

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorigenomia/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Fidanakogeenielaparvoveekki on geenihoidollinen lääkevalmiste, joka on johdettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla luontaisesti esiintyvän AA-viruksen (adeno-associated virus) Rh74-serotyypistä (AAVRh74var) sisältäen viruskapsidin, johon on pakattu siirtogeeninä ihmisen hyytymistekijä IX (FIX), joka on muunnettu korkean aktiivisuuden hyytymistekijäksi IX (ns. Padua-variantti), joka tunnetaan nimellä FIX-R338L.

Fidanakogeenielaparvoveekki tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla ihmisen alkion munuaissoluissa.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi ml fidanakogeenielaparvoveekkiä sisältää 0,79–1,21 × 10¹³ vektorigenomia (vg).

Yhdestä injektiopullosta saadaan 1 ml konsentraattia.

Todellista pitoisuutta koskevat kvantitatiiviset tiedot sekä tiedot potilaan annoksen laskemisesta ovat hoitoa varten toimitetun lääkevalmisteen mukana olevassa eräselosteessa (Lot Information Sheet, LIS).

Kussakin pakkauksessa olevien injektiopullojen kokonaismäärä vastaa kyseisen potilaan annostarvetta potilaan painon ja valmisteen todellisen pitoisuuden mukaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 6.5).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 4,55 mg natriumia per injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman opaanlinhohtoinen, väritön tai hieman ruskehtava liuos, jonka pH on 6,8–7,8 ja osmolaarisuus on noin 348 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

BEQVEZ on tarkoitettu vaikean ja keskivaikean B-hemofilian (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos) hoitoon aikuisille potilaille, joilla ei ole anamneesissa hyytymistekijä IX:n inhibiittoreita eikä AA-viruksen Rh74-serotyypin vasta-aineita.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on annettava hyväksytyssä hoitokeskuksessa. Sen saa antaa lääkäri, jolla on kokemusta hemofilian hoidosta. Lääkevalmiste suositellaan antamaan hoitopaikassa, jossa on saatavilla henkilökunta ja välineet mahdollisten infuusion liittyvien reaktioiden hoitoon (ks. kohta 4.4).

Ennen fidanakogeeni-*laparvovekki*-infuusiota on annettava profylaktinen annos hyytymistekijä IX -korvaushoitoa (ks. kohta 4.4).

Potilaiden valinta

Soveltuvuus hoidolle on varmistettava 8 viikon sisällä ennen infuusion antoa seuraavilla tutkimustuloksilla:

- negatiivinen testitulos AA-viruksen Rh74-serotyypin (AAVRh74var) vasta-aineille määritettynä CE-merkityllä in vitro -diagnostiikalla (IVD), jolla on vastaava käyttötarkoitus. Jos CE-merkittyä IVD-määritystä ei ole saatavilla, on käytettävä vaihtoehtoisia validoitua testiä.
- ei kliinisesti merkittävää maksasairautta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
- ei aiemmin todettuja hyytymistekijä IX:n inhibiittoreita ja testitulos < 0,6 Bethesda-yksikköä (Bethesda Unit, BU)
- ei aktiivisia infektioita, joko akuutteja (kuten akuutit hengitystieinfektiot tai akuutti hepatiitti) tai huonossa hoitotasapainossa olevia kroonisia infektioita (kuten aktiivinen krooninen B-hepatiitti, C-hepatiitti tai immuunikatovirusinfektio [HIV]) (ks. kohta 4.3).

Annostus

Suosittelun BEQVEZ-annos on kerta-annos 5×10^{11} vektorigenomia per kg (vg/kg) painon mukaan.

Potilaan annos määritetään seuraavilla laskukaavoilla:

Potilaan annoksen perustana olevan painon laskeminen

BEQVEZ-annos perustuu potilaan painoindeksiin (body mass index, BMI), joka ilmoitetaan yksikkönä kg/m².

Taulukko 1. Potilaan annoksen perustana olevan painon säätäminen painoindeksin mukaan

Potilaan painoindeksi	Potilaan annoksen perustana olevan painon (kg) säätäminen
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Annoksen perustana oleva paino = todellinen paino
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Lasketaan seuraavalla kaavalla: Annoksen perustana oleva paino (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{pituus (m)}]^2$

Huom.:

- Väliarvon laskennassa pituutta (m²) EI pidä pyöristää.
- Annoksen perustana oleva paino pitää pyöristää yhteen desimaaliin.

Potilaan annoksen laskeminen tilavuuden perusteella millilitroina (ml)

Potilaan annoksen perustana oleva paino kilogrammoina (kg) $\times$ tavoiteannos kilogrammaa kohden (5×10^{11} vg/kg) = annettava vektorigenomiannos (vg)

Annettava vg-annos $\div$ todellinen pitoisuus (vg/ml)* = potilaan annoksen tilavuus millilitroina (ml)

*Katso todellinen pitoisuus (vg per injektiopullo) valmisteen mukana olevasta eräselosteesta (LIS).

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Fidanakogeenielaparvoveekin turvallisuutta ja tehoa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole tutkittu. Fidanakogeenielaparvoveekki on vasta-aiheinen potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksafibroosi tai pitkälle edennyt maksakirroosi (ks. kohta 4.3), eikä sitä suositella potilaille, joilla on muita merkittäviä maksan ja sapen sairauksia (ks. kohta 4.4).

HCV-positiiviset / HBV-positiiviset / HIV-positiiviset potilaat

Annosta ei tarvitse säätää potilaille, joilla on todettu hepatiitti C -virusinfektio (HCV), hepatiitti B -virusinfektio (HBV) ja/tai immuunikatovirusinfektio (HIV). Tiedot potilaista, joilla on hoitotasapainossa oleva HIV-infektio tai aiemmin ollut aktiivinen HCV- ja HBV-infektio, ovat vähäiset (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse säätää. BEQVEZ-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on kliinisesti oleellinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniini > 180 mikromol/l).

Iäkkäät potilaat

Fidanakogeenielaparvoveekin turvallisuutta ja tehoa ≥ 63 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole osoitettu. Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse säätää.

Pediatriset potilaat

Fidanakogeenielaparvoveekin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon laimentamisen jälkeen.

