

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BEQVEZ 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ vektorgenomer/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Fidanacogen elaparvovec er et genterapilægemiddel, som består af et rekombinant viralt kapsid, som er derivet af en naturligt forekommende adeno-associeret viral serotype Rh74 (AAVRh74var) pakningsgenom, som indeholder det humane koagulationsfaktor IX (FIX)-transgen, der er modificeret til at være en variant (Padua) med høj faktor IX-aktivitet, som kaldes FIX-R338L.

Fidanacogen elaparvovec produceres i humane embryon-nyreceller vha. rekombinant DNA-teknologi.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver ml af fidanacogen elaparvovec indeholder 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ vektorgenomer (vg).

Hvert hætteglas indeholder et ekstraherbart volumen på 1 ml.

De kvantitative oplysninger vedrørende faktisk koncentration og patientdosisberegning er anført i batchinformationsarket (LIS), der ledsager lægemidlet til behandling.

Det samlede antal hætteglas i hver pakning svarer til den nødvendige dosis til den enkelte patient og afhænger af patientens legemsvægt og den faktiske koncentration (se pkt. 4.2 og 6.5).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 4,55 mg natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

En klar til let opaliserende, farveløs til let brun opløsning med en pH-værdi på 6,8-7,8 og en osmolaritet på ca. 348 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

BEQVEZ er indiceret til behandling af svær og moderat svær hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) hos voksne patienter uden faktor IX-hæmmere i anamnesen, og som ikke har påviselige antistoffer mod variant AAV serotype Rh74.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter af en læge med erfaring i behandling af hæmofili. Det anbefales, at dette lægemiddel administreres i et miljø, hvor personale og udstyr er til rådighed til at behandle eventuelle infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4).

Der skal gives en dosis af faktor IX-erstatning som profylakse før infusion af fidanacogen elaparovect (se pkt. 4.4).

Udvælgelse af patienter

Egnethed til behandlingen skal bekræftes inden for 8 uger før infusion i form af følgende prøveresultater:

- negativ test for præsisterende AAVRh74var-antistoffer, vurderet ved et CE-mærket *in vitro*-diagnostisk (IVD), som er beregnet til formålet. Hvis CE-mærket *in vitro*-diagnostisk (IVD) ikke er tilgængeligt, bør en anden valideret test anvendes.
- fravær af klinisk signifikant leversygdom (se pkt. 4.3 og 4.4).
- negativ for faktor IX-hæmmere i anamnesen og ved prøve $\leq 0,6$ Bethesda-enheder (BE).
- fravær af aktiv infektion, enten akut (såsom akut respiratorisk infektion eller akut hepatitis) eller ukontrolleret kronisk (som fx aktiv kronisk hepatitis B- eller hepatitis C- eller human immundefektvirus [hiv]-infektion) (se pkt. 4.3).

Dosering

Den anbefalede dosis af BEQVEZ er en enkelt dosis på 5×10^{11} vektorgenomer pr. kg (vg/kg) legemsvægt.

Nedenstående beregningstrin skal bruges til at fastlægge patientens dosis:

Beregning af patientens dosismængde

Dosis af BEQVEZ er baseret på patientens kropsmasseindeks (BMI) i kg/m^2 .

Tabel 1. Justering af patientens dosismængde i henhold til BMI

Patientens BMI	Justering af patientens dosismængde (kg)
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Dosismængde = Faktisk legemsvægt
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Fastlæg vha. følgende beregning: $\text{Dosismængde (kg)} = 30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{højde (m)}]^2$

Bemærk:

- Den mellemgående beregning af højde (m^2) må IKKE afrundes.
- Dosismængde skal afrundes til 1 decimal.

Beregning af patientens dosisvolumen i milliliter (ml)

Patientens dosismængde i kilogram (kg) $\times$ maldosis pr. kilogram (5×10^{11} vg/kg) = dosis i vg, der skal administreres

Dosis i vg, der skal administreres $\div$ faktisk koncentration (vg/ml)* = patientens dosisvolumen i ml

*Se det medfølgende LIS for oplysninger vedrørende den faktiske koncentration af vg pr. hætteglas.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Fidanacogen elaparvovecs sikkerhed og virkning hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Fidanacogen elaparvovec er kontraindiceret til patienter med fremskreden leverfibrose eller fremskreden levercirrose (se pkt. 4.3) og frarådes til anvendelse hos patienter med andre signifikante hepatobiliære sygdomme (se pkt. 4.4).

Patienter, som er HCV-positive /HBV-positive /hiv-positive

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter, som er positive for hepatitis C-virus (HCV), hepatitis B-virus (HBV) og/eller humant immundefektvirus (hiv). Der foreligger begrænsede data vedrørende patienter med kontrollerede hiv-infektioner og tidligere anamnese med aktiv HCV og HBV (se pkt 4.3 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. BEQVEZ sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med klinisk relevant nedsat nyrefunktion (kreatinin > 2,0 mg/dL).

Ældre

Fidanacogen elaparvovecs sikkerhed og virkning hos patienter ≥ 63 år er ikke klarlagt. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

Pædiatrisk population

Fidanacogen elaparvovecs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

BEQVEZ administreres som en enkelt dosis via intravenøs infusion over ca. 60 minutter med et passende infusionsvolumen (se pkt. 6.6).

Dosis må ikke indgives som en hurtig intravenøs injektion eller bolus. Hvis der forekommer en infusionsreaktion under administration, skal infusionshastigheden sænkes eller infusionen standses for at sikre patientens tolerabilitet. Hvis infusionen standses, kan den genstartes ved en lavere hastighed, når infusionsreaktionen er gået over (se pkt. 4.4).

Inden administration skal det bekræftes, at patientens identitet svarer til den unikke patientinformation (dvs. lotnummer) på hætteglassene, indre kartoner, ydre kartoner og den ledsagende dokumentation. Det samlede antal hætteglas, der skal administreres, skal også være i overensstemmelse med de patientspecifikke oplysninger i LIS.

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

4.3. Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktive infektioner, enten akutte eller ukontrollerede kroniske (se pkt. 4.4).

Fremskreden leverfibrose eller fremskreden levercirrose (se pkt. 4.4).

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Præeksisterende immunitet mod AAVRh74var

Der kan forekomme dannelse af anti-AAVRh74var-antistoffer efter eksponering for et virus, der er meget lig det modificerede virus. Før administration skal fravær af antistoffer mod AAVRh74var påvises vha. en passende valideret analyse (se pkt. 4.1 og 4.2). Det anbefales, at patienten får dosis så hurtigt som muligt (fx inden for 8 uger) efter antistoftest, som bekræfter fravær af anti-AAVRh74var-antistoffer.

Evaluerings af hepatobiliære funktion før behandlingen

Evaluerings af hepatobiliære forhold før behandlingen skal bekræfte fravær af klinisk signifikant hepatobiliær sygdom, defineret som en hvilken som helst af nedenstående:

- niveauer af alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) eller basisk fosfatase (BASF) $> 2 \times$ øvre grænse for normal (ULN), under hensyntagen til, at der muligvis kræves mindst 2 målinger for at fortolke variabilitet over tid (inden for højst 4 uger)
- bilirubin $> 1,5 \times$ ULN (inden for højst 4 uger)
- aktuel leverrelateret koagulopati, hypoalbuminæmi, persisterende ikterus, cirrose, aktiv viral hepatitis
- anamnese med portal hypertension, splenomegali eller hepatisk encefalopati
- negativ fibrosevurdering (højst 3 måneder før infusion).

I tilfælde af radiologiske leverabnormaliteter og/eller vedvarende forhøjede leverenzymmer anbefales samråd med en hepatolog med henblik på at vurdere, om patienten er egnet til administration af BEQVEZ.

Patienter med aktive infektioner, enten akutte eller ukontrollerede kroniske

Der er ingen klinisk erfaring med administration af fidanacogen elaparvovec hos patienter med akutte infektioner (fx akutte luftvejsinfektioner eller akut hepatitis) eller ukontrollerede kroniske infektioner (fx aktiv kronisk hepatitis B). Det er muligt, at sådanne akutte eller ukontrollerede infektioner kan påvirke responset på fidanacogen elaparvovec og reducere dets virkning og/eller medføre bivirkninger. Behandling med fidanacogen elaparvovec er kontraindiceret hos patienter med sådanne infektioner (se pkt. 4.3). Hvis der er tegn eller symptomer på akutte eller ukontrollerede kroniske aktive infektioner, skal behandlingen med fidanacogen elaparvovec udsættes, indtil infektionen er gået over eller er kommet under kontrol.

Der foreligger begrænsede data om patienter med kontrolleret hiv-infektion, som har fået behandling med fidanacogen elaparvovec.

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er risiko for infusionsrelaterede reaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner og anafylaksi, under eller kort tid efter infusion af fidanacogen elaparvovec. Patienten skal overvåges nøje for infusionsrelaterede reaktioner under hele infusionen og i mindst 3 timer efter afslutning af infusionen.

Den anbefalede infusionshastighed skal overholdes nøje for at sikre patientens tolerabilitet. Ved mistanke om en infusionsrelateret sreaktion skal infusionshastigheden sænkes, eller infusionen skal straks standses (se pkt. 4.2). Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner, herunder seponering og/eller administration af passende behandling, skal overholde retningslinjerne for håndtering af allergiske reaktioner og være baseret på klinisk erfaring.

For at minimere risikoen for akutte overfølsomhedsreaktioner skal patienten overvåges nøje for kliniske tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner og akutte eller forsinkede overfølsomhedsreaktioner. Patienten skal informeres om de tidlige tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner og informeres om at kontakte lægen og/eller søge akut lægehjælp ved en infusionsrelateret reaktion.

Seponering af faktor IX-koncentrater

Efter infusion af fidanacogen elaparvovec skal patienten seponere den profylaktiske behandling, når de endogene FIX:C-aktivitetsniveauer anses for at være tilstrækkelige til at forebygge spontan blødning.

Overvågning af faktor IX-aktivitet og leverfunktion

Efter administration af fidanacogen elaparvovec kan patienten udvikle forbigående og asymptomatiske forhøjelser af aminotransferaser (se pkt. 4.8). Forhøjelsernes nøjagtige ætiologi er endnu ikke fastlagt, men det menes, at immunmedierede forhøjelser i leverfunktionstest (LFT) er resultatet af et AAV-kapsidudløst respons med efterfølgende levercytolyse og inflammation.

Niveauerne af ALAT/ASAT og faktor IX-aktivitet skal overvåges efter administration af fidanacogen elaparvovec (se tabel 2). Monitorering af kreatinfosfokinase (CPK) anbefales for at vurdere alternative årsager til ALAT-stigninger (herunder potentielt hepatotoksiske lægemidler eller stoffer, alkoholforbrug eller anstrengende træning). Kortikosteroidbehandling skal iværksættes som respons på forhøjede aminotransferaser for at få hepatiske reaktioner under kontrol og forebygge eller mildne en potentiel reduktion i transgen-ekspression (se tabel 3 og tabel 4).

Formålet med overvågning af levertal og faktor IX i løbet af de første 6 måneder efter administration af BEQVEZ er at opdage stigninger i aminotransferaser, som kan tyde på eller være ledsaget af mindsket faktor IX-aktivitet og kan indikere behov for at iværksætte behandling med kortikosteroid. Formålet med overvågning af levertal og faktor IX efter de første 6 måneder efter administration af BEQVEZ er at vurdere leverens tilstand og blødningsrisikoen.

Tabel 2. Anbefalet overvågning af leverfunktion (ALAT og ASAT) og faktor IX-aktivitet*

Periode	Hyppighed af overvågning ^a
Uge 1-12	1 eller 2 gange om ugen
Uge 13-18	Hver uge
Uge 19-52 (udgangen af år 1)	Uge 24, 32, 42 og 52
År 2 til udgangen af år 3 ^b	Hvert kvartal
År 4 til udgangen af år 6	2 gange om året
Efter år 6	Hvert år

* Det anbefales at bruge det samme laboratorium til overvågning over tid, hvis det er muligt, især i den periode, hvor det skal besluttes, om der skal iværksættes behandling med kortikosteroid, for at minimere påvirkningen af variation mellem laboratorier.

