusuuringuid. Kuigi puuduvad sobivad loomudelid etranakogeendesaparvovek tumorigeense ja kartsinogeense potentsiaali hindamiseks inimestel, ei ole toksikoloogilised andmed tumorigeensusust näidanud.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Etranakogeendesaparvovek ga ei ole läbi viidud spetsiaalseid reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid, sealhulgas embrüo/loote arengu ja fertiilsuse hindamiseks, kuna suurem osa Hemgenix'iga ravitavast patsiendipopulatsioonist on meessoost. Hiirtel hinnati iduliini edasikandumise riski pärast $2,3 \times 10^{14}$ g/kg kehamassi rAAV5-hFIX manustamist, st inimestel soovitud annusest ligikaudu 10 korda suuremas annuses. rAAV5-hFIX-i manustamise järel esines tuvastatav hulk vektor-DNA-d isaste loomade reproduktiivorganites ja spermas. Samas ei tuvastatud nende hiirte paaritamisel ravimata emasloomadega 6 päeva pärast manustamist rAAV5-hFIX vektor-DNA-d emasloomade reproduktiivkudedes ega järglastes, mis näitas, et isaslooma iduliini ülekandumist ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Polüsorbaat-20
Kaaliumkloriid
Kaaliumfosfaat
Naatriumkloriid
Naatriumfosfaat
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

24 kuud.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega (vt lõik 6.6) võib Hemgenix'it hoida temperatuuril 15 °C...25 °C infusioonikotis valguse eest kaitstult. Siiski, etranakogeendesaparvoveki annus tuleb patsiendile manustada 24 tunni jooksul pärast annuse ettevalmistamist.

Lahustamisjärgne stabiilsus määrati polüetüleeni/polüpropüleeni (PE/PP) kopolümeeri ja polüvinüülkloriidi (PVC)-vabade naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega infusioonikottide puhul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Enne kasutamist lahjendada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml lahust I tüüpi klaasviaalis (klorobutüülkummist) punnkorgiga, alumiiniumist tihend äratõmmatava korgiga.

Hemgenix on saadaval 10 ml viaalis.

Ühes pakendis olevate viaalide koguarv vastab patsiendi individuaalse annustamisvajadusele vastavalt kehakaalule ja on toodud pakendil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

See ravimpreparaat sisaldab geneetiliselt modifitseeritud organisme (GMO).

Etranakogeendesaparvoveki ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb kanda isikukaitsevahendeid, sealhulgas kindaid, kaitseprille, kaitseriietust ja -maske.

Etranakogeendesaparvoveki ettevalmistamine enne manustamist

1. Kasutada etranakogeendesaparvoveki ettevalmistamisel ja manustamisel aseptilisi tehnikaid.
2. Kasutada etranakogeendesaparvoveki viaali/viaale (ühekordset viaali/ühekordseid viaale) ainult üks kord.
3. Kontrollida etranakogeendesaparvoveki vajalikku annust vastavalt patsiendi kehakaalule. Ühes valmis pakendis olevate viaalide koguarv vastab iga patsiendi individuaalsele annustamisvajadusele vastavalt kehakaalule.
4. Enne manustamist tuleb etranakogeendesaparvoveki muuta manustamiskõlblikuks naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
 - Tõmmata Hemgenix'i arvatud annuse (ml) maht 500 ml-st infusioonikotist (-kottidest) naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega välja. Väljatõmmatav maht sõltub patsiendi kehakaalust.
 - o Patsientidel kehakaaluga < 120 kg tõmmata 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus välja vastavalt Hemgenix'i üldannusele (ml) ühest 500 ml-st infusioonikotist.
 - o Patsientidel kehakaaluga ≥ 120 kg tõmmata 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus vastavalt Hemgenix'i üldannusele (ml) kahest 500 ml-st infusioonikotist, tõmmates pool mahtu kummastki kahest 500 ml infusioonikotist.
 - Seejärel lisada vajalik etranakogeendesaparvoveki annus infusioonikotti(desse), et infusioonikottide kogumaht oleks taas 500 ml.

5. Lisada Hemgenix'i annus otse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse. Mitte lisada Hemgenix'i annust lahjendamise ajal infusioonikotis olevasse õhku.
6. Lahuse segamiseks ja manustamiskõlblikuks muudetud ravimi ühtlase jaotumise tagamiseks pöörata infusioonikotti (-kotte) õrnalt vähemalt 3 korda ümber.
7. Vahutamise vältimiseks:
 - mitte raputada etranakogeendesaparvoveki viaali (viaale) ja ettevalmistatud infusioonikotti (-kotte).
 - mitte kasutada etranakogeendesaparvoveki ettevalmistamisel filtrinõelu.
8. Mahavalgumise ja/või aerosooli moodustumise ohu vähendamiseks tuleb infusioonikott/-kotid varustada infusioonivoolikuga, mis on eeltäidetud steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
9. Infusioonivoolikud, mis on eeltäidetud steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, tuleb enne kasutamist ühendada peamise intravenoosse infusioonivoolikuga, mis on samuti täidetud steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
10. Kasutada ainult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, kuna etranakogeendesaparvoveki stabiilsus ei ole teiste lahuste ja lahustitega kindlaks tehtud.
11. Mitte infundeerida manustamiskõlblikuks muudetud etranakogeendesaparvoveki lahust teiste ravimitega samas intravenoosses liinis.
12. Mitte kasutada tsentraalkateetrit ega porti.