BEQVEZ-valmiste annetaan kerta-annoksena, joka annetaan sopivassa infuusiotilavuudessa noin 60 minuutin kestoisena laskimoinfuusiona (ks. kohta 6.6).

Ei saa infusoida laskimoon paineella eikä boluksena. Jos antamisen aikana ilmaantuu infuusioreaktio, infuusionopeutta pitää hidastaa tai infuusio lopettaa sen varmistamiseksi, että potilas sietää hoidon. Jos infuusio lopetetaan, se voidaan aloittaa uudelleen hitaammalla nopeudella, kun infuusioreaktio on korjaantunut (ks. kohta 4.4).

Ennen antoa on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa injektiopulloihin, sisempiin kartonkikoteloihin, ulompiin kartonkikoteloihin ja niiden mukana tulevaan dokumentaatioon merkittyä yksilöllistä potilastietoa (eli eränumeroa). Annettavien injektiopullojen kokonaislukumäärä pitää lisäksi varmistaa eräselosteen (LIS) potilaskohtaisista tiedoista.

Yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat lääkevalmisteen valmistelua, käsittelyä, antamista sekä vahinkoaltistuksen tapahduttua tai valmistetta hävitettäessä tehtäviä toimenpiteitä, on esitetty kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiiviset joko akuutit tai huonossa hoitotasapainossa olevat krooniset infektiot (ks. kohta 4.4).

Pitkälle edennyt maksafibroosi tai pitkälle edennyt maksakirroosi (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Olemassa oleva immunitetti AAVRh74var-serotyyppiä vastaan

Hyvin samanlaiselle, muunnetun viruksen kaltaiselle virukselle altistumisen jälkeen voi muodostua vasta-aineita AAVRh74var-serotyyppiä vastaan. Ennen antoa on varmistettava asianmukaisesti validoidulla määrityksellä, että potilaalla ei ole vasta-aineita AAVRh74var-serotyyppiä vastaan (ks. kohdat 4.1 ja 4.2). Hoito suositellaan antamaan mahdollisimman pian (esim. 8 viikon kuluessa) vasta-ainetestauksen jälkeen, kun on varmistunut, ettei potilaalla ole vasta-aineita AAVRh74var-serotyyppiä vastaan.

Maksan ja sapen toiminnan arviointi ennen hoitoa

Ennen hoitoa pitää arvioida maksan ja sapen toimintakyky ja varmistaa, ettei potilaalla ole havaittavissa kliinisesti merkittävää maksan ja sapen sairautta, jollakin seuraavista menetelmistä:

- alaniinitransaminaasipitoisuus (ALAT), aspartaattitransaminaasipitoisuus (ASAT) tai alkalisen fosfaatin pitoisuus (Afos) $> 2 \times$ normaaliarvojen yläraja (upper limit of normal, ULN), huomioiden, että ajan mittaan tapahtuvan vaihtelun tulkinta voi edellyttää vähintään kahta koetulosta (enintään 4 viikon aikana)
- bilirubiinipitoisuus $> 1,5 \times$ ULN (enintään 4 viikon aikana)
- aktiivinen maksan toimintaan liittyvä hyötynishäiriö, hypoalbuminemia, pitkittynyt ikterus (kohonnut bilirubiinitaso), kirroosi, aktiivinen virushepatiitti
- sairaushistoriassa portahypertensio, splenomegalia tai hepaattinen enkefalopatia
- arvioinnissa ei todettu fibroosia (enintään 3 kuukautta ennen infuusiota).

Jos todetaan maksan radiologisia poikkeavuuksia ja/tai pitkäaikaista maksaentsyymipitoisuuden kohoamista, maksasairauksiin perehtyneen lääkärin konsultointia on suositeltavaa harkita BEQVEZ-valmisteen annolle soveltuvuuden arvoimiseksi.

Potilaat, joilla on aktiivisia joko akuutteja tai huonossa hoitotasapainossa olevia kroonisia infektioita

Fidanakogeenielaparovveekin antamisesta potilaille, joilla on akuutteja infektioita (kuten akuutteja hengitystieinfektioita tai akuutti hepatiitti) tai huonossa hoitotasapainossa olevia kroonisia infektioita (kuten aktiivinen krooninen B-hepatiitti), ei ole kliinistä kokemusta. Tällaiset akuutit tai huonossa hoitotasapainossa olevat infektiot voivat vaikuttaa fidanakogeenielaparovveekihoidosta saatavaan vasteeseen ja vähentää hoidon tehoa ja/tai aiheuttaa haittavaikutuksia.

Fidanakogeenielaparovveekkihoito on vasta-aiheista potilaille, joilla on tällaisia infektioita (ks. kohta 4.3). Jos potilaalla on akuuttien tai huonossa hoitotasapainossa olevien kroonisten aktiivisten infektioiden oireita tai löydöksiä, fidanakogeenielaparovveekkihoitoa on siirrettävä myöhemmäksi, kunnes infektio on parantunut tai on hoitotasapainossa.

Hyvässä hoitotasapainossa olevaa HIV-infektiota sairastavien potilaiden fidanakogeenielaparovveekihoidosta on vähän kliinisiä tietoja.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioreaktiot, mukaan lukien yliherkkyyssreaktiot ja anafylaksia, ovat mahdollisia fidanakogeenielaparvoveekki-infuusion aikana tai pian sen jälkeen. Potilasta pitää seurata tarkoin infuusioreaktioiden varalta infuusion annon aikana ja vähintään 3 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen. Suositeltua infuusionopeutta pitää noudattaa tarkoin sen varmistamiseksi, että potilas sietää hoidon. Infuusioreaktiota epäiltäessä infuusion antonopeutta on hidastettava tai infuusion anto on välittömästi lopetettava (ks. kohta 4.2). Infuusioreaktioiden hoidon on perustuttava kliiniseen harkintaan ja tapahtuttava allergisten reaktioiden hoitoa koskevien ohjeistojen mukaisesti, mukaan lukien hoidon keskeyttäminen ja/tai asianmukaisen hoidon antaminen.

Potilasta pitää seurata tarkkaan infuusioreaktioiden ja akuuttien tai viivästyneiden yliherkkyyssreaktioiden kliinisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, jotta minimoidaan akuuttien yliherkkyyssreaktioiden riski. Potilaalle pitää kertoa yliherkkyyssreaktioiden varhaiset oireet ja löydökset, ja häntä pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin ja/tai hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos infuusioon liittyvä reaktio ilmaantuu.