^a Monitorering bør ske ugentligt eller efter klinisk behov under kortikosteroidnedtrapning. Tilpasning af hyppigheden af overvågning kan også være indiceret alt efter den enkelte patients situation.

^b Startende i uge 65.

Variation i testresultater for faktor IX-aktivitet

For så vidt angår overvågning af faktor IX-aktivitet, indikerer resultater fra et forsøg variation mellem laboratorier på tværs af de forskellige ettrinsreagenser, der blev anvendt i forsøget, med mere variation ved lavere niveauer af faktor IX-aktivitet (0,025 IE/ml). Disse resultater understøtter tidligere data,

som påviste forskelle i faktor IX-aktivitet fra transgen-afledt FIX-R338L-variant i forskellige ettrinsanalyser og kromogene analyser, med konsekvent højere faktor IX-aktivitet observeret for de silicabaserede ettrinsanalyser.

Det anbefales at bruge det samme laboratorium (kromogene analyser eller ettrinsanalyser) til overvågning af faktor IX-aktivitet over tid, hvis det er muligt, især i den periode, hvor det skal besluttes, om der skal iværksættes behandling med kortikosteroid, for at minimere påvirkningen af variation mellem laboratorier.

Baseret på et *in vitro*-forsøg interfererede transgen-FIX-R338L-variantprotein i plasmaprøver fra fidanacogen elaparovect-deltagere ikke med påvisning af FIX-aktivitet fra FIX-produkter, der var plasmaderiveret, rekombinante eller rekombinante med forlænget halveringstid, og som var blevet spiket ind i plasmaprøverne og blev vurderet med 2 ettrinsanalyser (Actin FSL og SynthASil) samt en kromogen analyse vha. Rox FIX. Glycolpegylede rekombinante FIX-produkter blev ikke undersøgt i forsøget. Det frarådes at anvende silicabaserede aPTT-analyser (aktiveret partiel tromboplastintid) til måling af FIX:C ved tilstedeværelse af (rekombinante) FIX-produkter. Se den relevante produktinformation for at få vejledning i overvågning, når der anvendes (rekombinante) FIX-produkter.

Iværksættelse og anvendelse af kortikosteroider

Der skal iværksættes behandling med kortikosteroid, hvis der observeres forhøjede aminotransferaser, eller hvis der observeres et fald i faktor IX-aktiviteten, for at opretholde transgen-ekspressionen af transducerede hepatocytter (se tabel 3 og tabel 4). Der foreligger begrænsede oplysninger vedrørende fordelene ved at påbegynde et nyt forløb med kortikosteroid efter de første 6 måneder af BEQVEZ-administration.

Tabel 3 viser det anbefalede nedtrapningsforløb for orale kortikosteroider (dvs. prednison/prednisolon), som er førstevalg til undertrykkelse af unormale resultater af leverlaboratorieprøver. Det anbefales at læse produktinformationen for kortikosteroidproduktet vedrørende risici og nødvendige forsigtighedsregler. I fravær af en alternativ ætiologi anbefales behandling af vektorinduceret hepatitis med kortikosteroider kraftigt, hvis nogen af følgende kriterier er opfyldt:

Stigning i aminotransferaser (ALAT og ASAT)

- Aminotransferaseværdien $2 \times$ ULN eller én enkelt stigning $\geq 1,5$ siden sidste indhentede værdi før infusion (se pkt. 4.2).
- På hinanden følgende stigninger.

Fald i faktor IX-aktivitet

- Et enkelt signifikant fald, som ville kunne udløse risikoen for blødning, og som ikke er forbundet med en nylig infusion af et eksternt faktor IX-produkt eller en faktor IX-hæmmer.
- På hinanden følgende fald, hvis de forekommer i løbet af de første 120 dage efter infusion.

Tabel 3. Anbefalet behandlingsregime for orale kortikosteroider

Skema (behandlingsregime med orale kortikosteroider)	Prednisolon/prednison (mg/dag)
Uge 1	~60 til 100 afhængigt af legemsvægt
Uge 2	60*
Uge 3	40
Uge 4	30
Uge 5	30
Vedligeholdelsesdosis, indtil ALAT/ASAT vender tilbage til <i>baseline</i> -niveau	20
Nedtrap dosis, når <i>baseline</i> -niveau er nået	Reducer med 5 mg/dag, indtil 10 mg/dag er opnået, og reducer derefter med 2,5 mg/uge op til 5 mg dagligt.

* Den efterfølgende nedtrapning af prednisolon/prednison må ikke påbegyndes, før ALAT og/eller ASAT er faldet i mindst 2 laboratoriemålinger i træk eller er vendt tilbage til de omtrentlige *baseline*-værdier (for administration), og et eventuelt fald i faktor IX-aktivitet har nået et plateau.

Hvis der ikke er tegn på, at forhøjede aminotransferaseværdier eller faldet i faktor IX-aktivitet bedres efter den første uge med behandling med orale kortikosteroider, skal det overvejes at anvende en kombination af intravenøs methylprednisolon og orale kortikosteroider, og en hepatolog skal konsulteres efter behov (se tabel 4).

Tabel 4. Anbefalet behandlingsregime ved kombination af intravenøse og orale kortikosteroider

Skema (behandlingsregime med kortikosteroider)	Oral prednisolon/prednison (mg/dag)	Intravenøs methylprednisolon (mg/dag)
Dag 1* til 3	Ikke relevant (n/a)	1000
Dag 4 til 7	20	n/a
Uge 2	60	n/a
Uge 3	60	n/a
Uge 4	40	n/a
Uge 5	30	n/a
Uge 6	30	n/a
Uge 7	20	n/a
Uge 8	10	n/a
Uge 9	5	n/a

* dag 1 af dosisøgning

Overvågning for udvikling af faktor IX-hæmmere

Der foreligger ingen kliniske data for patienter med påviselige faktor IX-hæmmere, som fik behandling med fidanacogen elaparovvec. BEQVEZ er ikke indiceret til brug hos patienter med faktor IX-hæmmere i anamnesen (se pkt 4.1).

Patienten skal overvåges via passende kliniske observationer og laboratorieprøver for udvikling af faktor IX-hæmmere efter administration af BEQVEZ. Der skal foretages en analyse, der påviser faktor IX-hæmmere, hvis blødning ikke kan kontrolleres, eller hvis niveauerne af faktor IX-aktivitet i plasma falder.

Risiko for malignitet i forbindelse med vektorintegration i legemscellers dna

Da der er en teoretisk risiko for, at malign transformation, som fører til cancer, som resultat af AAV-medieret integration i værtscelle-dna, skal langsigtet opfølgende overvågning overvejes (se afsnittet "Langsigtet opfølgning").

Det anbefales, at patienter med præeksisterende risikofaktorer for hepatocellulært karcinom (fx leverfibrose, hepatitis C eller B, nonalkoholisk fedtleversygdom) regelmæssigt får foretaget ultralydsscreeninger af leveren og regelmæssigt overvåges for forhøjet alfa-fetoprotein (AFP) årligt i mindst 5 år efter administration af BEQVEZ (se pkt. 4.3).

Hvis der opstår en malignitet, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen kontaktes af den behandlende læge for at få anvisninger om indsamling af patientprøver til eventuel undersøgelse af vektorintegration og analyse af integrationssted.

Forholdsregler vedrørende transgenetisk-dna-shedding

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

BEQVEZ kan overføres til andre personer end den patient, der får behandlingen, gennem patientens eksk्रेter og sekrete (se pkt. 5.2). Midlertidig vektor-*shedding* af intravenøst administrerede AAV-baserede genterapier forekommer primært gennem urin og i nogen udstrækning gennem spyt og slim.

For at minimere risikoen for overførsel til andre personer skal patienten instrueres i korrekt håndhygiejne, når vedkommende kommer i direkte kontakt med sine egne sekrete eller eksk्रेter.

Disse sikkerhedsforanstaltninger skal følges i 6 måneder efter infusion af BEQVEZ, især i tilfælde af tæt kontakt med gravide eller personer med immundefekt.

Risiko for tromboemboliske hændelser

Hos patienter med hæmofili B, der har præeksisterende risikofaktorer for tromboemboliske hændelser, som fx tidligere kardiovaskulær eller kardiometabolisk sygdom, arteriosklerose, hypertension, diabetes eller fremskreden alder, kan den potentielle risiko for trombogenicitet være højere efter behandlingen.

Patienten skal evalueres før og efter administration af fidanacogen elaparvovec for risikofaktorer for trombose og generelle kardiovaskulære risikofaktorer. På baggrund af de opnåede faktor IX-aktivitetsniveauer skal patienten rådgives i henhold til sin tilstand. Patienten skal straks søge lægehjælp ved tegn og symptomer, der kan tyde på en trombotisk hændelse.

Immunkompromitterede patienter

Der deltog ingen immunkompromitterede patienter, herunder patienter i behandling med immunsuppressiva inden for 30 dage før infusion med fidanacogen elaparvovec, i de kliniske forsøg med fidanacogen elaparvovec.

Dette lægemiddels sikkerhed og virkning hos disse patienter er ikke klarlagt. Anvendelse til immunkompromitterede patienter skal baseres på lægens vurdering, under hensyntagen til patientens generelle helbred og potentialet for at kunne anvende kortikosteroider efter behandlingen med fidanacogen elaparvovec.

Anvendelse af faktor IX-koncentrater eller hæmostatika efter behandling med fidanacogen elaparvovec

Efter administration af fidanacogen elaparvovec:

- Faktor IX-koncentrater/hæmostatika kan bruges til behandling i det perioperative miljø samt i tilfælde af invasive procedurer, operation, traume eller blødninger i henhold til gældende retningslinjer for behandling af hæmofili og baseret på patientens aktuelle faktor IX-aktivitetsniveauer.

- Hvis patientens niveauer af faktor IX-aktivitet konsekvent er ≤ 2 IE/dl, og patienten har oplevet gentagne spontane blødningsepisoder, skal lægen overveje at anvende faktor IX-koncentrater til at minimere sådanne episoder, i overensstemmelse med gældende retningslinjer for håndtering af hæmofili. Skader på led skal behandles i overensstemmelse med relevante retningslinjer for behandling.

Ved overvågning af en patients hæmostatiske aktivitet henvises til pkt. 4.4 vedrørende laboratorieprøver efter infusion af BEQVEZ.

Gentaget behandling og virkning på andre AAV-medierede terapier

Det vides endnu ikke, om eller under hvilke betingelser behandling med fidanacogen elaparvovec kan gentages, og i hvilket omfang udviklede endogene krydsreagerende antistoffer kan interagere med AAV-vektorerers kapsider, som anvendes af andre gentapier, hvilket potentielt kan påvirke virkningen af denne behandling.

Donation af blod, organer, væv og celler

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

Langtidsopfølgning

Patienterne forventes at blive optaget i et register, som følger hæmofilipatienter i 15 år efter infusion, for bedre at forstå den langsigtede sikkerhed og virkning af denne genterapi.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

BEQVEZ vil blive fortyndet med opløsninger, der indeholder natrium (se pkt. 6.6), og der skal tages højde for dette i forbindelse med den samlede mængde natrium fra alle kilder, som patienten vil få.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsforsøg.

Hepatotoksiske lægemidler eller stoffer

Der er begrænsede erfaringer med anvendelse af fidanacogen elaparvovec til patienter, som får hepatotoksiske lægemidler eller anvender hepatotoksiske stoffer. Der skal udvises forsigtighed ved administration af potentielt hepatotoksiske lægemidler, naturlægemidler og alkohol til patienter i behandling med fidanacogen elaparvovec, da det kan reducere fidanacogen elaparvovecs virkning, og øge risikoen for alvorlige hepatiske reaktioner efter administration af fidanacogen elaparvovec.