Manustamine

13. Manustamiskõlblikuks muudetud etranakogeendesaparvoveki tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida. Manustamiskõlblikuks muudetud etranakogeendesaparvovek peab olema selge värvitu lahus. Kui infusioonikotis on näha osakesi, hägusust või värvimuutust, ei tohi etranakogeendesaparvoveki kasutada.
14. Kasutada ravimit pärast manustamiskõlblikuks muutmist võimalikult kiiresti. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilitusaeg ei tohi ületada jaotises 6.3 välja toodud aega.
15. Kasutada integreeritud (voolikusisest) 0,2 µm filtrit, mis on valmistatud polüetersulfoonist (PES).
16. Manustamiskõlblikuks muudetud etranakogeendesaparvoveki lahus tuleb manustada perifeersesse veeni eraldi intravenoosse infusiooniliini abil perifeerse veenikateetri kaudu.
17. Etranakogeendesaparvoveki lahus tuleb infundeerida hoolikalt, järgides infusiooniirust (infusiooniirusi), mis on toodud lõigus 4.2. Manustamine tuleb lõpetada ≤ 24 tunni jooksul pärast annuse ettevalmistamist (vt lõik 4.2).
18. Kui kogu infusioonikotti(-kottide) sisu on infundeeritud, tuleb infusiooniliini loputada sama infusiooniirusega naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu etranakogeendesaparvoveki manustamine.

Meetmed juhusliku kokkupuute korral

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid.

- Juhuslikul silma sattumisel tuleb kohe loputada silmi veega vähemalt 15 minutit. Mitte kasutada alkoholilahust.
- Juhuslikul kokkupuutel nõelatorkega tuleb soodustada haava verejooksu ning pesta süstepiirkonda põhjalikult seebi ja veega.
- Juhuslikul kokkupuutel nahaga tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult seebi ja veega puhastada vähemalt 15 minutit. Mitte kasutada alkoholilahust.
- Juhusliku sissehingamise korral viia inimene värske õhu kätte.
- Juhuslikul suukaudsel kokkupuutel loputada suud rohkelt veega.
- Pöörduda igal juhul hiljem arsti poole.

Pärast kasutamist tuleb tööpinnad ja materjalid, mis võivad olla kokku puutunud etranakogeendesaparvovekiga, dekontamineerida sobiva, viirusevastast toimet omava desinfitseerimisvahendiga (nt kloori eraldav desinfitseerimisvahend nagu hüpoklorit, mis sisaldab 0,1% vaba kloori (1000 ppm)).

Ravimpreparaadi hävitamisel tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Kasutamata ravim ja ühekordselt kasutatavad materjalid, mis võivad olla kokku puutunud Hemgenix'iga (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Hooldajaid tuleb nõustada saastunud meditsiinilistest lisaainetest tekkinud jäätmematerjali nõuetekohase käsitlemise osas Hemgenix'i kasutamise ajal.

Pärast kasutamist tuleb tööpinnad ja materjalid, mis võivad olla kokku puutunud etranakogeendesaparvovekiga, dekontamineerida sobiva, viirusevastast toimet omava desinfitseerimisvahendiga (nt kloori eraldav desinfitseerimisvahend nagu hüpoklorit, mis sisaldab 0,1% vaba kloori (1000 ppm)) ja võimaluse korral autoklaavida.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1715/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. veebruar 2023
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07. detsember 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

II LISA

- A. **BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. **ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutav tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumised läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Hemgenix'i kasutuselevõttu igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja (MLH) kooskõlastama riiklike pädevate asutustega teavitusprogrammi sisu ja vormi.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Hemgenix'it turustatakse, on kõigile tervishoiutöötajatele ning patsientidele/hooldajatele, kes eeldatavasti välja kirjutavad, kasutavad või jälgivad Hemgenix'i manustamist, juurdepääs järgmistele õppematerjalide pakettidele. Need paketid

tõlgitakse kohalikku keelde, et arstid ja patsiendid saaksid aru kavandatavatest leevendavatest meetmetest.

- Arsti õppematerjal
- Patsiendi teabepakett.

Arsti teabematerjal koosneb järgmisest.

- Juhend tervishoiutöötajatele.
- Ravimi omaduste kokkuvõte.
- Patsiendi/hooldaja juhend.
- Patsiendikaart.

Patsiendi teabepakett koosneb järgmisest:

- Patsiendi/hooldaja juhend.
- Patsiendikaart.
- Patsiendi infoleht.

Juhendi tervishoiutöötajatele põhisõnumid:

- Patsiendi teavitamine olulisest tuvastatud hepatotoksilisuse riskist ning horisontaalse ja iduliini edasikandumise, IX hüübimisfaktori inhibiitorite tekkimise, vektori genoomi integreerumisega seotud pahaloomuliste haiguste tekkimise ja trombemboolia tekkimise olulistest potentsiaalsetest riskidest ning nende riskide vähendamise võimalustest.
- Enne ravi kohta otsuse tegemist peab tervishoiutöötaja arutama patsiendiga Hemgenix'i tutvustamisel ravivalikuna Hemgenix'iga seotud riske, kasu ja määramatusi, sealhulgas järgmist:
 - Hemgenix'i kasutamisel tuleb mõnel juhul manustada kortikosteroide, et ravida maksakahjustust, mida see ravim võib tekitada. Seetõttu tuleb piisava sagedusega jälgida patsiendi maksafunktsiooni ja vältida hepatotoksiliste ravimite või ainete samaaegset kasutamist, et vähendada hepatotoksilisuse tekkimise riski ja võimalikku Hemgenix'i ravitoime vähenemist;
 - olemasolevate neutraliseerivate AAV5-vastaste antikehade kõrge tiiter võib vähendada Hemgenix'iga ravimise efektiivsust; enne ravi Hemgenix'iga tuleb patsiente hinnata olemasolevate neutraliseerivate AAV5-vastaste antikehade tiitri suhtes;
 - on võimalus, et patsient ei allu ravile Hemgenix'iga. Ravivastuseta patsientidel võivad ikkagi tekkida pikaajalised riskid;
 - pikaajalist ravitoimet ei ole võimalik ette näha;
 - patsientidele, kes ravile ei allu või kellel ravitoime kaob, ei ole kavas ravimit uuesti manustada;
 - patsiente tuleb testida IX hüübimisfaktori inhibiitorite suhtes IX hüübimisfaktori inhibiitorite tekkimise jälgimiseks;
 - tuletada patsientidele meelde enda registris registreerimise tähtsust pikaajaliste toimete järelkontrolliks;
 - tervishoiutöötaja peab andma patsiendile patsiendi juhendi ja patsiendikaardi.