Hyytymistekijä IX -konsentraattien käytön lopettaminen

Fidanakogeenielaparvoveekki-infuusion jälkeen potilaan pitää lopettaa estohoito, kun endogeenisen hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden (FIX:C) katsotaan olevan riittävä spontaanien verenvuotojen estämiseksi.

Hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden ja maksan toiminnan seuranta

Fidanakogeenielaparvoveekin antamisen jälkeen potilaiden transaminaasien pitoisuus voi kohota ohimenevästi ja oireettomasti (ks. kohta 4.8). Pitoisuuden kohoamisen tarkkaa syytä ei ole vielä varmistettu, mutta maksan toimintakoetuloksissa todetun immuunivälitteisen kohoamisen uskotaan johtuvan AA-viruksen kapsidin laukaisemasta reaktiosta ja sen jälkeisestä maksasolulyysistä ja inflammatiosta.

ALAT-/ASAT-arvoa ja hyytymistekijä IX:n aktiivisuutta pitää seurata fidanakogeenielaparvoveekin antamisen jälkeen (ks. taulukko 2). Kreatiini-fosfokinaasin (CK) seurantaa suositellaan ALAT-arvon kohoamisen vaihtoehtoisten syiden arvioimiseksi (mukaan lukien mahdollisesti maksatoxiset lääkkeet tai aineet, alkoholinkäyttö tai rasittava liikunta). Aminotransferaasipitoisuuden kohotessa pitää aloittaa kortikosteroidihoito maksareaktioiden kontrolloimiseksi ja siirtogeenin ilmentymisen mahdollisen vähenemisen estämiseksi tai lieventämiseksi (ks. taulukko 3 ja taulukko 4).

Maksan ja hyytymistekijä IX:n seurannan tarkoituksena ensimmäisten kuuden kuukauden aikana BEQVEZ-valmisteen annon jälkeen on havaita transaminaasien pitoisuuden suureneminen, joka voi viitata vähentyneeseen hyytymistekijä IX:n aktiivisuuteen tai johon voi liittyä vähentynyt hyytymistekijä IX:n aktiivisuus ja joka voi osoittaa kortikosteroidihoidon aloittamisen tarpeen. Maksan toimintakyvyn ja hyytymistekijä IX:n seurannan tarkoituksena on arvioida maksan kuntoa ja verenvuotoriskiä ensimmäisten kuuden kuukauden aikana BEQVEZ-valmisteen annon jälkeen.

Taulukko 2. Suositeltu maksan toiminnan (ALAT ja ASAT)* ja hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden seuranta*

Ajanjakso	Seurantatiheys ^a
1.–12. viikko	Kerran tai kaksi kertaa viikossa
13.–18. viikko	Viikoittain
19.–52. viikko (1. vuoden loppuun)	Viikoilla 24, 32, 42 ja 52
2. vuodesta 3. vuoden loppuun ^b	Neljännesvuosittain
4. vuodesta 6. vuoden loppuun	Kaksi kertaa vuodessa
6. vuoden jälkeen	Vuosittain

* Seurantaan suositellaan mahdollisuuksien mukaan käyttämään aina samaa laboratoriot, etenkin tehtäessä päätöstä kortikosteroidihoidosta, jotta minimoidaan laboratorioden välisten erojen vaikutus.

- ^a Kortikosteroidihoitoa asteittaisesti lopetettaessa seuranta suositellaan viikoittain ja kuten on kliinisesti aiheellista. Seurantatiheyden muuttaminen voi myös olla aiheellista potilaan yksilöllisen tilanteen mukaan.
- ^b Viikosta 65 alkaen.

Hyytymistekijä IX:n aktiivisuutta mittaavien testien väliset vaihtelut

Hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden seurannan osalta tutkimuksen tulokset osoittavat, että laboratoriodien välillä on vaihtelua tutkimuksessa käytettyjen eri yksivaiheisten reagenssien välillä, ja vaihtelua oli enemmän pienempien hyytymistekijä IX:n aktiivisuuksien (0,025 IU/ml) yhteydessä. Nämä tulokset tukevat aiempia tietoja, jotka osoittivat eroja siirtogeeniperäisestä FIX-R338L-variantista saadussa hyytymistekijä IX:n aktiivisuudessa erilaisissa yksivaiheisissa määrittelyissä ja kromogeenisissa määrittelyissä, ja piidioksidin perustuvissa yksivaiheisissa määrittelyissä havaittiin yhdenmukaisesti suurempi hyytymistekijä IX:n aktiivisuus.

Hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden seurantaan suositellaan mahdollisuuksien mukaan käyttämään aina samaa laboratoriota (kromogeenista tai yksivaiheista määrittelyä), etenkin tehtäessä päätöstä kortikosteroidihoidosta, jotta minimoidaan laboratoriodien välisten erojen vaikutus.

In vitro -tutkimuksen perusteella fidanakogeenielaparvoveekilla hoidettujen tutkittavien plasmanäytteissä oleva siirtogeeninen FIX-R338L-varianttiproteiini ei hämmäntänyt plasmanäytteeseen lisättyjen plasmaperäisten, rekombinanttien tai pidennetyn puoliintumisaajan rekombinanttien FIX-valmisteiden FIX-aktiivisuuden havaitsemista. Määrittelyt tehtiin kahdella yksivaiheisella määrittelyllä (Actin® FSL ja SynthASil) sekä kromogeenisella Rox FIX -määrittelyllä. Tutkimuksessa ei arvioitu glykoliPEGyloituja rekombinantteja FIX-valmisteita. Käytettäessä (rekombinantteja) FIX-valmisteita hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden (FIX:C) mittaamiseen ei suositella piidioksidin perustuvaa aktivoitua partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT) määrittelyä; (rekombinantteja) FIX-valmisteita koskevat seurantaohjeet pitää katsoa kyseisten valmisteiden valmistetiedoista.