Forud for administration af fidanacogen elaparvovec skal patientens samtidige lægemidler gennemgås med henblik på at fastlægge, om der skal foretages justeringer for at forhindre mulige forventede interaktioner. Efter administration af fidanacogen elaparvovec skal patientens samtidige behandling med lægemidler overvåges, særligt i det første år, og behovet for at ændre den samtidige behandling med lægemidler baseret på patientens levers tilstand og risiko skal evalueres. Det anbefales at monitorere ALAT og faktor IX-aktivitetsniveauet nøje (fx hver eller hver 2. uge i den første måned), når patienten begynder at tage et nyt lægemiddel, for at vurdere potentielle virkninger på begge niveauer.

Interaktioner med lægemidler, som kan reducere eller øge plasmakoncentrationerne af kortikosteroider

Lægemidler, der kan reducere eller øge plasmakoncentrationerne af kortikosteroider (fx lægemidler, der inducerer eller hæmmer cytokrom P450 3A4), kan sænke virkningen af kortikosteroidregimet eller øge bivirkningerne (se pkt. 4.4).

Vaccinationer

Forud for infusion af fidanacogen elaparvovec skal det bekræftes, at patientens vaccinationsstatus er ajour. Det kan være nødvendigt at tilpasse patientens vaccinationsplan i forhold til samtidig immunmodulerende behandling. Der må ikke administreres levende vacciner til patienter, som får immunmodulerende behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder, der er fertile

Der er ikke udført dedikerede dyreforsøg vedrørende fertilitet/embryoføtal udvikling for at dokumentere, om anvendelse hos kvinder i den fertile alder og under graviditet kan være skadelig for det nyfødte barn (teoretisk risiko for viral vektorintegration i fosterceller gennem vertikal overførsel). Desuden foreligger der ingen data vedrørende anbefaling af en bestemt periode, hvori kvinder i den fertile alder skal anvende prævention. Derfor frarådes BEQVEZ til kvinder i den fertile alder.

Prævention efter administration til mænd

Behandlede patienter med reproduktionspotentialer og deres fertile kvindelige partnere skal undgå eller udskyde graviditet ved at bruge barriereprævention i 6 måneder efter administration af fidanacogen elaparvovec, og de skal undgå kontakt med sæd. For at minimere den potentielle risiko for paternel *germline* overførsel må mænd, der har fået behandling med fidanacogen elaparvovec, ikke donere sæd (se pkt. 4.4).

Fertilitet

Der foreligger ingen oplysninger om fidanacogen elaparvovecs virkning på kvinders eller mænds fertilitet (se pkt 5.3).

Graviditet

Der foreligger ingen erfaringer fra anvendelse af dette lægemiddel under graviditet. Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende reproduktion. Fidanacogen elaparvovec bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om fidanacogen elaparvovec udskilles i modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. BEQVEZ må ikke anvendes under amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Infusion af fidanacogen elaparvovec kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af de potentielle bivirkninger, som fx hovedpine og svimmelhed, der er forekommet kort tid efter administration af fidanacogen elaparvovec, skal patienten rådes til at være forsigtig med at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil de er sikre på, at dette lægemiddel ikke giver bivirkninger for patienten (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger efter administration var forhøjede aminotransferaser (43,3 %).

Tabel over bivirkninger

Fidanacogen elaparovecs sikkerhed blev evalueret hos 60 patienter, som fik den anbefalede dosis (5×10^{11} vektorgenomer/kg) i 2 åbne kliniske forsøg. De bivirkninger, der blev identificeret med fidanacogen elaparovec, er vist i tabel 5.

Bivirkningerne er klassificeret i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategorierne stammer fra følgende konventioner: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppe er angivet efter alvorsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 5. Tabel over bivirkninger ved fidanacogen elaparovec

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Nervesystemet	Hovedpine Svimmelhed	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Abdominalsmarter** Kvalme	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjede aminotransferaser*	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi Asteni	Almindelig
Undersøgelser	Forhøjet kreatinin i blodet, Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet	Almindelig

* Omfatter termene forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), forhøjede leverenzym, unormal leverfunktion, unormal leverfunktionstest, forhøjede aminotransferaser.

** Omfatter abdominalsmarter og epigastriske smerter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Unormale resultater af leverlaboratorietest

43 af de 60 patienter (71,7 %) havde forhøjet ALAT, og 44 af de 60 patienter (73,3 %) havde forhøjet ASAT. 37 af de 60 patienter (61,7 %) med forhøjet ALAT havde også forhøjet ASAT. Mediantiden til debut af første forekomst af forhøjet ALAT var 39 dage (interval: 2-2.186 dage), og mediantiden til bedring af den første forekomst af forhøjet ALAT var 13 dage (interval: 4-1.373 dage). Alle episoder med forhøjet ALAT (52/52) fra alle deltagere (36/36), der startede inden for 120 dage efter infusion af fidanacogen elaparovec, gik over. 31 deltagere havde 58 episoder med forhøjet ALAT efter dag 120, og 83 % af episoderne var gået over på skæringsdatoen for data. Af de episoder, som ikke gik over, var der kun 3 patienter, som forblev $> \text{ULN}$.

31 af de 60 patienter (51,7 %) fik kortikosteroider. Den gennemsnitlige tid til iværksættelse af behandling med kortikosteroider var 46 dage. Den gennemsnitlige varighed af behandling med kortikosteroider var 112 dage (interval: 41-276 dage). Ingen af de patienter, der fik kortikosteroider ($n = 31$), havde forhøjet ALAT eller bilirubin af grad 3 eller højere, som vist i tabel 6 herunder.

Tabel 6. Antal (%) patienter med forhøjet ALAT eller bilirubin og ændring i niveau af forhøjelse fra før opstart af behandling med kortikosteroider og efter ophør af behandling med kortikosteroider

	N = 31* n (%)		
Forhøjet ALAT $\geq$ grad 3 før behandling med kortikosteroider [^]	0 (0 %)		
Forhøjet ALAT $\geq$ grad 3 efter ophør af behandling med kortikosteroider ^{&}	0 (0 %)		
Forhøjet bilirubin $\geq$ grad 3 før behandling med kortikosteroider [^]	0 (0 %)		
Forhøjet bilirubin $\geq$ grad 3 efter ophør af behandling med kortikosteroider ^{&}	0 (0 %)		
	Efter ophør af behandling med kortikosteroider ^{&}		
Før behandling med kortikosteroider	Normal	Grad 1	Grad 2
Forhøjet ALAT			
Normal	16 (51,6 %)	4 (12,9 %)	0
Grad 1	8 (25,8 %)	2 (6,5 %)	0
Grad 2	1 (3,2 %)	0	0
Forhøjet bilirubin			
Normal	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)	0
Grad 1	0	0	0

* Deltagere, som fik kortikosteroider.

[^] De sidste ALAT- og bilirubin-ALAT-leverenzymresultater før iværksættelse af behandling med kortikosteroider.

[&] De højeste ALAT- og bilirubin-ALAT-leverenzymresultater efter ophør af behandling med kortikosteroider.

CTCAE-grader for forhøjet ALAT: Grad 1: $> \text{ULN}$ til $3,0 \times \text{ULN}$, hvis *baseline* var normal; $1,5$ til $3,0 \times \text{baseline}$, hvis *baseline* var unormal. Grad 2: $> 3,0$ til $5,0 \times \text{ULN}$, hvis *baseline* var normal; $> 3,0$ til $5,0 \times \text{baseline}$, hvis *baseline* var unormal. Grad 3: $> 5,0$ til $20,0 \times \text{ULN}$, hvis *baseline* var normal; $> 5,0$ til $20,0 \times \text{baseline}$, hvis *baseline* var unormal. Grad 4: $> 20,0 \times \text{ULN}$, hvis *baseline* var normal; $> 20,0 \times \text{baseline}$, hvis *baseline* var unormal.

CTCAE-grader for forhøjet bilirubin: Grad 1: $> \text{ULN}$ til $1,5 \times \text{ULN}$, hvis *baseline* var normal; $1,0$ til $1,5 \times \text{baseline}$, hvis *baseline* var unormal. Grad 2: $> 1,5$ til $3,0 \times \text{ULN}$, hvis *baseline* var normal; $> 1,5,0$ til $3,0 \times \text{baseline}$, hvis *baseline* var unormal. Grad 3: $> 3,0$ til $10,0 \times \text{ULN}$, hvis *baseline* var normal; $> 3,0$ til $10,0 \times \text{baseline}$, hvis *baseline* var unormal. Grad 4: $> 10,0 \times \text{ULN}$, hvis *baseline* var normal; $> 10,0 \times \text{baseline}$, hvis *baseline* var unormal.

Immunogenicitet

Administration af fidanacogen elaparvovec kan potentielt generere immunitet i form af neutraliserende antistoffer mod vektorkapsidet og transgenet (virusafledt faktor IX) og som cellulært respons på de transducerede celler, der danner faktor IX.

Ingen patienter udviklede faktor IX-hæmmere i de kliniske forsøg med brug af fidanacogen elaparvovec. Der foreligger i øjeblikket ingen data vedrørende fidanacogen elaparvovecs virkning ved brug hos patienter med faktor IX-hæmmere i anamnesen.

Der er set en vedvarende stigning i neutraliserende anti-AAVRh74var-antistoffer efter administration af fidanacogen elaparvovec hos alle forsøgsdeltagere i kliniske forsøg, som fik målt neutraliserende antistoffer. I det kliniske fase 3-forsøg var middelværdien for neutraliserende anti-AAVRh74var-antistoffitter i uge 52 28.531,10, og den forblev generelt forhøjet ved vurdering i uge 156.

Patienter, der blev behandlet med fidanacogen elaparvovec, blev testet for cellulært immunrespons på den samlede kapsidpulje og den samlede faktor IX-pulje vha. en IFN- γ ELISpot-analyse. ELISpot-resultaterne viste ikke en tendens med formodet T-cellerespons (baseret på positiv ELISpot) som en

funktion af tid i løbet af den 1-årige periode efter infusionen i hverken klinisk fase 3- eller fase 1/2-forsøg.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg vedrørende overdosering af fidanacogen elaparvovec. Nøje klinisk observation og overvågning af laboratorieparametre (herunder klinisk kemi og hæmatologi) for systemisk immunrespons anbefales (se pkt. 4.4). I tilfælde af overdosering tilrådes symptomatisk og understøttende behandling efter den behandlende læges skøn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodkoagulationsfaktorer, ATC-kode: <endnu ikke tildelt>

Virkningsmekanisme

Fidanacogen elaparvovec er en gentterapi, som er designet til at indføre en funktionel kopi af Padua-varianten med høj aktivitet af faktor IX-genet (FIX-R338L) i de transducerede celler for at afhjælpe den monogene grundårsag til hæmofili B.

Fidanacogen elaparvovec er en ikke-replikerende rekombinant AAV-vektor, som anvender AAVRh74var-kapsid til at levere et stabilt humant faktor IX-transgen. AAVRh74var-kapsidet kan transducere hepatocytter, som er det naturlige sted for faktor IX-syntese. Faktor IX-genet i fidanacogen elaparvovec er designet således, at det overvejende findes som episomal dna i transducerede celler, og ekspression af transgenet drives af en leverspecifik promotor, hvilket resulterer i vævsspecifik, konstant og vedvarende faktor IX-proteinekspression.

Behandling med fidanacogen elaparvovec resulterer i målbar vektoraflødt koagulationsfaktor IX-aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Fidanacogen elaparvovecs virkning evalueres i et åbent fase 3-multicenterforsøg (C0371002, N = 45). Forsøget har deltagelse af voksne mandlige patienter i alderen 18-62 år, som har moderat svær til svær hæmofili B (faktor IX-aktivitet ≤ 2 %), som var negative for neutraliserende antistoffer (nAb) mod AAVRh74var, og som fik en enkelt intravenøs infusion af fidanacogen elaparvovec med en dosis på 5×10^{11} vg/kg legemsvægt. Patienterne vil fortsætte med opfølgning efter infusion i en periode på i alt 6 år pr. patient. Alle patienter gennemførte et indkøringsforsøg af mindst 6 måneders varighed, som registrerede *baseline*-data for blødning og infusion, hvor patienterne fik profylakse som sædvanlig behandling. Disse data fungerede som kontrol til sammenligning med data om fidanacogen elaparvovecs virkning efter infusion.