Patsiendi-/hooldajajuhendi põhisõnumid:

- Täieliku arusaamise tähtsus Hemgenix'i raviga seotud kasust ja riskidest ning sellest, mis on ja mis ei ole veel pikaajaliste toimete kohta seoses nii ohutuse kui ka efektiivsusega teada.
- Seega arutab arst patsiendiga enne ravi alustamise üle otsustamist järgmist:
 - Hemgenix'i kasutamisel on mõnel juhul vajalik ravida kortikosteroididega maksakahjustust, mida see ravim võib põhjustada, ning et arst tagab patsientide kättesaadavuse regulaarseteks vereanalüüsideks, et hinnata ravivastust Hemgenix'ile ja maksa tervist. Patsiendid peavad teavitama tervishoiutöötajat kortikosteroidide või immunosuppressantide kasutamisest. Kui patsient ei saa kortikosteroide võtta, võib arst soovitada maksaprobleemide raviks alternatiivseid ravimeid;

- Kõrge olemasolev vektorivastane immuunsus võib vähendada Hemgenix'iga ravimise efektiivsust; patsientidel tuleb hinnata enne ravi Hemgenix'iga olemasolevate neutraliseerivate AAV5-vastaste antikehade tiitrit;
- kõik patsiendid ei pruugi ravist Hemgenix'iga kasu saada. Ravivastuseta patsientidel tekivad ikkagi pikaajalised riskid;
- oluliste potentsiaalsete riskide (horisontaalse ja iduliiniga edasikandumise, IX hüübimisfaktori inhibiitorite tekkimise, vektori genoomi integreerumisega seotud pahaloomuliste haiguste riskid ja tromboemboolia tekkimise risk) tuvastamise ja vähendamise võimalused regulaarse arstliku jälgimise abil, sealhulgas, et:
 - trombembooliale viitavate sümptomite korral pöörduda kohe arsti poole.
 - reproduktiivse potentsiaaliga meespatsiendid või nende naissoost partnerid peavad kasutama barjäärimeetodiga rasestumisvastaseid vahendeid ühe aasta jooksul pärast Hemgenix'i manustamist;
 - Hemgenix sisaldab viirusvektorit, millega võib kaasneda pahaloomulise kasvaja tekkimise risk. Maksarakulise kartsinoomi olemasolevate riskiteguritega patsientidel on vajalik regulaarne maksa jälgimine vähemalt 5 aasta jooksul pärast ravi Hemgenix'iga;
 - patsiendid ei tohi annetada verd ega spermat ega siirdamiseks elundeid, kudesid ega rakke;
- patsiendile antakse patsiendikaart, mida tuleb näidata igale arstile või meditsiiniõele, kelle vastuvõtule patsient läheb;
- patsiendiregistris osalemise tähtsus 15 aastat kestvaks järelkontrolliks.

Patsiendikaardi põhisõnumid:

- Kaardiga teatatakse tervishoiutöötajatele, et patsiendile on antud B-hemofiilia raviks Hemgenix'it
- Patsient peab näitama patsiendikaarti arstile või meditsiiniõele iga kord neid külastades
- Patsient peab trombembooliale viitavate sümptomite tekkimise korral pöörduma meditsiinitöötaja poole
- Patsiendile tuleb teha korrapäraseid vereproove ja läbivaatusi, vastavalt arstilt saadud juhiste
- Kaardil peab olema hoiatus tervishoiutöötajatele, et patsient võib saada ravi kortikosteroididega Hemgenix'iga seotud hepatotoksilisuse vähendamiseks.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Etranakogeendesaparoveki pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse edasiseks iseloomustamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb raske ja mõõdukalt raske B-hemofiilia (kaasasündinud IX hüübimisfaktori puudulikkus) ja kelle anamneesis ei esine IX hüübimisfaktori inhibiitoreid, peab müügiloa hoidja esitama registriandmetel põhineva uuringu lõpliku analüüsiaruande, vastavalt kokkulepitud uuringuplaanile.	31. detsember 2044

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a (4) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Etranakogeendesaparoveki efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb raske ja mõõdukalt raske B-hemofiilia (kaasasündinud IX hüübimisfaktori puudulikkus) ja kelle	30. juuni 2024