Kortikosteroidihoidon aloitus ja käyttö

Jos havaitaan aminotransferaasipitoisuuksien olevan koholla tai hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden vähentyneen, on aloitettava kortikosteroidihoito, jotta transdusoitujen maksasolujen aikaansaama siirtogeenin ilmentyminen säilyy (ks. taulukko 3 ja taulukko 4). BEQVEZ-hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden jälkeen aloitetun uuden kortikosteroidihoitokuurin hyödyistä on vähän tietoa.

Taulukossa 3 on suositukset suun kautta otettavien kortikosteroidien (eli prednisonin/prednisolonin) käytön asteittaiseen vähentämiseen, mikä on ensimmäinen huomioitava seikka maksan laboratorioarvojen poikkeavuuksien hillitsemiseksi. Kortikosteroidin valmistetiedoista suositellaan lukemaan tiedot riskeistä ja tarvittavista varotoimista. Kortikosteroidihoito on vaihtoehtoisen syyn puuttuessa erittäin suositeltavaa vektorista aiheutuvan hepatiitin hoitoon, jos jokin seuraavista kriteereistä täyttyy:

Transaminaasipitoisuuden (ALAT ja ASAT) suureneminen

- transaminaasiarvo $2 \times \text{ULN}$ tai yksittäinen suureneminen $\geq 1,5$ -kertaiseksi ennen infuusiota saadun viimeisimmän arvon jälkeen (ks. kohta 4.2)
- suureneminen peräkkäisillä kerroilla

Hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden väheneminen

- yksittäinen merkittävä vähenemä, joka voi laukaista verenvuodon riskin ja joka ei liity äskettäiseen ulkoiseen hyytymistekijä IX -valmisteen infuusioon eikä hyytymistekijä IX:n inhibiittoreihin
- väheneminen peräkkäisillä kerroilla, jos vähenemä ilmenee infuusion jälkeisten 120 päivän aikana.

Taulukko 3. Suositeltu suun kautta otettava kortikosteroidihoito

Hoitoaikataulu (suun kautta otettava kortikosteroidihoito)	Prednisoloni/prednisoni (mg/vrk)
1. viikko	~ 60–100 painon mukaan
2. viikko	60*
3. viikko	40
4. viikko	30
5. viikko	30
Ylläpitoannos, kunnes ALAT-/ASAT-arvo korjautuu lähtötasoon	20
Hoidon vähentäminen lähtötason saavuttamisen jälkeen	Pienennä annosta 5 mg/vrk, kunnes annos on 10 mg/vrk. Pienennä annosta sitten 2,5 mg/viikko annokseen 5 mg päivässä saakka.

* Seuraavaa prednisoloni-/prednisonihoidon asteittaista vähentämistä ei pidä aloittaa ennen kuin vähintään kahden peräkkäisen laboratorionäytteen ALAT- ja/tai ASAT-arvo on pienentynyt tai arvo on palautunut suunnilleen lähtötilanteen (hoitoa edeltävälle) tasolle ja hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden mahdollinen väheneminen on tasaantunut

Jos transaminaasien pitoisuuden kohoamisen tai hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden vähenemisen ei havaita korjaantuvan suun kautta otettavan kortikosteroidihoidon ensimmäisen viikon jälkeen harkitse yhdistelmähoitona laskimoon annettavaa metyyli-prednisolonia ja suun kautta annettavia kortikosteroideja sekä tarvittaessa maksasairauksiin perehtyneen lääkärin konsultointia (ks. taulukko 4).

Taulukko 4. Suositeltu hoito laskimoon ja suun kautta annettavien kortikosteroidien yhdistelmällä

Hoitoaikataulu (kortikosteroidihoito- ohjelma)	Prednisoloni- /prednisoniannos suun kautta (mg/vrk)	Metyyli-prednisoloniannos laskimoon (mg/vrk)
1.*–3. päivä	–	1 000
4.–7. päivä	20	–
2. viikko	60	–
3. viikko	60	–
4. viikko	40	–
5. viikko	30	–
6. viikko	30	–
7. viikko	20	–
8. viikko	10	–
9. viikko	5	–

* Yhdistelmähoitoon päivä 1

Hyytymistekijä IX:n inhibiittorien kehittymisen seuranta

Fidanakogeeni-laparovoveekkihoitoa saaneista potilaista, joilla on havaittavissa olevia hyytymistekijä IX:n inhibiittoreita, ei ole kliinisiä tietoja saatavissa. BEQVEZ-hoitoa ei ole tarkoitettu käytettäväksi potilaille, joilla on havaittu hyytymistekijä IX:n inhibiittoreita (ks. kohta 4.1).

Potilasta pitää seurata tarkoituksenmukaisesti kliinisesti havainnoimalla ja laboratoriotutkimusten avulla BEQVEZ-valmisteen antamisen jälkeen hyytymistekijä IX:n inhibiittorien kehittymisen havaitsemiseksi. Jos verenvuodot eivät ole hallinnassa tai jos hyytymistekijä IX:n aktiivisuus plasmassa vähenee, on tehtävä määrittäminen, jolla havaitaan hyytymistekijä IX:n inhibiittorit.

Vektorin integraatiosta aiheutuva syöpäriski

AA-virusvälitteiseen integraatioon isäntäsolun DNA:han liittyy syöpään johtavan pahanlaatuisen muutoksen teoreettinen riski, joten säännöllistä pitkäaikaista seurantaa pitää harkita (ks. pitkäaikainen

seuranta).

Jos potilaalla on ennestään hepatosellulaarisen karsinooman riskitekijöitä (kuten maksafibroosi, C- tai B-hepatiitti, alkoholin käyttöön liittymätön rasvamaksa), säännöllisiä maksan ultraääniseulontoja ja alfafetoproteiinipitoisuuden (AFP) kohoamisen säännöllistä seurantaa suositellaan vuosittain vähintään 5 vuoden ajan BEQVEZ-hoidon antamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Syövän ilmaantuessa hoitavan lääkärin on otettava yhteyttä myyntiluvan haltijaan saadakseen ohjeita näytteiden keräämiseen potilaalta mahdollista vektorin integraatiota koskevaa tutkimusta ja integraatiokohdan analyysia varten.

Siirtogeenisen DNA:n siirtymiseen liittyvät toimenpiteet

Miespotilaille pitää kertoa, että hänen tai hänen naiskumppaninsa, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisyä. BEQVEZ-valmistetta ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.6).