Forsøget ekskluderede patienter med aktiv hepatitis B- eller C-infektion, ALAT/ASAT/BASF $> 2 \times \text{ULN}$, bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$, ustabil lever- eller galdesygdom og signifikant leverfibrose. 33 af de 45 patienter (73,3 %) var hvide, 7 (15,6 %) var asiater og 1 (2,2 %) var sort eller afroamerikaner; race var ikke rapporteret for 4 (8,9 %).

Det primære virkningsendepunkt var årlig blødningsrate (*annualised bleeding rate*, ABR) for samlet antal blødninger (behandlede og ikke-behandlede) fra uge 12 til måned 15 vs. sædvanlig behandling i form af erstatningsregime som faktor IX-profylakse, med sammenligning før og efter infusion af fidanacogen elaparvovec.

De sekundære endepunkter omfattede ABR for behandlede blødninger, årlig infusionsrate (*annualised infusion rate*, AIR) for eksogen faktor IX og årligt FIX-forbrug. Alt dette blev målt fra uge 12 til måned 15. Niveau af vektorderiveret faktor IX-aktivitet er noteret i op til 36 måneder.

ABR og årlig brug af eksogen faktor IX

ABR_{total} indsamlet i indkøringsperioden forud for vektorinfusion, mens patienten fik rutinebehandling i form af profylakseregimet, var 4,50 (95 % CI: 1,84; 7,16), og ABR_{total} fra uge 12 til måned 15 efter infusion af fidanacogen elaparvovec var 1,44 (95 % CI: 0,57; 2,31). Fidanacogen elaparvovec resulterede i et statistisk signifikant fald i ABR_{total} (behandlingsforskel og 95 % CI: -3,06 [-5,34; -0,78], tosidet p = 0,0084) sammenlignet med faktor IX-profylakse.

6 af de 45 patienter (13,3 %) fik genoptaget faktor IX-profylakse efter infusion af fidanacogen elaparvovec (primær årsag: 5 på grund af lav FIX:C, og 1 på grund af blødningshyppighed). Tid til genoptagelse lå i intervallet 5,1 måneder til 20,5 måneder.

Virkningsresultaterne for fidanacogen elaparvovec angående ABR_{total}, ABR_{treat}, ABR_{total} for specifikke typer (spontan, led, target-led), AIR og årligt FIX-forbrug er vist i tabel 7.

Tabel 7. C0371002-forsøget: Årlig blødningsrate, årlige infusioner af faktor og årligt forbrug af faktor IX

	Faktor IX-profylakse (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR_{total}*		
Modelbaseret estimat (95 % CI)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Behandlingsforskel (95 % CI)		-3,06 (-5,34; -0,78)
p-værdi for behandlingsforskel		0,0084
Reduktion i procent (95 % CI)		68,0 % (44,3 %; 81,7 %)
n (%) patienter uden blødninger	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{treat}		
Modelbaseret estimat (95 % CI)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Behandlingsforskel (95 % CI)		-2,61 (-4,27; -0,96)
p-værdi for behandlingsforskel		0,0020
Reduktion i procent (95 % CI)		78,2 % (51,6 %; 90,1 %)
n (%) patienter uden blødninger	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{total} for spontan blødning		
Modelbaseret estimat (95 % CI)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
p-værdi for behandlingsforskel		0,0191
Reduktion i procent (95 % CI)		78,9 % (56,0 %; 89,9 %)
n (%) patienter uden blødninger	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{total} for ledblødning		
Modelbaseret estimat (95 % CI)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
p-værdi for behandlingsforskel		0,0100
Reduktion i procent (95 % CI)		77,2 % (57,4 %; 87,8 %)
n (%) patienter uden blødninger	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{total} for target-ledblødning		
Modelbaseret estimat (95 % CI)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
p-værdi for behandlingsforskel		0,0372
Reduktion i procent (95 % CI)		84,8 % (68,8 %; 92,6 %)
n (%) patienter uden blødninger	37 (82,2)	39 (86,7)

	Faktor IX-profylakse (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
AIR		
Middelværdi (SD)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Median (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Reduktion i procent		92,3 %
n (%) patienter uden infusioner	0	29 (64,4)
Årligt faktor IX-forbrug (IE/kg)		
Middelværdi (SD)	3.168,56 (1.635,545)	239,39 (539,617)
Median (Q1, Q3)	2.350,07 (2.010,78; 4.353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Reduktion i procent		92,4 %

* Blødningshændelser, der forekom efter genoptagelse af profylakse, var inkluderet i analysen fra uge 12 til måned 15. Analyseperioden var fra uge 12 til måned 15 efter infusion af BEQVEZ. Ingen deltagere trak sig fra forsøget før måned 15.

Modelbaserede ABR-estimer og tosidet p-værdi for behandlingsforskel fra en generaliseret lineær model (GLM) med gentagne målinger med negativ binomial fordeling og *identity link function*.

Reduktion i procent for ABR fra en GLM med gentagne målinger med negativ binomial fordeling og *log link function*.

ABR_{total} = årlig blødningsrate for alle blødninger (behandlede og ikke-behandlede med faktor IX, eksklusive procedurereleaterede blødninger).

ABR_{treat} = årlig blødningsrate for behandlede blødninger (behandlet med faktor IX, eksklusive procedurereleaterede blødninger).

CI = konfidensinterval.

AIR = årlig infusionshyppighed (uanset årsag, herunder perioperative infusioner).

Faktor IX-aktivitet

Fra uge 12 og fremefter forblev niveauerne af faktor IX stabile. Niveauer af faktor IX-aktivitet over tid efter analyse er vist i tabel 8.

Tabel 8. C0371002-forsøget Faktor IX-aktivitet over tid efter analyse

				Ændring i forhold til baseline ^S		
Besøg	n	Middelværdi (SD)	Median (min., maks.)	LS- middelværdi (SE) [^]	95 % CI [^]	Ensidet p-værdi [^]
Ettrinsanalyse (SynthASil-reagens)*						
Uge 12	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
Måned 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
Måned 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
Måned 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
Måned 36	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001
Ettrinsanalyse (Actin-FSL-reagens)						
Uge 12	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
Måned 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
Måned 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
Måned 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
Måned 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001

				Ændring i forhold til <i>baseline</i> [§]		
Besøg	n	Middelværdi (SD)	Median (min., maks.)	LS-middelværdi (SE) [^]	95 % CI [^]	Ensided p-værdi [^]
Kromogen analyse						
Uge 12	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
Måned 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
Måned 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001
Måned 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
Måned 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Prøver, der blev taget inden for 7 dage (14 dage, hvis der blev anvendt et produkt med forlænget halveringstid) af eksogen FIX-erstatningsterapi, blev ikke anvendt.

Hvis en deltager trak sit samtykke tilbage, ophørte med at deltage i forsøget før tid eller genoptog FIX-profylakse, blev vurderingerne ved besøg efter tilbagetrækning af samtykke/tidligt ophør/genoptagelse imputeret som 1,9 % baseret på deltagerens sværhedsgrad af sygdom ved *baseline* (0,9 % hvis svær og 1,9 % hvis moderat svær).

* Silicabaseret ettrinsanalyse

§ FIX:C ved *baseline* blev imputeret baseret på den rapporterede sværhedsgrad af sygdommen ved *baseline*. Hvis deltageren var i kategorien svær (FIX:C < 1 %), blev FIX:C ved *baseline* imputeret som 0,9 %. Hvis deltageren var i kategorien moderat svær (FIX:C 1 til ≤ 2 %), blev FIX:C ved *baseline* imputeret som 1,9 %.

[^] LS-middelværdi (mindste kvadraters metode), standardfejl (SE), 95 % CI og ensided p-værdi kom fra gentagne målinger i en lineær blandet effektmodel (MMRM) med deltageren, som den tilfældige effekt og forsøgsbesøget som en fast effekt. Forsøgsbesøg med n ≥ 10 blev inkluderet i modellen.

Andelene af deltagere i forsøg C0371002, der opnåede specifikke tærskler for faktor IX-aktivitetsniveau over tid efter analyse, er præsenteret i tabel 9.

I måned 15 lå 85 % af patienterne (33 ud af 39) i eller over intervallet for let aktivitet (FIX-aktivitet ≥ 5 %) baseret på en ettrins SynthASil-analyse, og 67 % og 71 % baseret på henholdsvis en ettrins Actin-FSL-analyse og en kromogen analyse. I måned 24 lå 82 % af patienterne (32 ud af 39) i eller over intervallet for let aktivitet (FIX-aktivitet ≥ 5 %) baseret på en ettrins SynthASil-analyse, og 71 % og 69 % baseret på henholdsvis en ettrins Actin-FSL-analyse og en kromogen analyse.

Tabel 9. Deltagere, der opnåede faktor IX-aktivitetskategori i studie C0371002 over tid

		BEQVEZ (N = 45)		
Besøg	FIX:C-kategori	Ettrinsanalyse (SynthASil-reagens)* n (%)	Ettrinsanalyse (Actin FSL-reagens) n (%)	Kromogen analyse n (%)
Uge 12	I alt	44	44	44
	0-< 5 %	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5-< 15 %	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15-< 40 %	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40-< 150 %	10 (22,7)	0	0
	≥ 150 %	0	0	0
Måned 6	I alt	39	41	40
	0-< 5 %	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	5-< 15 %	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	15-< 40 %	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	40-< 150 %	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	≥ 150 %	0	0	0

		BEQVEZ (N = 45)		
Besøg	FIX:C-kategori	Ettrinsanalyse (SynthASil- reagens)* n (%)	Ettrinsanalyse (Actin FSL- reagens) n (%)	Kromogen analyse n (%)
Måned 15	I alt	39	39	38
	0-< 5 %	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	5-< 15 %	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	15-< 40 %	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	40-< 150 %	9 (23,1)	2 (5,1)	5 (7,9)
	≥ 150 %	0	0	0
Måned 24	I alt	39	38	39
	0-< 5 %	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5-< 15 %	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15-< 40 %	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40-< 150 %	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	≥ 150 %	0	0	0
Måned 36	I alt	13	13	13
	0-< 5 %	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	5-< 15 %	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	15-< 40 %	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	40-< 150 %	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	≥ 150 %	0	0	0

Prøver, der blev taget inden for 7 dage (14 dage, hvis der blev anvendt et produkt med forlænget halveringstid) af eksogen FIX-erstatningsterapi, blev ikke anvendt.

Hvis en deltager trak sit samtykke tilbage, ophørte med at deltage i forsøget før tid eller genoptog FIX-profylakse, blev vurderingerne ved besøg efter tilbagetrækning af samtykke/tidligt ophør/genoptagelse imputeret baseret på deltagerens sværhedsgrad af sygdom ved *baseline* (0,9 % hvis svær og 1,9 % hvis moderat svær).

* Silicabaseret ettrinsanalyse.

Langtidsvirkning

I C0371002-forsøget forblev virkning stabil i løbet af år 2 til år 4 efter infusion af fidanacogen elaparvovec (tabel 10).

Tabel 10. Opsummering af ABR_{total}, AIR og årligt faktor IX-forbrug over tid*

	År 2 (måned 15 til måned 24) (N = 44)	År 3 (måned 24 til måned 36) (N = 40)	År 4 (måned 36 til måned 48) (N = 15)	Samlet opfølgning [#] (N = 45)
ABR_{total}				
Antal (%) patienter uden blødninger	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Middelværdi (SD)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Median (min., maks.)	0,00 (0,0; 5,6)	0,00 (0,0; 8,2)	0,00 (0,0; 2,6)	0,00 (0,0; 9,9)
AIR				
Antal (%) patienter uden infusioner	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Middelværdi (SD)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Median (min., maks.)	0,00 (0,0; 92,4)	0,00 (0,0; 81,2)	0,00 (0,0; 18,3)	0,00 (0,0; 53,3)
Årligt FIX-forbrug (IE/kg)				
Middelværdi (SD)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Median (min., maks.)	0,00 (0,0; 4402,7)	0,00 (0,0; 2752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2304,8)
Antal deltagere, som genoptog FIX-profylakse (n)	1	0	0	6 ^s

* Varigheden af opfølgning af patienterne efter infusion af fidanacogen elaparvovec varierede, og blødnings- og infusionsrater blev omregnet til årsbasis inden for hver periode.