<p>anamneesis ei esine IX hüübimisfaktori inhibiitoreid, peab müügiloa hoidja esitama keskse uuringu CT-AMT-061-01 lõpptulemused, sealhulgas 5-aastase järelkontrolli tulemused.</p>	
<p>Etranakogeendesaparvoveki efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb raske ja mõõdukalt raske B-hemofiilia (kaasasündinud IX hüübimisfaktori puudulikkus) ja kelle anamneesis ei esine IX hüübimisfaktori inhibiitoreid, peab müügiloa hoidja esitama 54 uuringus osalejaga keskse uuringu CT-AMT-061-02 lõpptulemused (5 aasta andmed).</p>	<p>31. oktoober 2025</p>
<p>Etranakogeendesaparvoveki efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb raske ja mõõdukalt raske B-hemofiilia (kaasasündinud IX hüübimisfaktori puudulikkus) ja kelle anamneesis ei esine IX hüübimisfaktori inhibiitoreid, hoolimata uuringueelsest AAV5-vastaste neutraliseerivate antikehade tiitrist, peab müügiloa hoidja esitama 1 aasta kestnud järelkontrolli analüüsi vahearunde pärast uuringusse CSL222_4001 esimese 50 uuringus osaleja kaasamist.</p>	<p>31. detsember 2026</p>

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hemgenix 1×10^{13} genoomi koopiat/ml infusioonilahuse kontsentraat
etranakogeendeszparvovek

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml etranakogeendeszparvoveki sisaldab 1×10^{13} genoomi koopiat.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, polüsorbaat-20, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid, naatriumvesinikfosfaat, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), süstevesi. Lisateabe saamiseks vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

10 ml viaal x (patsiendile annustamiseks vajalik arv viaale)

Patsiendipõhine pakend, mis sisaldab piisavas koguses viaale vastavale patsiendile manustamiseks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

See ravimpreparaat sisaldab geneetiliselt modifitseeritud organisme (GMO).
Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1715/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Hemgenix 1×10^{13} genoomi koopiat/ml steriilne kontsentraat
etranakogeendeszaparvovek
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Hemgenix 1 x 10¹³ genoomi koopiat/ml infusioonilahuse kontsentraat etranakogeendesaparvovek (etranacogene dezaparvovec)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Teie arst annab teile patsiendikaardi. Lugege seda hoolikalt ja järgige sellel toodud juhiseid.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Hemgenix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hemgenix'i manustamist
3. Kuidas Hemgenix'it manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Hemgenix'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Hemgenix ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Hemgenix ja milleks seda kasutatakse

Hemgenix on geeniteraapia ravim, mis sisaldab toimeainena etranakogeendesaparvoveki. Geeniteraapia ravimi toime seisneb geeni viimises kehasse geneetilise defekti parandamiseks.

Hemgenix'it kasutatakse raske ja mõõdukalt raske B-hemofiilia (kaasasündinud IX faktori puudulikkus) raviks täiskasvanutel, kellel ei ole praegu ega ei ole olnud varem IX faktori valgu vastaseid inhibiitoreid (neutraliseerivad antikehad).

B-hemofiiliaga inimestel on kaasasündinud muutunud geen, mis on vajalik IX faktori, vere hüübimiseks ja verejooksu peatamiseks olulise valgu valmistamiseks. B-hemofiiliaga inimestel ei ole IX faktorit piisavalt ja neil on soodumus sisemiste või välimiste veritsuste tekkeks.

Kuidas Hemgenix töötab

Hemgenix'i toimeaine põhineb viirusel, mis ei põhjusta inimestel haigust. Seda viirust on muudetud nii, et see ei saa organismis levida, kuid suudab viia IX faktori geeni koopia maksarakkudesse. See võimaldab maksal toota IX faktori valku ja seeläbi tõsta toimiva IX faktori taset veres. See aitab verel normaalsemalt hüübida ning hoiab ära või vähendab veritsusi.

Kuidas Hemgenix töötab

Hemgenix'i toimeaine põhineb viirusel, mis ei põhjusta inimestel haigust. Seda viirust on muudetud nii, et see ei saa organismis levida, kuid suudab edastada IX faktori geeni koopia maksarakkudesse. See võimaldab maksal toota IX faktori valku ja tõstab IX faktori taset veres. See aitab verel normaalsemalt hüübida ning hoiab ära või vähendab veritsemisepisoode.

2. Mida on vaja teada enne Hemgenix'i manustamist

Hemgenix'i ei tohi manustada

- kui olete etranakogeendesaparvoveki või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on aktiivne infektsioon, mis on kas äge (lühiajaline) infektsioon, või krooniline (pikaajaline) infektsioon, mis ei allu ravimitele.
- kui teie maks ei toimi õigesti kaugelearenenud maksafibroosi (koe armistumine ja paksenemine) või tsirroosi (armistumine pikaajalise maksakahjustuse tagajärjel) tõttu.

Kui midagi ülaltoodutest kehtib teie kohta või kui te ei ole ülal toodud infos kindel, pöörduge enne Hemgenix'i kasutamist oma arsti poole.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Hemgenix'i ravi

Teie arst teeb **enne** ravi alustamist Hemgenix'iga mitu analüüsi.

Antikehade vereanalüüsid

Teie arst teeb vereanalüüsid, et kontrollida enne ravi Hemgenix'iga teatud antikehade (valkude) olemasolu, muuhulgas:

- Vereanalüüsid, et kontrollida inimese IX faktori valgu vastaste antikehade olemasolu veres (IX faktori inhibiitorid).
Kui teie test nende antikehade suhtes on positiivne, tehakse ligikaudu 2 nädala järel teine analüüs. Kui nii algse kui ka korduva testimise tulemused on positiivsed, ei alustata ravi Hemgenix'iga.
- Arst võib teha vereanalüüse Hemgenix'i valmistamiseks kasutatud viiruse tüübi vastu suunatud antikehade hulga kontrollimiseks teie veres.