BEQVEZ-valmiste voi siirtyä hoitoa saavasta potilaasta toisiin henkilöihin eritteiden kautta (ks. kohta 5.2). Laskimoon annettuun AA-virukseen perustuvaan geenihoittoon liittyvää tilapäistä vektorin siirtymistä tapahtuu lähinnä virtsan välityksellä ja jossain määrin syljen ja liman välityksellä.

Jotta riski siirtymisestä toisiin henkilöihin minimoidaan, potilasta pitää neuvoa noudattamaan asianmukaista käsihygieniaa joutuessaan suoraan kosketukseen eritteidensä kanssa.

Näitä varotoimia pitää noudattaa 6 kuukauden ajan BEQVEZ-infuusion jälkeen, etenkin lähikontaktissa raskaana olevien sekä immuunipuutteisten henkilöiden kanssa.

Tromboembolisten tapahtumien riski

B-hemofiliaa sairastavalla potilaalla, joilla on ennestään tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä, kuten sairaushistoriassa kardiovaskulaarinen tai kardiometabolinen sairaus, arterioskleroosi, hypertensio, diabetes, korkea ikä, tromboosin mahdollinen riski voi olla suurempi hoidon jälkeen.

Ennen fidanakogeeniäparvoveekin antamista ja sen jälkeen pitää arvioida, onko potilaalla tromboosin riskitekijöitä ja yleisiä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Potilaalle pitää antaa neuvontaa saavutetun hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden perusteella potilaan yksilöllisen tilanteen mukaan. Potilaan pitää hakeutua välittömästi lääkäriin, jos hänellä ilmenee oireita tai löydöksiä, jotka voivat viitata tromboottiseen tapahtumaan.

Immuunipuutteiset potilaat

Kliinisiin fidanakogeeniäparvoveekkitutkimuksiin ei otettu mukaan immuunipuutteisia potilaita, mukaan lukien fidanakogeeniäparvoveekki-infuusiota edeltävien 30 päivän aikana immunosuppressiivista hoitoa saaneet potilaat.

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa tälle potilasryhmälle ei ole varmistettu. Valmisteen käyttö immuunipuutteisille potilaille perustuu terveydenhuollon ammattilaisen harkintaan, missä huomioidaan potilaan yleiskunto ja mahdollisuus kortikosteroidien käyttöön fidanakogeeniäparvoveekkihoidon jälkeen.

Hyytymistekijä IX -konsentraattien tai hemostaattien käyttö fidanakogeeniäparvoveekkihoidon jälkeen

Fidanakogeeniäparvoveekin antamisen jälkeen:

- Hyytymistekijä IX -konsentraatteja / hemostaatteja voidaan käyttää perioperatiivisesti ja invasiivisten toimenpiteiden, leikkauksen, trauman tai verenvuotojen yhteydessä hemofilian

hoitoa koskevien voimassa olevien hoito-ohjeistojen mukaisesti ja potilaan kyseisen ajankohdan hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden perusteella.

- Jos potilaan hyytymistekijä IX:n aktiivisuus on jatkuvasti ≤ 2 IU/dl ja jos potilaalla on ollut toistuvia spontaaneja verenvuotoepisoodeja, lääkärin pitää harkita hyytymistekijä IX -konsentraattien käyttöä tällaisten episodien minimoimiseksi noudattaen hemofilian hoitoa koskevia voimassa olevia ohjeita. Kohdeniveliä pitää hoitaa soveltuvien hoito-ohjeistojen mukaisesti.

Potilaan hemostaattisen aktiivisuuden seuranta, ks. kohdasta 4.4 tiedot laboratoriokokeista BEQVEZ-infuusion jälkeen.

Toistuva hoito ja vaikutus muihin AA-virusvälitteisiin hoitoihin

Toistaiseksi ei tiedetä, voidaanko fidanakogeenielaparvoveekkihoitoa antaa uudelleen ja missä tilanteissa tai missä määrin potilaalle kehittyneet endogeeniset ristireagoivat vasta-aineet voivat vaikuttaa muissa geenihoidoissa käytettäviin AA-virusvektoreiden kapsideihin ja siten mahdollisesti niiden hoitotehoon.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Tällä lääkevalmisteella hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten. Tämä tieto kerrotaan myös potilaskortissa, joka on annettava potilaalle hoidon jälkeen.

Pitkäaikainen seuranta

Potilaiden oletetaan osallistuvan seurantatutkimukseen, jotta hemofiliapotilaiden vointia voidaan seurata 15 vuoden ajan infuusion jälkeen ja jotta voidaan selvittää paremmin tämän geenihoidon turvallisuutta ja tehoa pitkällä aikavälillä.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

BEQVEZ laimennetaan natriumia sisältävillä liuoksilla (ks. kohta 6.6), mikä pitää ottaa huomioon potilaalle annettavassa kaikista lähteistä saatavassa kokonaisnatriummäärässä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Maksatoksiset lääkevalmisteet tai aineet

Kokemus fidanakogeenielaparvoveekin käytöstä potilaille, jotka käyttävät maksatoksisia lääkevalmisteita tai maksatoksisia aineita, on vähäistä. Fidanakogeenielaparvoveekkihoitoa saaneiden potilaiden pitää olla varovaisia mahdollisesti maksatoksisten lääkeaineiden, rohdoslisien ja alkoholin käytössä, sillä fidanakogeenielaparvoveekin teho voi heikentyä ja vakavien maksareaktioiden riski voi lisääntyä fidanakogeenielaparvoveekin antamisen jälkeen.

Potilaan samanaikaisesti käyttämät lääkevalmisteet pitää tarkistaa ennen fidanakogeenielaparvoveekin antamista sen selvittämiseksi, pitääkö niiden käyttöön tehdä muutoksia mahdollisten oletettujen yhteisvaikutusten estämiseksi. Potilaan samanaikaisesti käyttämiä lääkityksiä pitää seurata etenkin ensimmäisen vuoden aikana fidanakogeenielaparvoveekin antamisen jälkeen. Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden muutostarve, joka perustuu potilaan maksan kuntoon ja riskiin, pitää arvioida. Uutta lääkitystä aloitettaessa suositellaan ALAT-arvon ja hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden

tarkkaa seuranta (esim. ensimmäisen kuukauden ajan viikoittain tai joka toinen viikko), jotta voidaan arvioida mahdollisia vaikutuksia kumpaankin arvoon.