[#] Fra uge 12 til den 30. august 2023

^s 5 deltagere genoptog FIX-profylakse mellem måned 5 og måned 15.

Hvis FIX-profylakseregimet blev genoptaget for en patient, blev perioden efter genoptagelse af profylakseregimenet ekskluderet fra beregning af ABR-endeppunkt, men stadig inkluderet i beregning af AIR.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af forsøg med BEQVEZ i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af medfødt faktor IX-mangel (hæmofili B). Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Betinget godkendelse

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Niveauerne af fidanacogen elaparvovec-vektor-dna blev målt og kvantificeret i blod og forskellige *shedding*-matricer vha. en qPCR-analyse (kvantitativ polymerasekædereaktion). Denne analyse er følsom og specifik over for fidanacogen elaparvovec-vektor-dna, men den kan også påvise dna-fragmenter.

Klinisk farmakokinetik og *shedding*

Vektor-*shedding* efter infusion af fidanacogen elaparvovec blev vurderet hos 60 patienter på flere tidspunkter i kliniske forsøg (C0371005/C0371003 og C0371002). Vektor-dna-*shedding* forekom i mononukleære celler i perifert blod (PBMC), spyt, urin, sæd og serum/plasma. Generelt forekom de højeste niveauer af vektor-dna inden for de første 2 uger efter infusion. De højeste koncentrationer af

vektor-dna blev fundet i serum/plasma sammenlignet med de andre væskematrixer (spyt, urin, sæd). I plasma (kun målt i C0371002) blev der set en middelværdi for højeste koncentration af vektor-dna på $2,008 \times 10^9$ vg/ml. Middelværdien for højeste koncentration af vektor-dna i en hvilken som helst *shedding*-matrice var $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Fuld clearance af vektor-dna blev defineret som 3 på hinanden følgende negative resultater (dvs. under grænsen for kvantificering). Fuld clearance af vektor-dna i serum, plasma, spyt og sæd forekom inden for en middelværdi på 1-4 måneder efter infusion, og fuld clearance forekom langsomt i PBMC, hvor middelværdien var 12 måneder. I urin var den højeste koncentration af vektor-dna meget lav i forhold til plasma og faldt til fuld clearance inden for en middelværdi på 4 uger efter infusion. På tværs af forsøgene var den observerede maksimale tid til fuld clearance af vektor-dna i spyt, urin og sæd henholdsvis 105 dage, 87 dage og 154 dage.

For at karakterisere *shedding*-materialet yderligere blev spyt-, sæd- og urinprøver fra en undergruppe på 17 patienter i C0371002-forsøget testet vha. nukleasebehandling (MNase) forud for dna-ekstraktion. Nukleasebehandling fordøjer det fritflydende vektor-dna, så det ikke kan kvantificeres, hvilket sikrer, at det materiale, der kvantificeres efter fordøjelsen, kun er indkapslet virus-dna. Efter nukleasebehandling og efterfølgende dna-ekstraktion blev mængden af fidanacogen elaparovovec målt vha. qPCR. Middelkoncentrationerne i spyt var ens op til uge 2 mellem de undergrupper, der fik behandling med eller uden MNase, og alle deltagere havde koncentrationer under grænsen for kvantificering i uge 9. Middelkoncentrationerne i sæd var ca. 33 % lavere i den undergruppe, der fik behandling med MNase, indtil uge 3, og de var under grænsen for kvantificering for alle deltagere i uge 11. Middelkoncentrationerne i urin var ca. 30 % lavere i den undergruppe, der fik behandling med MNase, indtil 72 timer efter infusionen, og de var under grænsen for kvantificering for alle deltagere i uge 2.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksicitet

Der blev ikke set nogen negative fund i et forsøg af generel toksicitet med en varighed på 90 dage og intravenøse enkeltdoser givet til cynomolgus-aber ved doser på op til 5×10^{12} vg/kg (10 gange den anbefalede dosis til mennesker). I et forsøg af biodistribution hos aber blev der indsamlet 22 vævsprøver 30 og 92 dage efter behandling. De højeste niveauer af vektor-dna blev fundet i lever, med niveauer omkring 20 gange højere end i milt, som var det organ, der havde de næsthøjeste niveauer af genom-dna. Der var meget lidt biodistribution til testes.

Genotoksicitet

I et forsøg af vektorintegration med en varighed på 2 år fik cynomolgus-aber administreret 5×10^{12} vg/kg (10 gange den anbefalede dosis til mennesker), og der var ingen indikation på, at integration af vektor-dna i værtscelle-dna medførte ændret leverfunktion eller hepatocellulær hyperplasi og karcinom i op til 2 år. Integrationsprofilen blev anset for at være benign, da integrationerne generelt var tilfældige med en lav hyppighed, som var under de publicerede estimater af hyppighed af spontan mutation for lever, og da der var fravær af signifikant klonal ekspansion. Der er ikke fastlagt non-kliniske sikkerhedsdata udover 2 år.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg. Resultaterne af analyse af integrationssteder, som blev udført med cynomolgus-aber og hunde med hæmofili B, indikerede en benign profil, og der var ingen tegn på klonal ekspansion. Der var ingen tegn på hepatocellulær hyperplasi hos aber ved obduktion efter 92 dage eller 2 år. Det samme gjaldt 1-års forsøget på mus.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er ikke udført dedikerede reproduktions- og udviklingstoksicitetsforsøg, herunder embryoføtal- og fertilitetsvurderinger, med fidanacogen elaparvovec, da mænd udgør størstedelen af den patientpopulation, der skal behandles med fidanacogen elaparvovec. Potentialitet for *germline* overførsel er blevet evalueret hos hankaniner, og vektor var ikke længere påviselig i sæd 5 måneder efter administration.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339)
Dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat (E339)
Natriumchlorid
Poloxamer 188
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger forsøg af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede frosne hætteglas

3 år

Uåbnede optøede hætteglas

Frosne hætteglas i den indre karton er op til 1 time om at tø op ved stuetemperatur (op til 30 °C). Hætteglassene må højst befinde sig ved stuetemperatur i 3 timer, fra de tages ud af fryseren og til klargøring af dosis påbegyndes.

Når lægemidlet er optøet, må det ikke nedfryses igen. Det kan opbevares i køleskab ved temperaturer mellem 2 °C-8 °C i den indre karton i 24 timer.

Fortyndet infusionsvæske, opløsning

Efter fortynding i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, med 0,25 % humant serumalbumin (HSA) er kemisk og fysisk stabilitet under brug blevet påvist i 24 timer ved 2 °C-30 °C. Administration af fidanacogen elaparvovec-dosis til patienten skal være afsluttet senest 24 timer efter klargøring af dosis.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer mellem -90 °C og -60 °C, og transporteres ved temperaturer mellem -100 °C og -60 °C. Originale yderpakninger, der tages ud af fryseren (-90 °C til -60 °C), kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i op til 5 minutter ved overførsel mellem miljøer med ultralav temperatur.

Opbevares opretstående i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter optøning og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

BEQVEZ leveres i et 2 ml-hætteglas af cyklisk olefinopolymer med en elastomerprop og snap-låg af plast. Hvert hætteglas indeholder et tilstrækkeligt volumen til at sikre 1 ml ekstraherbart volumen.

Det samlede antal hætteglas i hver færdigpakning svarer til den enkelte patients dosisbehov, afhængigt af legemsvægt og faktisk koncentration, og er angivet på pakningen og i LIS. Den færdige pakning vil bestå af hætteglas i en indre karton, som er anbragt i den ydre karton (patientspecifik pakning).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

BEQVEZ skal transporteres inden for behandlingsstedet i lukkede, brudsikre og lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer.

BEQVEZ skal håndteres aseptisk under sterile forhold.

Der skal bæres personlige værnemidler (herunder handsker, sikkerhedsbriller, laboratoriekittel og ærmer), mens BEQVEZ håndteres eller administreres.

Optøning

- Opbevares i den originale yderpakning for at undgå eksponering for direkte sollys og ultraviolet lys.
- Opbevar BEQVEZ opretstående i den originale yderpakning.
- Tag den indre karton ud af den ydre karton.
- Optø hætteglassene med BEQVEZ i opretstående position i den indre karton i 1 time ved stuetemperatur (15 °C-30 °C).
- Hætteglassene svinges forsigtigt rundt, men må ikke omrystes eller vendes på hovedet.
- Hætteglassene må højst opbevares ved stuetemperatur i 3 timer, fra de tages ud af fryseren og til klargøring af dosis påbegyndes.
- Kontroller hætteglassene visuelt for partikler og misfarvning før brug. Kontrollér før brug, at der ikke er synlige iskrystaller i opløsningen. Brug ikke hætteglas, der indeholder synlige partikler. Den optøede opløsning i hætteglasset skal være en klar til let opaliserende, farveløs til let brun opløsning.
- Hætteglassene må ikke nedfryses igen.

Klargøring inden administration

Dette lægemiddel klargøres til intravenøs infusion ved at fortynde det i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, med 0,25 % humant serumalbumin (HSA).

Klargøring af fortyndingsopløsning (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning med 0,25 % HSA)

- HSA, der anvendes til klarlægning af dette lægemiddel, skal være tilgængeligt som almindelig handelsvare. Det anbefales at anvende enten 20 % vægt/volumen eller 25 % vægt/volumen HSA.
- Beregn det volumen af HSA, der kræves for at opnå en endelig koncentration på 0,25 % vægt/volumen HSA i et endeligt infusionsvolumen på 200 ml.
- Beregn det volumen af lægemiddel, der kræves til den patientspecifikke behandling.
 - Se det medfølgende batchinformationsark (LIS) for oplysninger vedrørende koncentrationen af vektorgenomer pr. hætteglas samt om de nødvendige trin til lægemiddelberegning.
 - Bemærk: Vektorgenomkoncentrationen på LIS er den faktiske koncentration i hvert hætteglas, som skal bruges til beregninger i forbindelse med dosisklargøring.
- Beregn det volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, der kræves for at opnå et endeligt infusionsvolumen på 200 ml efter sammenblanding med lægemidlet og HSA.
- Bland det beregnede volumen af HSA sammen med det beregnede volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, til en passende beholder til brug for intravenøs infusion.
- Bland fortyndingsopløsningen forsigtigt. Må ikke rystes. Inkuber fortyndingsopløsningen i infusionsbeholderen ved stuetemperatur (15 °C-30 °C) i mindst 10 minutter, før BEQVEZ tilsættes.

Klargøring af infusionsvæsken

- Kontrollér det optøede lægemiddel visuelt for partikler forud for administration. Brug ikke hætteglas, der indeholder synlige partikler.
- Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.
- Træk det beregnede volumen af BEQVEZ op fra hætteglassene vha. aseptisk teknik og sterile komponenter.
- Kombiner det ekstraherede volumen af BEQVEZ med fortyndingsopløsningen (0,9 % natriumchlorid med 0,25 % HSA) for et samlet infusionsvolumen på 200 ml.
- Bland infusionsvæsken forsigtigt. Må ikke rystes.
- Infusionsvæsken skal have stuetemperatur, før den administreres til patienten.

Administration af infusionsvæsken

- Til intravenøs anvendelse.
- Må ikke indgives som en hurtig intravenøs injektion eller bolus.
- Der kan bruges et integreret (in-line) filter på 0,2 µm ved administration. Infusionsvæsken skal administreres til patienten over ca. 60 minutter.

- Hvis der forekommer en infusionsreaktion under administration, skal infusionshastigheden sænkes eller infusionen standses (se pkt. 4.4).

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Utilsigtet eksponering for BEQVEZ skal undgås. Hvis det kommer på huden, skal det berørte område renses grundigt med vand og sæbe i henhold til lokale procedurer. Hvis det kommer i øjnene, skal det berørte område skylles grundigt med vand i mindst 15 minutter.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og engangsmateriale, der potentielt har været i kontakt med BEQVEZ (fx hætteglas, alt materiale, der er anvendt til injektion, herunder kanyler og eventuelt ikke anvendt produkt), skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering af lægemiddelfald.