Maksa tervis

Et otsustada, kas ravim teile sobib, kontrollib teie arst enne ravi alustamist Hemgenix'iga teie maksa seisundit ja teeb:

- vereanalüüse, millega kontrollitakse maksaensüümide taset teie veres;
- maksa ultraheliuuringu;
- elastograafiauuringu, et kontrollida teie maksa armistumist või paksenemist.

Hemgenix'i infusiooni ajal või vahetult pärast seda

Teie arst jälgib teid Hemgenix'i infusiooni **ajal või vahetult pärast seda**.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud kõrvaltoimed võivad ilmnedada Hemgenix'i infusiooni ajal või vahetult pärast infusiooni (tilgutamine veeni). Teie arst jälgib teid Hemgenix'i infusiooni ajal ja vähemalt 3 tunni jooksul pärast seda, kui teile on antud Hemgenix'it.

- Selliste kõrvaltoimete sümptomid on loetletud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“. Öelge **kohe** oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib selliseid või muid sümptomeid infusiooni ajal või vahetult pärast infusiooni.
- Sõltuvalt sümptomitest võidakse teie infusiooni aeglustada või katkestada. Kui infusioon katkestatakse, võib infusiooni reaktsiooni lõppemisel seda uuesti aeglasemalt alustada. Teie arst võib ka kaaluda teile infusioonireaktsiooni raviks kortikosteroidide (nt prednisoloon või prednisoon) manustamist.

Pärast Hemgenix'iga ravi

Pärast Hemgenix'iga ravi lõpetamist jätkab arst teie tervise kontrollimist. On **oluline**, et **arutate** arstiga **vereproovide ajakava**, et neid saaks teha vastavalt vajadusele.

Maksaensüümid

Hemgenix kutsub esile reaktsiooni teie immuunsüsteemis, mis võib põhjustada teatud maksaensüümide ehk transaminaaside taseme tõusu veres (transaminiit). Teie arst jälgib regulaarselt teie maksaensüümide taset, et tagada ravimi õige toimimine.

- Pärast Hemgenix'i manustamist tehakse teile vähemalt esimese 3 kuu jooksul kord nädalas vereanalüüse, et jälgida teie maksaensüümide taset.
 - Kui teil tekib maksaensüümide aktiivsuse tõus, võidakse teil sagedamini teha vereanalüüse, et kontrollida maksaensüümide taset kuni see normaaliseerub. Nende kõrvaltoimete raviks peate võib olla võtma ka teisi ravimeid (kortikosteroide).
 - Teie arst võib vajaduse korral teha ka täiendavaid analüüse, et välistada teie maksaensüümide aktiivsuse suurenemise muud põhjused, konsulteerides maksahaiguste spetsialistiga.
- Teie arst kordab maksaensüümide analüüse iga kolme kuu tagant alates 4. kuust kuni ühe aasta möödumiseni Hemgenix'i manustamisest, et teie maksa seisundit kontrollida. Teisel aastal pärast Hemgenix'i manustamist jälgib arst teie maksaensüümide aktiivsust iga poole aasta tagant. Pärast kaht aastat Hemgenix'i saamisest kontrollib arst teie maksaensüümide taset kord aastas vähemalt 5 aasta jooksul .

IX faktori tasemed

Teie arst kontrollib regulaarselt teie IX faktori taset, et näha, kas ravi Hemgenix'iga oli edukas.

- Pärast Hemgenix'i manustamist tehakse teile vähemalt esimese 3 kuu jooksul kord nädalas vereanalüüse, et jälgida teie IX faktori taset.
- Teie arst kordab maksaensüümide analüüse iga nelja kuu tagant alates 4. kuust kuni ühe aasta möödumiseni Hemgenix'i manustamisest, et teie IX faktori sisaldust kontrollida. Teisel aastal pärast Hemgenix'i manustamist kontrollib arst teie IX faktori sisaldust iga poole aasta tagant. Seejärel kontrollib arst selle taset kord aastas vähemalt 5 aasta jooksul pärast Hemgenix'i saamist.
- Kui teil tekib maksaensüümide taseme tõus või kui te vajate mõnda teist ravimit (nt kortikosteroide), tehakse teile sagedamini vereanalüüse, et kontrollida IX faktori sisaldust, kuni teie maksaensüümide tase on normaalne või lõpetate täiendava ravimi võtmise.

Muu hemofiiliaravi kasutamine

Pärast Hemgenix'i kasutamist rääkige oma arstiga, kas või millal peaksite oma muu hemofiiliaravi katkestama ja koostage raviplaan selle kohta, mida teha operatsiooni, trauma, verejooksu või mis tahes protseduuri korral, mis võiks potentsiaalselt veritsusohu suurendada. On väga oluline, et jätkaksite jälgimist ja arstivisiite, et teha kindlaks, kas vajate hemofiilia ohjamiseks teisi raviviise.

Ebanormaalne vere hüübimine (trombemboolia juhtumid)

Pärast ravi Hemgenix'iga võib teie IX faktori valgu tase tõusta. Mõnel patsiendil võib see mõneks ajaks tõusta normist kõrgemale.

- Ebatavaliselt kõrged IX faktori tasemed võivad põhjustada vere ebanormaalset hüübimist, mis suurendab trombide tekkimise riski, nt kopsus (kopsuarteri trombemboolia) või jala veresoontes (venoosne või arteriaalne tromboos). Teoreetiline oht on madal, kuna teie hüübimiskaskaadis on kaasasündinud puudulikkus, võrreldes tervete uuringus osalejatega.