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat pienentää tai suurentaa kortikosteroidien pitoisuutta plasmassa

Kortikosteroidien pitoisuutta plasmassa mahdollisesti pienentävät tai suurentavat lääkevalmisteet (esim. sytokromi P450 3A4:ää indusoivat tai estävät lääkevalmisteet) voivat heikentää kortikosteroidihoidon tehoa tai lisätä kortikosteroidien haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Rokotukset

Ennen fidanakogeeniäparvoveekki-infuusiota on varmistettava, että potilaan rokotukset ovat ajan tasalla. Potilaan rokotusohjelmaa voi olla tarpeen muuttaa samanaikaisen immunomodulatiivisen hoidon perusteella. Potilaille ei pidä antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita immunomodulatiivisen hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Varsinaisia hedelmällisyyttä / alkioita ja sikiöitä koskevia eläinkokeita ei ole tehty sen varmistamiseksi, voiko valmisteiden käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja raskauden aikana olla haitallista vastasyntyneelle lapselle (virusvektorin teoreettinen integroitumisriski sikiön soluihin vertikaalisen transmission kautta). Tietoja ei ole myöskään saatavilla ehkäisyä spesifisen keston suosittelemiseksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Näin ollen BEQVEZ-valmistetta ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Ehkäisy annettaessa valmistetta miehille

Hoitoa saaneen potilaan, joka voi lisääntyä, ja hänen naiskumppaninsa, joka voi tulla raskaaksi, on ehkäistävä raskaus tai siirrettävä raskauden alkamista myöhemmäksi käyttämällä estemenetelmää 6 kuukauden ajan fidanakogeeniäparvoveekin annon jälkeen ja vältettävä kontaktia siemennesteen kanssa. Fidanakogeeniäparvoveekkihoitoa saaneet miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä, jotta minimoidaan isän ituradan kautta siirtymisen mahdollinen riski (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Tämän lääkevalmisteiden käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Lisääntymistä koskevia eläinkokeita ei ole tehty. Fidanakogeeniäparvoveekin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö fidanakogeeniäparvoveekki ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. BEQVEZ-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Fidanakogeeniäparvoveekin vaikutuksista naisten tai miesten hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Fidanakogeeniäparvoveekki-infuusiolla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pian fidanakogeeniäparvoveekin annon jälkeen on ilmennyt mahdollisia haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä ja heitehuimausta, joten potilaita pitää kehottaa olemaan

varovaisia ajaessaan moottoriajoneuvoa ja käyttäessään koneita, kunnes he ovat varmoja, ettei tästä lääkevalmisteesta aiheudu heille haittaa (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valmisteen antamisen jälkeen yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli suurentunut transaminaasien pitoisuus (43,3 %).

Haittavaikutustaulukko

Fidanakogeenielaparvoveekin turvallisuutta arvioitiin kahdessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 60 potilaalla, jotka saivat suositellun annoksen (5×10^{11} vektorigenomia/kg). Fidanakogeenielaparvoveekin yhteydessä tunnistetut haittavaikutukset esitetään taulukossa 5.

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyyden luokitus on seuraavan esitystavan mukainen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. Fidanakogeenielaparvoveekia koskeva haittavaikutustaulukko

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Hermosto	Päänsärky, huimaus	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu ^{**} , pahoinvointi	Yleinen
Maksa ja sappi	Suurentunut transaminaasien pitoisuus [*]	Hyvin yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, astenia	Yleinen
Tutkimukset	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus, suurentunut veren laktaattidehydrogenaasin pitoisuus	Yleinen

* Sisältää termit suurentunut alaniinitransaminaasipitoisuus (ALAT), suurentunut aspartaattitransaminaasipitoisuus (ASAT), suurentunut maksaentsyymipitoisuus, poikkeava maksan toiminta, poikkeavuudet maksan toimintakokeessa, suurentunut transaminaasien pitoisuus.

** Sisältää vatsakivun ja epigastrisen kivun.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Poikkeavuudet maksan laboratorioarvoissa

Neljälläkymmenelläkolmella potilaalla 60:stä (71,7 %) ALAT-arvo oli kohonnut, ja 44 potilaalla 60:stä (73,3 %) ASAT-arvo oli kohonnut. Kolmelläkymmenelläseitsemällä potilaalla 60:stä (61,7 %), joilla ALAT-arvo oli kohonnut, myös ASAT-arvo oli kohonnut. Aika (mediaani) ensimmäisen kohonneen ALAT-arvon ilmenemiseen oli 39 päivää (vaihteluväli: 2–2186 päivää), ja aika (mediaani) ensimmäisen kohonneen ALAT-arvon korjaantumiseen oli 13 päivää (vaihteluväli: 4–1373 päivää). Kaikki ALAT-arvojen kohoamiset (52/52), jotka ilmenivät 120 päivän kuluessa fidanakogeenielaparvoveekki-infuusion jälkeen, korjaantuivat kaikilla tutkittavilla (36/36). Kolmelläkymmenelläyhdeksällä potilaalla oli 58 ALAT-arvon kohoamista päivän 120 jälkeen, ja 83 % tapauksista oli korjaantunut tietojen katkaisupisteeseen mennessä. Vain 3 potilaalla niistä, joilla arvo ei korjaantunut, arvo pysyi $> \text{ULN}$.

Kolmekymmentäyksi potilasta 60:stä (51,7 %) sai kortikosteroideja. Kortikosteroidihoidon aloittamiseen kulunut aika oli keskimäärin 46 päivää. Kortikosteroidihoidon kesto oli keskimäärin 112 päivää (vaihteluväli: 41–276 päivää). Kortikosteroideja saaneista potilaista (n = 31) yhdelläkään ei ollut 3. asteen tai vaikeampiasteista ALAT-arvojen tai bilirubiinipitoisuuden kohoamista, kuten taulukossa 6 jäljempänä esitetään.