Alt spildt BEQVEZ skal tørres op med absorberende gaze, og det område, der er spildt på, skal desinficeres med en blegemiddelopløsning efterfulgt af spritservietter. Alt materiale, der bruges til rengøring, skal lægges i et dobbelt lag poser og bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af lægemiddelfald.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1838/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. juli 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

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

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

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

Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park Road
Sanford NC 27330-9550
USA

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte A-1 Km. 23. Desvio Algete Km. 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Spanien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

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

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

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

• **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før BEQVEZ lanceres i hver medlemsstat, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale oplysningsprogrammets indhold og format, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

Oplysningsprogrammet har til formål at give oplysninger om sikker brug af BEQVEZ og at informere om vigtige risici i forbindelse med BEQVEZ.

I hver medlemsstat, hvor BEQVEZ markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere, anvende eller føre tilsyn med administration af BEQVEZ, har adgang til eller får udleveret nedenstående uddannelsespakke. Disse dokumenter oversættes til det lokale sprog for at sikre, at læger og patienter forstår de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger:

- Uddannelsesmateriale til læger
- Informationspakke til patienter

Uddannelsesmateriale til læger består af:

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersoner
- Patientvejledning
- Patientkort

Vejledning til sundhedspersoner:

- Patienterne skal udvælges til behandling med BEQVEZ på baggrund af fravær af præeksisterende antistoffer mod AAVRh74 var, målt vha. en godkendt analyse, og status for leverens tilstand på baggrund af laboratorie- og billeddiagnostikdata.
- Der skal være oplysninger om de vigtige identificerede risici for hepatotoksicitet og de vigtige potentielle risici for udvikling af faktor IX-hæmmere, tromboemboliske hændelser, risiko for malignitet i forbindelse med vektorintegration i legemscellers dna, overførsel til tredjepart (horisontal overførsel) og germinalcelleoverførsel samt manglende oplysninger om langsigtet sikkerhed, og der skal være nærmere oplysninger om, hvordan disse risici kan minimeres.
- Før beslutningen om behandling træffes, skal sundhedspersonen drøfte risici, fordele og usikkerheder vedrørende BEQVEZ med patienten, når BEQVEZ foreslås som behandlingsmulighed, herunder at:
 - der ikke er blevet identificeret nogen faktorer, der kan forudsige, om patienten ikke vil have noget respons eller vil have et svagt respons på behandlingen. Patienter, som ikke har noget respons, er stadig udsat for de langsigtede risici.
 - behandlingens langsigtede virkning ikke kan forudsiges.

- der ikke er planer om at administrere lægemidlet igen til patienter, som ikke har noget respons, eller hos hvem respons er ophørt.
- patienten skal mindes om vigtigheden af at deltage i et register med henblik på opfølgning på langtidsvirkning.
- anvendelse af BEQVEZ i visse tilfælde vil kræve samtidig administration af kortikosteroider for at håndtere den leverskade, som dette lægemiddel kan medføre. Dette kræver passende overvågning af patienterne og omhyggelig overvejelse af samtidig brug af andre lægemidler, naturlægemidler og/eller alkohol for at minimere risikoen for hepatotoksicitet og en potentielt reduceret terapeutisk virkning af BEQVEZ.
- patienten regelmæssigt skal testes for udvikling af faktor IX-hæmmere efter behandling med BEQVEZ.
- patienten vil få udleveret patientvejledningen og patientkortet af sundhedspersonen.

Informationspakke til patienter består af

- Indlægsseddel
- Patientvejledning
- Patientkort

Patientvejledningen:

- Det er vigtigt, at patienten fuldt ud forstår fordele og risici ved behandling med BEQVEZ og hvad, der vides og endnu ikke vides om langtidsvirkningen angående sikkerhed og virkning.
- Derfor skal lægen drøfte følgende med patienten, før der træffes en beslutning om at påbegynde behandlingen:
 - at BEQVEZ i visse tilfælde vil kræve samtidig behandling med kortikosteroider for at afhjælpe den leverskade, som dette lægemiddel kan forårsage, og at lægen vil sikre, at patienten får taget blodprøver regelmæssigt for at kontrollere for respons på BEQVEZ og vurdere leverens tilstand. Patienten skal fortælle sundhedspersonalet om et eventuelt nuværende brug af kortikosteroider eller andre immunsuppressiva. Hvis patienten ikke kan tage kortikosteroider, kan lægen eventuelt anviser andre lægemidler til håndtering af leverproblemerne.
 - at ikke alle patienter får gavn af behandling med BEQVEZ, og at årsagerne til dette ikke er klarlagt. Patienter, der ikke har respons på behandlingen, vil stadig være udsat for de langsigtede risici ved BEQVEZ.
 - nærmere oplysninger om de vigtige potentielle risici for udvikling af faktor IX-hæmmere, tromboemboliske hændelser, risiko for malignitet i forbindelse med vektorintegration i legemscellers dna, overførsel til tredjepart (horisontal overførsel) og *germline* overførsel, som kan opdages og minimeres ved regelmæssig overvågning som anbefalet af lægen.
 - Patienten skal straks søge læge ved symptomer, der tyder på en tromboembolisk hændelse.
 - Mandlige patienter og deres kvindelige partnere skal bruge barriereprævention i 6 måneder efter administration af BEQVEZ.

- BEQVEZ har en viral vektorkomponent, og dette kan være forbundet med en øget risiko for maligne tumorer. Regelmæssig overvågning af leveren i mindst 5 år efter behandling med BEQVEZ er nødvendig hos patienter med præeksisterende risikofaktorer for hepatocellulært karcinom.
- Patienten må ikke donere blod, sæd eller organer, væv og celler til transplantation.
- at patienten altid skal have patientkortet på sig og vise det til alle læger og sygeplejersker ved alle konsultationer.
- at det er vigtigt at deltage i patientregisteret med henblik på langtidsovervågning i 15 år.

Patientkortet:

- Dette kort skal informere sundhedspersoner om, at patienten har fået BEQVEZ mod hæmofili B.
- Patienten skal vise patientkortet til lægen eller sygeplejersken ved alle konsultationer.
- Patienten skal søge læge ved symptomer, der tyder på en tromboembolisk hændelse.
- Patienten skal regelmæssigt have taget blodprøver og få foretaget andre undersøgelser, som anvist af lægen.
- Kortet skal informere sundhedspersoner om, at patienten kan være i behandling med kortikosteroider for at minimere risikoen for hepatotoksicitet ved BEQVEZ.
- Patienten må ikke donere blod, sæd, organer, væv og celler til transplantation.
- Mandlige patienter skal sikre, at de bruger prævention i form af en barrieremetode i 6 måneder efter at have fået BEQVEZ.
- **Forpligtelser til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

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

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PAES): For yderligere at kortlægge langtidsvirkningen og -sikkerheden af BEQVEZ hos voksne med svær og moderat svær hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) uden faktor IX-hæmmere i anamnesen og uden påviselige antistoffer mod variant AAV serotype Rh74 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende de endelige resultater af det registerbaserede forsøg C0371007 i henhold til en aftalt protokol.	31. december 2045
Virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PAES): For yderligere at kortlægge langtidsvirkningen og -sikkerheden af BEQVEZ hos patienter med svær og moderat svær hæmofili B, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater af forsøg C0371017, der inkluderer patienter, som har fået behandlingen med BEQVEZ i alle kliniske forsøg sponsoreret af indehaveren af markedsføringstilladelsen.	31. marts 2040

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

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

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte sikkerheden og virkningen af BEQVEZ hos voksne med svær og moderat svær hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) uden faktor IX-hæmmere i anamnesen og uden påviselige antistoffer mod variant AAV serotype Rh74 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende interimresultater (6 års data) af pivotalforsøg C0371002 med 45 deltagere, som har fået en dosis beregnet vha. faktisk batchkoncentration og mindst 34 måneders data fra forsøgspersoner, som fik en dosis baseret på nominel dosiskoncentration.	31. december 2028
For at bekræfte sikkerheden og virkningen af BEQVEZ hos voksne med svær og moderat svær hæmofili B (kongenit faktor IX-mangel) uden faktor IX-hæmmere i anamnesen og uden påviselige antistoffer mod variant AAV serotype Rh74 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater (5 års data) af langtidsopfølgningsforsøg C0371003 med 14 deltagere, som har fået 5×10^{11} vektorgenomer pr. kg (vg/kg) legemsvægt.	31. januar 2025

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorgenomer/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
fidanacogen elaparvovec

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorgenomer af fidanacogen elaparvovec i 1 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339),
dinatriumhydrogenphosphatseptahydrat (E339), natriumchlorid, poloxamer 188 og vand til
injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Se den faktiske koncentration og batchinformationsarket mhp. beregning af patientdosis.

Faktisk koncentration vg/ml

Antal hætteglas hætteglas. Hvert hætteglas indeholder 1 ml volumen.

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding.
Kun til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer mellem -90 °C og -60 °C, og transporteres ved temperaturer mellem -100 °C og -60 °C.

Opbevares opretstående i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses igen efter optøning. Se indlægssedlen for at få yderligere oplysninger om opbevaring.

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

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer.

Det skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for lægemiddelfald.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1838/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

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

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorgenomer/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
fidanacogen elaparvovec

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorgenomer af fidanacogen elaparvovec i 1 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339),
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat (E339), natriumchlorid, poloxamer 188 og vand til
injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Se den faktiske koncentration og batchinformationsarket mhp. beregning af patientdosis.

Faktisk koncentration vg/ml

Antal hætteglas hætteglas. Hvert hætteglas indeholder 1 ml volumen.

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding.
Kun til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer mellem -90 °C og -60 °C, og transporteres ved temperaturer mellem -100 °C og -60 °C.

Opbevares opretstående i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses igen efter optøning. Se indlægssedlen for at få yderligere oplysninger om opbevaring.

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

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer.

Det skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for lægemiddelfald.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1838/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASSETS ETIKET (KONCENTRAT)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

BEQVEZ 0,79-1,21 × 10¹³ vektorgenomer/ml sterilt koncentrat
fidanacogen elaparvovec
i.v. efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ BATCHINFORMATIONSKARTET (LIS), DER INDGÅR I HVER FORSENDELSE TIL EN PATIENT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorgenomer/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
fidanacogen elaparovvec

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorgenomer af fidanacogen elaparovvec i 1 ml.

Den faktiske koncentration anført herunder skal anvendes til at beregne patientens dosis.

3. LÆGEMIDLETS INDHOLD EFTER VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHED OG DOSIS

BEREGNING AF PATIENTDOSIS

Hvert hætteglas indeholder 1 ml volumen

Den anbefalede dosis af BEQVEZ er en enkelt dosis på 5×10^{11} vektorgenomer pr. kg (vg/kg) legemsvægt, administreret som en intravenøs infusion efter fortynding

Patientens vægt (kg): _____ Højde (m): _____ BMI (kg/m^2): _____

Nedenstående beregningstrin skal bruges til at fastlægge patientens dosis:

1. Beregning af patientens dosismængde

Dosering af BEQVEZ er baseret på patientens kropsmasseindeks (BMI) i kg/m^2 .

Justering af patientens dosismængde i henhold til BMI

Patientens BMI	Justering af patientens dosismængde
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Dosismængde = Faktisk legemsvægt
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Fastlæg vha. følgende beregning: $\text{Dosismængde (kg)} = 30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{højde (m)}]^2$

Bemærk:

- Den mellemiggende beregning af højde (m^2) må IKKE afrundes.
- Dosismængden skal afrundes til 1 decimal.

2. Beregning af patientens dosiseffekt i milliliter (ml)

Patientens dosismængde i kg $\times$ dosis pr. kilogram (5×10^{11} vg/kg) = dosis i vg, der skal administreres

_____ kg $\times 5 \times 10^{11}$ vg/kg = _____ vg

Dosis i vg, der skal administreres $\div$ faktisk koncentration (vg/ml) = patientens dosiseffekt i ml

_____ vg $\div$ _____ (vg/ml) = _____ ml

4. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

5. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Gem dette dokument, og sørg for at have det klar til administration af BEQVEZ.

6. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

7. UDLØBSDATO OG ANDRE BATCHSPECIFIKKE OPLYSNINGER

OPLYSNINGER OM DEN LEVEREDE LOT

Følgende lot blev fremstillet til denne leverance:

Lotnummer

Antal hætteglas

Faktisk koncentration (vektorgenomer/ml)

Udløbsdato

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

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer.

Det skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for lægemiddelfald.

9. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

11. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1838/001

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

BEQVEZ 0,79-1,21 × 10¹³ vektorgenomer/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
fidanacogen elaparvovec

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

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

BEQVEZ er et lægemiddel til genterapi, som indeholder det aktive stof fidanacogen elaparvovec. Lægemidler til genterapi virker ved at tilføre kroppen et gen for at korrigere en genfejl. BEQVEZ anvendes til behandling af svær og moderat svær hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) hos voksne, som ikke har eller har haft faktor IX-hæmmere, og som ikke har antistoffer mod virusvektor AAV (adeno-associeret virus) serotype Rh74var.

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

Sådan virker BEQVEZ

Det aktive stof i BEQVEZ, fidanacogen elaparvovec, tilfører en fungerende udgave af faktor IX-genet til kroppen for at korrigere den genfejl, som er årsag til blødningsproblemet. Genet er integreret i et virus, som er blevet modificeret, så det ikke kan sprede sig i kroppen, men kan tilføre en kopi af faktor IX-genet i dine leverceller. Derved er levercellerne i stand til at producere faktor IX-proteinet og øge niveauet af virksomt faktor IX i blodet. Dette bidrager til en mere normal blodstørkning og forhindrer eller reducerer blødningsepisoder.

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

Du må ikke få BEQVEZ

- hvis du er allergisk over for fidanacogen elaparvovec eller et af de øvrige indholdsstoffer i BEQVEZ (angivet i afsnit 6).

- hvis du har en aktiv infektion, som enten er en akut (kortvarig) infektion eller en kronisk (langvarig) infektion, som ikke er under kontrol med lægemidler (se afsnit 2 Advarsler og forsigtighedsregler).
- hvis du har fremskreden leverfibrose (ardannelse og fortykkelse af væv i leveren) eller fremskreden levercirrose (ardannelse på grund af længerevarende leverskade) (se afsnit 2 Advarsler og forsigtighedsregler).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, så tal med lægen, før du får BEQVEZ.

Advarsler og forsigtighedsregler

Lægen vil foretage flere undersøgelser, før du får behandling med BEQVEZ.

Blodprøver for antistoffer

Lægen vil tage en blodprøve på forhånd for at se, om du har antistoffer (proteiner), der er rettet mod den type virus, der anvendes til at fremstille dette lægemiddel. Disse antistoffer kan forhindre lægemidlet i at virke, som det skal.

Prøver til undersøgelse af din leverstatus

Faktor IX produceresi leverceller efter behandling med BEQVEZ. Tal med lægen, hvis du har eller har haft problemer med leveren.

Dette lægemiddel kan medføre en stigning i antallet af visse enzymer (proteiner, der findes i kroppen), som leveren normalt danner, når den er skadet.

For at kunne afgøre, om dette lægemiddel er egnet til dig, vil lægen tage prøver for at kontrollere din levers tilstand, før du begynder på behandlingen. Det omfatter:

- blodprøver for at kontrollere niveauerne af leverenzymen og bilirubin (et nedbrydningsprodukt fra røde blodlegemer)
- prøver for at kontrollere for fibrose (ardannelse og fortykkelse af væv) i din lever.

Tal med lægen om, hvad du kan gøre for at forbedre og vedligeholde din levers tilstand, herunder at være opmærksom på, hvordan andre lægemidler, du tager, kan påvirke leveren (se afsnit 2 Brug af andre lægemidler sammen med BEQVEZ).

Efter behandling med BEQVEZ

Infusionsrelaterede bivirkninger

Der kan forekomme infusionsrelaterede bivirkninger, herunder overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner), mens du får BEQVEZ-infusionen (drop) eller kort tid derefter. Lægen vil overvåge dig, mens du får infusionen og i mindst 3 timer derefter.

Symptomer på infusionsrelaterede bivirkninger kan omfatte lavt blodtryk, feber, hjertebanken, kvalme, opkastning, kulderystelser eller hovedpine. Fortæl det **straks** til lægen, hvis du får nogen af disse eller andre symptomer under infusionen eller kort tid derefter.

Afhængigt af dine symptomer kan det være, at infusionshastigheden sænkes, eller at infusionen afbrydes. Hvis infusionen afbrydes, kan den genoptages med en langsommere hastighed, når infusionsreaktionen er gået over. Lægen vil også overveje at give dig lægemidler, der kan afhjælpe infusionsreaktionen.

Regelmæssige blodprøver

Efter behandlingen med BEQVEZ vil lægen fortsætte med at overvåge dit helbred. Det er vigtigt, at du

taler med lægen om planen for disse blodprøver, så de kan blive foretaget, i det omfang det er nødvendigt. I løbet af det første år vil lægen gentage leverenzymtest og faktor IX-test 1 eller 2 gange om ugen i de første 12 uger, ugentligt fra uge 13-18 og så i uge 24, 32, 42 og 52. Derefter vil testene blive udført hvert kvartal fra år 2 til udgangen af år 3, 2 gange om året i fra år 4 til udgangen af år 6, og årligt efter år 6.

Leverenzymmer

BEQVEZ udløser et respons i dit immunsystem (kroppens naturlige forsvar). Dette kan føre til en stigning i niveauerne af visse leverenzymmer i blodet, der kaldes aminotransferaser. Lægen vil overvåge dine niveauer af leverenzymmer med jævne mellemrum for at sikre, at lægemidlet virker, som det skal:

- Hvis dine niveauer af leverenzymmer stiger, kan det være, at du skal have taget blodprøver oftere for at kontrollere niveauerne af leverenzymmer, indtil de vender tilbage til normale niveauer.
- Hvis det er nødvendigt, vil lægen måske, i samråd med en specialist leversygdomme også foretage andre undersøgelser for at udelukke andre årsager til en stigning i dine niveauer af leverenzymmer.
- Supplerende lægemiddel: Det kan være, at du skal tage et andet lægemiddel (binyrebarkhormoner) i 2 måneder eller længere, efter at du er begyndt på behandlingen, for at behandle stigninger i aminotransferaser eller en reduktion i faktor IX-aktivitet, som ses i laboratorieundersøgelser. Lægen vil måske tilpasse dosis af dette lægemiddel ud fra resultaterne af dine blodprøver og den måde, som din krop reagerer på.

Faktor IX-niveauer

Lægen vil jævnligt kontrollere dine niveauer af faktor IX for at se, om behandlingen med BEQVEZ har virket. Hvis du oplever en stigning i leverenzymmer, eller hvis du skal tage et andet lægemiddel (fx binyrebarkhormoner), vil du få taget blodprøver oftere for at kontrollere dine niveauer af faktor IX, indtil dine leverenzymmer igen er normale, eller du stopper med at tage det andet lægemiddel.

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

Når du har fået BEQVEZ, er der risiko for, at din krop udvikler neutraliserende antistoffer mod faktor IX, og dette kan forhindre faktor IX i at virke ordentligt. Lægen vil eventuelt kontrollere dit blod for disse antistoffer, hvis der ikke opnås kontrol over blødningsepisoder.

Risiko for ondartet sygdom, som kan være forbundet med BEQVEZ

Behandling med BEQVEZ indsætter nyt dna i dine leverceller. Der er ikke set nogen tegn på det i kliniske forsøg med BEQVEZ, men dette dna kan i teorien blive integreret i levercellers dna eller andre kropscellers dna. Dette kan bidrage til en risiko for at få kræft, som fx. leverkræft (hepatocellulært karcinom). Tal med lægen om dette.

Når du har fået behandling med BEQVEZ, forventes du at blive optaget i et opfølgende forsøg, der skal undersøge den langsigtede virkning af behandlingen i 15 år, hvor godt den fortsætter med at virke samt eventuelle bivirkninger af behandlingen. Hvis du udvikler kræft, vil lægen måske tage en vævsprøve af kræften (en biopsi) for at undersøge, om BEQVEZ er trængt ind i celle-dna.

Hvis du er en patient, som allerede har risikofaktorer for at få leverkræft (hvis du fx har leverfibrose, hepatitis B eller hepatitis C (leverbetændelse) eller fedtlever (ikke-alkoholrelateret fedtleversygdom)), vil lægen, efter at du har fået BEQVEZ, i mindst 5 år regelmæssigt (fx 1 gang om året) overvåge langtidsudviklingen i din levers tilstand, ved at udføre følgende undersøgelser:

- årlig ultralydsundersøgelse af leveren og
- årlige blodprøver for at undersøge, om der er stigninger i alfa-fetoprotein.

Risiko for blodpropper

Faktor IX er det protein, der er nødvendigt for, at blodet kan størkne normalt. Når du har fået

behandling med BEQVEZ, bør dine niveauer af faktor IX-protein stige. Hos nogle patienter kan de i en periode stige til niveauer, der ligger over det normale område.

Usædvanligt høje niveauer af faktor IX kan få dit blod til at størkne på en unormal måde, hvilket øger risikoen for at få blodpropper, fx. i lungerne (pulmonal tromboemboli) eller i et blodkar i benet (vene- eller arterietrombose). Du kan have risiko for at få en blodprop, hvis du i forvejen har problemer med hjertet og blodkarrene (fx tidligere hjertesygdom (hjerte-/karsygdom), tykke og stive blodårer (arteriosklerose), højt blodtryk (hypertension) eller diabetes, eller hvis du er over 50 år).

Fortæl det til lægen med det samme, hvis du bemærker tegn på en blodprop, som fx pludselige smerter i brystet, åndenød, pludselig muskelsvækkelse, følelsesløshed og/eller manglende balance, nedsat opmærksomhed, talebesvær eller hævelse af det ene eller begge ben.

Patienter med nedsat immunforsvar eller patienter med hiv eller anden infektion

Hvis du har nedsat immunforsvar (hvis dit immunsystem er svækket, så din evne til at bekæmpe infektioner er nedsat), får eller skal have behandling, der undertrykker immunsystemet, eller har hiv eller en anden infektion, eller for nylig har haft en infektion, vil lægen beslutte, om du kan få BEQVEZ. BEQVEZ må ikke anvendes hos patienter med aktive infektioner, som enten er akutte (kortvarige) infektioner eller kroniske (langvarige) infektioner, og som ikke er velkontrolleret med lægemidler (se afsnit 2 Du må ikke få BEQVEZ).

Brug af andre behandlinger mod hæmofili

Når du har fået behandling med BEQVEZ, så tal med lægen om, hvorvidt eller hvornår du skal stoppe med dine andre behandlinger mod hæmofili. Få lagt en behandlingsplan for, hvad du skal gøre, hvis du skal opereres, kommer til skade, begynder at bløde, eller i alle andre tilfælde, hvor din risiko for blødning kan blive større. Det er meget vigtigt, at du fortsætter med at blive overvåget, og går til kontrol hos lægen, så det kan blive besluttet, om du skal have andre behandlinger mod hæmofili. Tal straks med din læge i tilfælde af tilbagevendende og ukontrollerede blødninger.

Behandling med gentterapi igen i fremtiden

Når du har fået BEQVEZ, vil dit immunsystem danne antistoffer mod de proteiner, der findes på ydersiden af det adeno-associerede virus (AAV) i BEQVEZ. Det vides endnu ikke, om eller under hvilke betingelser behandling med BEQVEZ kan gentages. Det vides ikke, om disse antistoffer vil genkende virusset og vil gøre at lægemidlet ikke virker, hvis din krop udsættes for lægemidlet en gang til. Det vides heller ikke endnu, om eller under hvilke betingelser senere brug af en anden gentterapi med AAV vil være mulig.

Undgå bloddonationer og donationer til transplantation

Det aktive stof i BEQVEZ kan midlertidigt blive udskilt via dit blod, din sæd eller kroppens affaldsprodukter. Denne proces hedder "shedding" (se også afsnit 2 Brug af prævention).