- Teil võib esineda vere ebanormaalse hüübimise risk, kui teil on probleeme südame ja veresoontega (nt anamneesis südamehaigus (kardiovaskulaarne haigus), paksud ja jäigad arterid (arterioskleroos), kõrge vererõhk (hüpertensioon) või kui olete diabeetik või enam kui 50 aastat vana).
- Teie arst jälgib regulaarselt teie verd IX faktori taseme võimalike kõrvalekallete suhtes, eriti kui jätkate pärast Hemgenix'i manustamist IX faktori rutiinse profülaktika (IX faktori asendusravi) saamist (vt ka lõik 3 „Kuidas Hemgenix'it kasutada“).
- Pidage kohe nõu oma arstiga, kui täheldate ebanormaalse hüübimise tunnuseid, nagu äkiline valu rinnus, õhupuudus, äkiline lihasnõrkuse algus, tundlikkuse ja/või tasakaalu kadu, vähenenud erksus, kõnehäired või ühe või mõlema jala turse.

Vereloovutuste ja transplantatsiooniks vajalike vereloovutuste vältimine

Hemgenix'i toimeaine võib ajutiselt erituda vere, sperma, rinnapiima või väljaheidete kaudu, mida nimetatakse eritamiseks (vt ka lõik 2 „Rasedus, imetamine ja viljakus“).

Tagamaks, et ilma B-hemofiiliata inimesed ei puutuks teie kehast ja/või spermast erituva Hemgenix'i DNA-ga kokku, ei saa te pärast ravi Hemgenix'iga loovutada verd, spermat või siirdamiseks organeid, kudesid ja rakke.

Immuunpuudulikkusega patsiendid, HIV või muu infektsiooniga patsiendid

Kui teil on immuunsüsteemiga probleeme (immuunpuudulikkus), kui saate praegu või hakkate saama ravi, mis pärsib teie immuunsüsteemi, või kui teil on HIV või muu uus või hiljutine infektsioon, otsustab teie arst, kas teile võib Hemgenix'it manustada.

IX faktori valkude vastased neutraliseerivad antikehad (IX faktori inhibiitorid)

IX faktori valkude vastased neutraliseerivad antikehad võivad takistada Hemgenix'i õiget toimimist. Teie arst võib kontrollida teie verd nende antikehade suhtes, kui teie verejooksud ei allu ravile või algavad uuesti pärast Hemgenix'i manustamist (vt ka lõik 3, „Kuidas Hemgenix'it kasutada“).

Geeniteraapi jätkamine tulevikus

Pärast Hemgenix'i saamist toodab teie immuunsüsteem AAV vektorkapsiidi vastaseid antikehi. Ei ole veel teada, kas või millistes tingimustes tohib Hemgenix'iga ravi korrata. Samuti ei ole veel teada, kas või millistes tingimustes on muu geeniteraapia kasutamine võimalik.

Pahaloomuliste kasvajate risk, mida potentsiaalselt võib seostada Hemgenix'iga

- Hemgenix siseneb maksarakkudesse ja võib sattuda maksarakkude DNA-sse või teiste keharakkude DNA-sse. Seetõttu võib Hemgenix suurendada vähiriski, nt maksavähi riski (hepatotsellulaarne kartsinoom). Kuigi seda ei ole kliinilistes uuringutes seni tõestatud, on see ravimi olemuse tõttu siiski võimalik. Seetõttu peaksite seda oma arstiga arutama.
- Kui teil on hepatotsellulaarse kartsinoomi riskitegureid (nt teil esineb maksafibroos (maksa armistumine ja paksenemine) või B-hepatiit, C-hepatiit, rasvmaks (mittealkohoolne rasvmaks) või tarbite liigselt alkoholi), jälgib teie arst regulaarselt (nt kord aastas) teie pikaajalist maksa seisundit vähemalt 5 aasta jooksul pärast Hemgenix'i manustamist ja teeb järgmisi analüüse:
 - iga-aastane maksa ultraheliuuring ja
 - iga-aastane vereproov, et kontrollida nn alfafetoproteiini taseme tõusu.
- Pärast Hemgenix'iga ravi eeldatakse, et registreerute jätku-uuringusse, millega aitate uurida ravi pikaajalist ohutust 15 aasta jooksul, kui hästi see toimib ja võimalikke raviga seotud kõrvaltoimeid.

Vähi korral võib arst võtta vähiproovi (biopsia), et kontrollida, kas Hemgenix on raku DNA-sse sisenenud.

Lapsed ja noorukid

Hemgenix'i kasutamist lastel või alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Hemgenix

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kui te võtate teadaolevalt maksa kahjustavat ravimit (hepatotoksiline ravim), võib teie arst otsustada, et peate selle ravimi manustamise lõpetama, et teile oleks võimalik Hemgenix'it anda.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Hemgenix'i kasutamise kohta B-hemofiiliaga naistel andmed puuduvad.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Hemgenix'i saamist nõu oma arstiga.

- Hemgenix'iga ravimist ei soovitata rasestumisvõimelistele naistele. Veel ei ole teada, kas Hemgenix'it võib neil patsientidel ohutult kasutada, sest toime rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada.
- Hemgenix'it ei tohi raseduse ajal kasutada. Ei ole teada, kas see ravim võib raseduse ajal manustamisel kahjustada teie sündimata last.
- Hemgenix'it ei tohi kasutada imetamise ajal. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rasestumisvastaste vahendite kasutamine ja partneri raseduse vältimine teatud ajaperioodiks

Kui meespatsient on saanud ravi Hemgenix'iga, peavad patsient ja tema partner rasedusest hoiduma 12 kuud. Te peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt kahekordse barjääriga rasestumisvastased vahendid nagu kondoom või pessaar). Sellega välditakse teoreetilist riski, et IX faktori geen isale manustatud Hemgenix'ist kandub teadmata tagajärgedega üle lapsele. Samal põhjusel ei tohi meespatsiendid loovutada spermat. Arutage oma arstiga, millised rasestumisvastased vahendid on sobivad.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Hemgenix mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vahetult pärast Hemgenix'i infusiooni on tekkinud ajutist pearinglust, väsimust ja peavalusid. Kui teil tekib mõni selline kõrvaltoime, peate olema ettevaatlik, kuni olete veendunud, et Hemgenix ei mõjuta ebasoodsalt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Rääkige sellest oma arstiga.