Taulukko 6. Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla ALAT-arvo tai bilirubiinipitoisuus oli kohonnut, ja kohoamisen vaikeusasteen muutos kortikosteroidien aloittamista edeltäneestä tilanteesta ja kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeiseen tilanteeseen

	N = 31* n (%)		
≥ 3. asteen ALAT-arvon kohoaminen ennen kortikosteroidihoitoa ^	0 (0 %)		
≥ 3. asteen ALAT-arvon kohoaminen kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen&	0 (0 %)		
≥ 3. asteen bilirubiinipitoisuuden kohoaminen ennen kortikosteroidihoitoa ^	0 (0 %)		
≥ 3. asteen bilirubiinipitoisuuden kohoaminen kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen&	0 (0 %)		
	Kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen&		
Ennen kortikosteroidihoitoa	Normaali	1. aste	2. aste
ALAT-arvon kohoaminen			
Normaali	16 (51,6 %)	4 (12,9 %)	0
1. aste	8 (25,8 %)	2 (6,5 %)	0
2. aste	1 (3,2 %)	0	0
Bilirubiinipitoisuuden kohoaminen			
Normaali	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)	0
1. aste	0	0	0

* Kortikosteroideja saaneet osallistujat.

[^] Viimeisin ALAT- ja bilirubiinitulokset ennen kortikosteroidihoidon aloittamista.

[&] Suurin ALAT- ja bilirubiinitulokset kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen.

ALAT-arvon kohoamisen CTCAE-luokat: 1. aste: > ULN – 3,0 × ULN, jos lähtötilanteen arvo oli normaali; 1,5–3,0 × lähtötilanne, jos lähtötilanteen arvo oli poikkeava. 2. aste: > 3,0 – 5,0 × ULN, jos lähtötilanteen arvo oli normaali; > 3,0–5,0 × lähtötilanne, jos lähtötilanteen arvo oli poikkeava. 3. aste: > 5,0 – 20,0 × ULN, jos lähtötilanteen arvo oli normaali; > 5,0–20,0 × lähtötilanne, jos lähtötilanteen arvo oli poikkeava. 4. aste: > 20,0 × ULN, jos lähtötilanteen arvo oli normaali; > 20,0 × lähtötilanne, jos lähtötilanteen arvo oli poikkeava.

Bilirubiinipitoisuuden kohoamisen CTCAE-luokat: 1. aste: > ULN – 1,5 × ULN, jos lähtötilanteen arvo oli normaali; 1,0–1,5 × lähtötilanne, jos lähtötilanteen arvo oli poikkeava. 2. aste: > 1,5 – 3,0 × ULN, jos lähtötilanteen arvo oli normaali; > 1,5–3,0 × lähtötilanne, jos lähtötilanteen arvo oli poikkeava. 3. aste: > 3,0 – 10,0 × ULN, jos lähtötilanteen arvo oli normaali; > 3,0–10,0 × lähtötilanne, jos lähtötilanteen arvo oli poikkeava. 4. aste: > 10,0 × ULN, jos lähtötilanteen arvo oli normaali; > 10,0 × lähtötilanne, jos lähtötilanteen arvo oli poikkeava.

Immunogeenisuus

Fidanakogeenielaparvoveekin antaminen voi saada aikaan immunitetin vektorin kapsidia ja siirtogeeniä (virusperäinen hyytymistekijä IX) vastaan kohdistuvina neutraloivina vasta-aineina sekä soluvasteena transdusoituja hyytymistekijä IX:ää tuottavia soluja vastaan.

Kliinisissä fidanakogeenielaparvoveekkitutkimuksissa yhdellekään potilaalle ei kehittynyt hyytymistekijä IX:n inhibiittoreita. Fidanakogeenielaparvoveekin tehosta käytettäessä sitä potilaille, joilla on todettu hyytymistekijä IX:n inhibiittoreita, ei ole toistaiseksi tietoja.

Fidanakogeenielaparvoveekin antamisen jälkeen on havaittu neutraloivien vasta-aineiden pitkäkestoinen lisääntyminen AAVRh74var-serotyypin vastaan kaikilla kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla tutkittavilla, joilta neutraloivat vasta-aineet tutkittiin. Faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa neutraloivien AAVRh74var-vasta-aineiden titterin keskimääräinen arvo viikolla 52 oli 28 531,10, ja se oli yleensä edelleen koholla viikon 156 arvioinnissa.

Fidanakogeenielaparvoveekkihoitoa saaneilta potilailta tutkittiin soluvälitteiset immuunivasteet yleistä kapsidipoolia ja yleistä hyytymistekijä IX -poolia vastaan IFN- γ ELISpot -määrityksellä. ELISpot-tulokset eivät osoittaneet faasin 3 eikä faasin 1/2 kliinisissä tutkimuksissa oletettua T-soluvastetta (positiivisen ELISpot-tuloksen perusteella) ajan funktiona yhden vuoden aikana infuusion jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Fidanakogeenielaparvoveekkiyliannostuksesta ei ole saatavilla kliinisistä tutkimuksista peräisin olevia tietoja. Systemisen immuunivasteen tarkkaa kliinistä havainnointia ja laboratorioparametrien seurantaa (mukaan lukien kliininen kemia ja hematologia) suositellaan (ks. kohta 4.4). Yliannostuksen yhteydessä suositellaan hoitavan lääkärin tarpeelliseksi arvioimaa oireenmukaista hoitoa ja tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren hyytymistekijät, ATC-koodi: <ei vielä määritetty>

Vaikutusmekanismi

Fidanakogeenielaparvoveekki on geenihoidovalmiste, joka on kehitetty viemään toimiva kopio hyytymistekijä IX -geenin korkean aktiivisuuden Padua-variantista (FIX-R338L) transduoituihin soluihin monogeenisen B-hemofilian juurisyyn korjaamiseksi.

Fidanakogeenielaparvoveekki on replikoitumiskyvytön rekombinantti AA-virusvektori, joka hyödyntää AAVRh74var-serotyypin kapsidia stabiilin ihmisen hyytymistekijä IX:n siirtogeenin kuljettamiseen. AAVRh74var-serotyypin kapsidi kykenee transduoimaan maksasoluja, joissa hyytymistekijä IX:n luonnollinen synteesi tapahtuu. Fidanakogeenielaparvoveekissa oleva hyytymistekijä IX:n geeni on kehitetty säilymään transdusoiduissa soluissa pääasiassa DNA:n episoomaalisena muotona, ja siirtogeenin ilmentyminen perustuu maksaspesifiseen promoottoriin, mahdollistaen kudosspesifisen, jatkuvan ja pitkäkestoisen hyytymistekijä IX -proteiinin ilmentymisen.