For at sikre, at personer, som ikke har hæmofili B, bliver udsat for BEQVEZ-dna, må du ikke donere blod, sæd eller organer, væv og celler til transplantation, når du er blevet behandlet med BEQVEZ.

Børn og unge

BEQVEZ må ikke bruges til børn og unge under 18 år, da det endnu ikke er blevet undersøgt hos denne gruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med BEQVEZ

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler og/eller naturlægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler og/eller naturlægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler og/eller naturlægemidler, da de kan påvirke den måde, som dette lægemiddel virker på.

Visse lægemidler, naturlægemidler og alkohol påvirker leveren, og det kan påvirke den måde, din krop reagerer på dette lægemiddel på, og kan øge risikoen for at få leverskade. Du skal informere lægen, hvis du begynder at tage nye lægemidler, efter din behandling er startet, da disse lægemidler kan påvirke din lever.

Du kan få brug for behandling med binyrebarkhormoner efter behandling med BEQVEZ (se afsnit 2 Advarsler og forsigtighedsregler). Da binyrebarkhormoner kan påvirke kroppens immunsystem, vil vaccinationer muligvis ikke virke ordentligt. Det er vigtigt, at du har fået dine vaccinationer, før du får BEQVEZ. Lægen vil måske tilpasse planlægningen af vaccinationer, og kan anbefale, at du ikke får visse vaccinationer, mens du får behandling med binyrebarkhormoner. Behandling med binyrebarkhormoner kan også blive påvirket af andre lægemidler. Tal med lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Graviditet, amning og frugtbarhed

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

- BEQVEZ frarådes til kvinder, som kan blive gravide, eller som er gravide. Det vides ikke, om det er sikkert at bruge BEQVEZ hos disse patienter, da virkningen på graviditeten og det ufødte barn ikke kendes.
- BEQVEZ frarådes under graviditet. Det vides ikke, om dette lægemiddel kan skade dit ufødte barn, hvis du får det, mens du er gravid.
- BEQVEZ må ikke bruges, mens du ammer. Det vides ikke, om dette lægemiddel går over i modermælken. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Brug af prævention

Mandlige patienter skal sikre, at de bruger prævention i form af en barrieremetode i 6 måneder efter, at de har fået behandling med BEQVEZ og deres partner skal undgå kontakt med sæd i denne periode. De må desuden ikke donere sæd, efter at de har fået behandlingen.

Dette er for at undgå den teoretiske risiko, at faktor IX-genet fra faderens BEQVEZ-behandling bliver overført til barnet eller til patientens seksualpartner med ukendte konsekvenser. Tal med lægen om den bedst egnede præventionsform.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Personer, der har fået BEQVEZ, har oplevet bivirkninger, som fx forbigående hovedpine og svimmelhed, som kan påvirke evnen til at færdes i trafikken eller betjene maskiner. Hvis du får sådanne bivirkninger, skal du passe på, indtil du er sikker på, at de ikke påvirker din evne til at færdes i trafikken eller betjene maskiner. Tal med lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

BEQVEZ indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan gives BEQVEZ

Behandlingen gives på hospitalet eller på en hæmofiliklinik, af en læge, som har erfaring i behandling af blodstørkningssygdomme.

Lægen vil beregne, hvor meget af lægemidlet du skal have, alt efter hvor meget du vejer (5×10^{11} vg/kg). Behandlingen med BEQVEZ består af en enkelt infusion (drop) i en blodåre.

Infusionen gives over 1 time. Infusionen kan gives langsommere, hvis du får symptomer på en infusionsrelateret reaktion (se afsnit 2 Advarsler og forsigtighedsregler).

Supplerende lægemiddel, du måske skal tage

Lægen vil måske give dig et andet lægemiddel (binyrebarkhormoner) for at ændre kroppens immunsystems reaktion på virusset. Tag dette lægemiddel efter de anvisninger, lægen har givet dig. Lægen vil måske også give dig en faktor IX-behandling før infusionen.

Ophør med behandling med eksogen faktor IX

Der kan gå flere uger, fra du har fået infusionen med BEQVEZ, til der opnås bedre blødningskontrol.

Lægen vil overvåge dit blod for niveauerne af faktor IX-aktivitet regelmæssigt, dvs. 1 eller 2 gange om ugen i de første 12 uger og derefter med jævne mellemrum, så det kan besluttes, om og hvornår du skal have, eller reducere mængden af eller holde op med din eksogene faktor IX-behandling (se afsnit 2 Advarsler og forsigtighedsregler).

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om brugen af BEQVEZ.

Hvis du har fået for meget BEQVEZ

Det er usandsynligt, at du vil få for meget af dette lægemiddel, da du får din dosis på hospitalet. Hvis du har fået for meget BEQVEZ, kan lægen dog ordinere flere blodprøver og give dig behandling efter behov.

4. Bivirkninger

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

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Forhøjede niveauer af aminotransferaser (leverenzymmer) målt i blodprøver.

Almindelige: kan forekomme hos 1 ud af 10 personer

- Hovedpine
- Mavesmerter
- Svimmelhed
- Kvalme
- Feber (pyreksi)
- Kraftsløshed (asteni)
- Stigninger i niveauerne af kreatinin (et nedbrydningsprodukt fra muskler) målt i blodprøver
- Stigninger i niveauerne af laktatdehydrogenase (en markør for vævsskade) målt i blodprøver.

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen andre bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner, som klargør og indgiver lægemidlet.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

BEQVEZ skal opbevares opretstående og i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevares ved temperaturer mellem -90 °C og -60 °C, og transporteres ved temperaturer mellem -100 °C og -60 °C. Pakninger, der tages ud af fryseren (-90 °C til -60 °C), kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i op til 5 minutter ved overførsel mellem miljøer med ultralav temperatur.

Må ikke nedfryses igen efter optøning.

Frosne hætteglas i den indre karton er op til 1 time om at tø op ved stuetemperatur (op til 30 °C). Hætteglassene må højst befinde sig ved stuetemperatur i 3 timer, fra de tages ud af fryseren og til klargøring af dosis påbegyndes.

Når lægemidlet er optøet, må det ikke nedfryses igen. Det kan opbevares i køleskab ved temperaturer mellem 2 °C-8 °C i den indre karton i 24 timer. Opbevaringstid efter fortynding er 24 timer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

BEQVEZ indeholder:

- Aktivt stof: fidanacogen elaparvovec. Hvert 1 ml-hætteglas indeholder en koncentration på ca. $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorgenomer/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339), dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat (E339), natriumchlorid, poloxamer 188 og vand til injektionsvæsker (se afsnit 2 BEQVEZ indeholder natrium).

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer.

Udseende og pakningsstørrelser

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

BEQVEZ leveres i et 2 ml-hætteglas af plast, hvorfra der kan udtages 1 ml.

Når BEQVEZ er optøet, er det en klar til let opaliserende, farveløs til let brun opløsning.

BEQVEZ leveres i en karton, der indeholder det antal hætteglas, der svarer til behandling af en enkelt patient.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Wyeth Farma S.A.
Autovia del Norte A-1 Km. 23. Desvio Algete Km. 1
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid
Spanien

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

Belgique/België/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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

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

Andre informationskilder

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

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

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Vigtigt: Se produktresuméet inden brug.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes, for håndtering og administration af lægemidlet

BEQVEZ skal transporteres inden for behandlingsstedet i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer.

BEQVEZ skal håndteres aseptisk under sterile forhold.

Der skal bæres personlige værnemidler (herunder handsker, sikkerhedsbriller, laboratoriekittel og ærmer), mens BEQVEZ håndteres eller administreres.

Optøning

- Opbevares i den originale yderpakning for at undgå eksponering for direkte sollys og ultraviolet lys.
- Opbevar BEQVEZ opretstående i den originale yderpakning.
- Tag den indre karton ud af den ydre karton.
- Optø hætteglassene med BEQVEZ i opretstående position i den indre karton i 1 time ved stuetemperatur (15 °C-30 °C).
- Hætteglassene svinges forsigtigt rundt, men må ikke omrystes eller vendes på hovedet.
- Hætteglassene må højst opbevares ved stuetemperatur i 3 timer, fra de tages ud af fryseren og til klargøring af dosis påbegyndes.

- Kontroller hætteglassene visuelt for partikler og misfarvning før brug. Kontrollér, at der ikke er synlige iskrystaller i opløsningen. Brug ikke hætteglas, der indeholder synlige partikler. Den optøede opløsning i hætteglasset skal være klar til let opaliserende, farveløs til let brun.
- Hætteglassene må ikke nedfryses igen.

Klargøring inden administration

Dette lægemiddel klargøres til intravenøs infusion ved at fortynde det i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, med 0,25% humant serumalbumin (HSA).

Klargøring af fortyndingsopløsning (natriumchlorid, 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, med 0,25 % HSA)

- HSA, der anvendes til klargøring af dette lægemiddel, skal være tilgængeligt som almindelig handelsvare. Det anbefales at anvende enten 20 % vægt/volumen eller 25 % vægt/volumen HSA.
- Beregn det volumen af HSA, der kræves for at opnå en endelig koncentration på 0,25 % vægt/volumen HSA i et endeligt infusionsvolumen på 200 ml.
- Beregn det volumen af lægemiddel, der kræves til den patientspecifikke behandling.
 - Se det medfølgende batchinformationsark (LIS) for oplysninger vedrørende koncentrationen af vektorgenomer pr. hætteglas samt om de nødvendige trin til lægemiddelberegning.
 - Bemærk: Vektorgenomkoncentrationen på LIS er den faktiske koncentration i hvert hætteglas, som skal bruges til beregninger i forbindelse med dosisklargøring.
- Beregn det volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, der kræves for at opnå et endeligt infusionsvolumen på 200 ml efter sammenblanding med lægemidlet og HSA.
- Bland det beregnede volumen af HSA sammen med det beregnede volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, til en passende beholder til brug for intravenøs infusion.
- Bland fortyndingsopløsningen forsigtigt. Må ikke rystes. Inkuber fortyndingsopløsningen i infusionsbeholderen ved stuetemperatur (15 °C-30 °C) i mindst 10 minutter, før BEQVEZ tilsættes.

Klargøring af infusionsvæsken

- Kontrollér det optøede lægemiddel visuelt for partikler forud for administration. Brug ikke hætteglas, der indeholder synlige partikler.
- Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.
- Træk det beregnede volumen af BEQVEZ op fra hætteglassene vha. aseptisk teknik og sterile komponenter.
- Kombiner det ekstraherede volumen af BEQVEZ med fortyndingsopløsningen (0,9 % natriumchlorid med 0,25 % HSA) for et samlet infusionsvolumen på 200 ml.
- Bland infusionsvæsken forsigtigt. Må ikke rystes.
- Infusionsvæsken skal have stuetemperatur, før den administreres til patienten.

Administration af infusionsvæsken

- Til intravenøs anvendelse.
- Må ikke indgives som en hurtig intravenøs injektion eller bolus.
- Der kan bruges et integreret (in-line) filter på 0,2 µm ved administration.
- Infusionsvæsken skal administreres til patienten over ca. 60 minutter.
- Hvis der forekommer en infusionsreaktion under administration, skal infusionshastigheden sænkes eller infusionen standses (se pkt. 4.4).

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Utilsigtet eksponering for BEQVEZ skal undgås. Hvis det kommer på huden, skal det berørte område renses grundigt med vand og sæbe i henhold til lokale procedurer. Hvis det kommer i øjnene, skal det berørte område skylles grundigt med vand i mindst 15 minutter.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og engangsmateriale, der potentielt har været i kontakt med BEQVEZ (fx hætteglas, alt materiale, der er anvendt til injektion, herunder kanyler og eventuelt ikke anvendt produkt), skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering af lægemiddelfald.

Alt spildt BEQVEZ skal tørres op med absorberende gaze, og det område, der er spildt på, skal desinficeres med en blegemiddelopløsning efterfulgt af spritservietter. Alt materiale, der bruges til rengøring, skal lægges i et dobbelt lag poser og bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af lægemiddelfald.