Hemgenix sisaldab naatriumi ja kaaliumi

- Ravim sisaldab 35,2 mg naatriumi (söögisoola peamine koostiosa) ühes viaalis. See on võrdne 1,8%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

3. Kuidas Hemgenix'it manustatakse

Hemgenix'it antakse teile haiglas teie B-hemofiilia ravis kogenud ja väljaõppe saanud arsti juhendamisel.

Hemgenix'it manustatakse teile **ainult üks kord** aeglase infusioonina (tilgutamise teel) veeni. Infusioon kestab tavaliselt 1...2 tundi.

Teie arst määrab teile õige annuse, mis põhineb teie kehakaalul.

Eksogeense IX faktori ravi katkestamine

- Pärast Hemgenix'i infusiooni võib kuluda mitu nädalat, enne kui ilmneb parem veritsuskontroll ning esimestel nädalatel pärast Hemgenix'i infusiooni võib teil olla vajalik jätkata oma asendusravi eksogeense IX faktoriga.
- Teie arst jälgib regulaarselt teie verd IX faktori aktiivsuse taseme suhtes, st vähemalt esimese 3 kuu jooksul iga nädal ja seejärel regulaarsete vahemike järel ning otsustab, kas ja millal te peate saama ravi eksogeense IX faktoriga, ravi vähendama või lõpetama (vt lõik 2).

Kui teil on küsimusi Hemgenix'i kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Hemgenix'iga läbi viidud kliinilistes uuringutes täheldati järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel patsiendil 10-st)

- Peavalu
- Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres (alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine)
- Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres (aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine)
- Gripilaadne haigus
- C-reaktiivse valgu (põletikumarker) taseme tõus
- Infusiooniga seotud reaktsioon (allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus), infusioonikoha reaktsioon, pearinglus, silmade sügelus (kihelus), naha punetus, kõhu ülaosa valu, sügelev lööve (urtikaaria), ebamugavustunne rinnus ja palavik)

Sage (võib esineda kuni ühel patsiendil 10-st)

- Pearinglus
- Iiveldus
- Väsimus (kurnatus)
- Üldine halb enesetunne
- Bilirubiini (kollane aine, mis tekib punaste vereliblede lagunemise tagajärjel) taseme tõus veres
- Kreatiinfosfokinaasi (ensüüm (valk), mida leidub peamiselt südames, ajus ja skeletilihastes) suurenenud tase veres

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V.lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Hemgenix'it säilitada

Järgmine teave on ainult arstidele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja välispakendil pärast EXP.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Enne kasutamist lahjendada.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega võib Hemgenix'i hoida temperatuuril 15 °C...25 °C infusioonikotis valguse eest kaitstult kuni 24 tundi pärast annuse ettevalmistamist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate osakesi, hägusust või värvimuutust.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Hemgenix sisaldab

- Toimeaine on etranakogeendesaparvovek. Üks ml etranakogeendesaparvovekki sisaldab 1×10^{13} genoomi koopiat (gc).
- Teised koostisosad (abiained) on sahharoos, polüsorbaat-20, kaaliumkloriid, kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid, naatriumvesinikfosfaat, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), süstevesi (vt ka lõik 2, „Hemgenix sisaldab naatriumi ja kaaliumi”).

See ravim sisaldab geneetiliselt modifitseeritud organisme.

Kuidas Hemgenix välja näeb ja pakendi sisu

Hemgenix on infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Hemgenix on selge värvitu lahus.

Hemgenix tarnitakse viaalis, mis sisaldab 10 ml etranakogeendesaparvovekki.

Ühes valmis pakendis olevate viaalide koguarv vastab patsiendi individuaalse annustamisnõuetele vastavalt kehakaalule ja on toodud pakendil.

Müügi loa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügi loa hoidja kohaliku esindaja poole.

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 EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +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 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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Tähtis! Enne kasutamist tutvuge palun ravimi omaduste kokkuvõttega.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

See ravimpreparaat sisaldab geneetiliselt modifitseeritud organisme (GMO).

Etranakogeendesaparvoveki ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb kanda isikukaitsevahendeid, sealhulgas kindaid, kaitseprille, kaitseriietust ja -maske.

Etranakogeendesaparvoveki ettevalmistamine enne manustamist

1. Kasutada etranakogeendesaparvoveki ettevalmistamisel ja manustamisel aseptilisi tehnikaid.
2. Kasutada etranakogeendesaparvoveki viaali/viaale (ühekordset viaali/ühekordseid viaale) ainult üks kord.
3. Kontrollida patsiendi kehakaalu põhjal etranakogeendesaparvoveki vajalikku annust. Ühes pakendis olevate viaalide koguarv vastab iga patsiendi annustamisnõuetele vastavalt kehakaalule.
4. Enne manustamist tuleb etranakogeendesaparvoveki manustamiseksõbliguks muuta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
 - Hemgenix'i arvatud annuse (ml) maht 500 ml-st tuleb tõmmata infusioonikotist (-kottidest) naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega välja. Väljatõmmatav maht sõltub patsiendi kehakaalust.
 - o Patsientidel kehakaaluga < 120 kg tuleb tõmmata 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus vastavalt Hemgenix'i üldannusele (ml) ühest 500 ml-st infusioonikotist.
 - o Patsientidel kehakaaluga ≥ 120 kg tuleb tõmmata 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus vastavalt Hemgenix'i üldannusele (ml) kahest 500 ml-st infusioonikotist, tõmmates pool mahtu kummastki kahest 500 ml-st infusioonikotist.
 - Seejärel lisada Hemgenex'i vajalik annus infusioonikotti(desse), et infusioonikottide kogumaht oleks taas 500 ml.
5. Lisada Hemgenix'i annus otse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse. Mitte lisada Hemgenix'i annust manustamiseksõbliguks muutmise ajal infusioonikotis olevasse õhku.
6. Lahuse segamiseks ja manustamiseksõbliguks muudetud ravimi ühtlase jaotumise tagamiseks pöörake infusioonikotti (-kotte) õrnalt vähemalt 3 korda ümber.
7. Vahutamise vältimiseks:
 - Mitte raputada etranakogeendesaparvoveki viaali (viaale) ja ettevalmistatud infusioonikotti (-kotte).
 - Mitte kasutada etranakogeendesaparvoveki ettevalmistamisel filtrinõelu.

8. Mahavalgumise ja/või aerosooli moodustumise ohu vähendamiseks tuleb infusioonikott/-kotid varustada infusioonivoolikuga, mis on eeltäidetud steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
9. Infusioonivoolikud, mis on eeltäidetud steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, tuleb enne kasutamist ühendada peamise intravenoosse infusioonivoolikuga, mis on samuti täidetud steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
10. Kasutada ainult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, kuna etranakogeendesaparvoveki stabiilsus ei ole kindlaks tehtud teiste lahuste ja lahustitega.
11. Mitte infundeerida lahjendatud etranakogeendesaparvoveki lahust teiste toodetega samas intravenoosses liinis.
12. Mitte kasutada tsentraalkateetrit ega porti.

Manustamine

13. Manustamiskõlblikuks muudetud etranakogeendesaparvoveki tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida. Manustamiskõlblikuks muudetud etranakogeendesaparvovek peab olema selge värvitu lahus. Kui infusioonikotis on näha osakesi, hägusust või värvimuutust, ei tohi etranakogeendesaparvoveki kasutada.
14. Kasutada toodet pärast manustamiskõlblikuks muutmit võimalikult kiiresti. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilitusaeg ei tohi ületada jaotises 6.3 toodud aega.
15. Kasutada integreeritud (voolikusisest) 0,2 µm filtrit, mis on valmistatud polüetersulfoonist (PES).
16. Manustamiskõlblikuks muudetud etranakogeendesaparvoveki lahus tuleb manustada perifeersesse veeni eraldi intravenoosse infusiooniliini kaudu perifeerse veenikateetri kaudu.
17. Etranakogeendesaparvoveki lahus tuleb infundeerida hoolikalt, järgides infusioonikiirust (-kiirusi), mis on toodud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2. Manustamine tuleb lõpetada ≤ 24 tunni jooksul pärast annuse ettevalmistamist (vt lõik 4.2).
18. Kui kogu infusioonikoti(-kottide) sisu on infundeeritud, tuleb infusiooniliini loputada sama infusioonikiirusega naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu etranakogeendesaparvoveki manustamine.

Meetmed juhusliku kokkupuute korral

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid.

- Juhuslikul silma sattumisel loputada silmi kohe veega vähemalt 15 minutit. Mitte kasutada alkoholilahust.
- Juhuslikul kokkupuutel nõelatorkega tuleb soodustada haava verejooksu ning pesta süstepiirkonda põhjalikult seebi ja veega.
- Juhuslikul kokkupuutel nahaga tuleb kahjustatud piirkonda põhjalikult seebi ja veega puhastada vähemalt 15 minutit. Mitte kasutada alkoholilahust.
- Juhusliku sissehingamise korral viia inimene värske õhu kätte.
- Juhuslikul suukaudsel kokkupuutel loputada suud rohkelt veega.
- Pöörduda igal juhul hiljem arsti poole

Pärast kasutamist tuleb tööpinnad ja materjalid, mis võivad olla kokku puutunud etranakogeendesaparvovekiga, dekontamineerida sobiva, viirusevastast toimet omava desinfitseerimisvahendiga (nt kloori eraldav desinfitseerimisvahend nagu hüpoklorit, mis sisaldab 0,1% vaba kloori (1000 ppm)).

Ravimpreparaadi hävitamisel tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Kasutamata ravim ja ühekordselt kasutatav materjal, mis võib olla kokku puutunud Hemgenix'iga (tahked ja vedelad jäätmed), hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Riski, mis kaasneb inimese tervisele kahjuliku mõjuga kokkupuutel Hemgenix'iga, ja keskkonnariske peetakse siiski ebaoluliseks. Hooldajaid tuleb nõustada saastunud meditsiinilistest lisainetest tekkinud jäätmematerjali nõuetekohaseks käsitlemise osas Hemgenix'i kasutamise ajal.

Pärast kasutamist tuleb tööpinnad ja materjalid, mis võivad olla kokku puutunud etranakogeendesaparvovekiga, dekontamineerida sobiva, viirusevastast toimet omava desinfitseerimisvahendiga (nt kloori eraldav desinfitseerimisvahend nagu hüpoklorit, mis sisaldab 0,1% vaba kloori (1000 ppm)) ja võimaluse korral autoklaavida.