Fidanakogeenielaparvoveekkihoito tuottaa mitattavissa olevan vektoriperäisen hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden.

Kliininen teho ja turvallisuus

Fidanakogeenielaparvoveekin tehoa arvioitiin avoimessa faasin 3 monikeskustutkimuksessa (C0371002, N = 45). Tutkimukseen otettiin mukaan aikuisia miespotilaita, joiden ikä oli 18–62 vuotta,

joilla oli keskivaikea tai vaikea B-hemofilia (hyytymistekijä IX:n aktiivisuus $\leq 2\%$), joilla ei todettu neutraloivia vasta-aineita AAVRh74var-serotypille ja jotka saivat fidanakogeenielaparvoveekkiannoksen kertainfuusiona laskimoon annoksena 5×10^{11} vg/kg painon mukaan. Kutakin potilasta seurataan infuusion jälkeen yhteensä 6 vuoden ajan. Kaikki potilaat kävivät läpi vähintään 6 kuukauden aloitusvaiheen (lead-in), jossa kerättiin lähtötilanteen verenvuotoja ja infuusioita koskevat tiedot ja jossa potilaat saivat tavanomaista estohoitonsa. Fidanakogeenielaparvoveekki-infuusion annon jälkeistä tehoa koskevia tietoja verrattiin näihin tietoihin.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aktiivinen B- tai C-hepatiitti-infektio, ALAT-/ASAT-/Afos-arvo $> 2 \times \text{ULN}$, bilirubiinipitoisuus $> 1,5 \times \text{ULN}$, epästabiili maksa- tai sappisairaus ja merkittävä maksafibroosi. Kolmekymmentäkolme potilasta 45:stä (73,3 %) oli valkoihaisia, 7 (15,6 %) oli aasialaisia, 1 (2,2 %) oli mustaihoinen tai afroamerikkalainen ja 4:stä (8,9 %) tietoa ei ollut raportoitu.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli vuosittaisten verenvuotojen määrä (annualised bleeding rate, ABR) kaikkien verenvuotojen osalta (hoidetut ja hoitamattomat) viikosta 12 kuukauteen 15 verrattuna tavanomaiseen estohoitona annettuun hyytymistekijä IX:n korvaushoittoon, kun näitä verrattiin ennen fidanakogeenielaparvoveekki-infuusiota ja sen jälkeen.

Toissijaisia päätetapahtumia olivat vuosittaisten verenvuotojen määrä hoidettujen verenvuotojen osalta, eksogeenisen hyytymistekijä IX:n infuusioiden vuosittainen määrä ja hyytymistekijä IX:n vuosittainen käyttö, kunkin osalta viikosta 12 kuukauteen 15. Vektoriperäisen hyytymistekijä IX:n aktiivisuus esitetään 36 kuukauteen asti.

Vuosittaisten verenvuotojen määrä (ABR) ja eksogeenisen hyytymistekijä IX:n vuosittainen käyttö
Aloitusvaiheen aikana ennen vektori-infuusiota tavanomaisen estohoidon aikana kerätty $\text{ABR}_{\text{total}}$ oli 4,50 (95 %:n luottamusväli: 1,84–7,16) ja $\text{ABR}_{\text{total}}$ viikosta 12 kuukauteen 15 fidanakogeenielaparvoveekki-infuusion jälkeen oli 1,44 (95 %:n luottamusväli: 0,57–2,31). Fidanakogeenielaparvoveekki pienensi $\text{ABR}_{\text{total}}$ -arvoa tilastollisesti merkitsevästi (hoitojen ero ja 95 %:n luottamusväli: -3,06 [-5,34 – -0,78], kaksisuuntainen $p = 0,0084$) hyytymistekijä IX -estohoittoon verrattuna.

Kuusi potilasta 45:stä (13,3 %) on aloittanut hyytymistekijä IX -estohoidon uudelleen fidanakogeenielaparvoveekki-infuusion jälkeen (pääsiallinen syy: viidellä pieni hyytymistekijä IX:n aktiivisuus [FIX:C] ja yhdellä verenvuotojen esiintymistiheys), ja estohoidon uudelleen aloittamiseen kulunut aika oli 5,1 kuukaudesta 20,5 kuukauteen.

Fidanakogeenielaparvoveekin tehon tulokset $\text{ABR}_{\text{total}}$ - ja $\text{ABR}_{\text{treat}}$ -arvojen sekä spesifisten (spontaanit, nivel, kohdenivel) tyyppien $\text{ABR}_{\text{total}}$ -arvojen, infuusioiden vuosittaisten määrien ja hyytymistekijä IX:n vuosittaisen käytön suhteen esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7. C0371002-tutkimus: vuosittaisten verenvuotojen määrä, hyytymistekijäinfuusioiden vuosittainen määrä ja hyytymistekijä IX:n vuosittainen käyttö

	Hyytymistekijä IX -estohoito (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
$\text{ABR}_{\text{total}}$*		
Malliin perustuva estimaatti (95 %:n luottamusväli)	4,50 (1,84–7,16)	1,44 (0,57–2,31)
Hoitojen ero (95 %:n luottamusväli)		-3,06 (-5,34 – -0,78)
Hoitojen eron p-arvo		0,0084
Prosentuaalinen vähenemä (95 %:n luottamusväli)		68,0 % (44,3–81,7 %)
Potilaita, joilla ei lainkaan verenvuotoja, n (%)	13 (28,9)	28 (62,2)

	Hyytymistekijä IX -estohoito (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR_{treat}		
Malliin perustuva estimaatti (95 %:n luottamusväli)	3,34 (1,70–4,98)	0,73 (0,23–1,23)
Hoitojen ero (95 %:n luottamusväli)		-2,61 (-4,27 – -0,96)
Hoitojen eron p-arvo		0,0020
Prosentuaalinen vähenemä (95 %:n luottamusväli)		78,2 % (51,6–90,1 %)
Potilaita, joilla ei lainkaan verenvuotoja, n (%)	16 (35,6)	33 (73,3)
Spontaani verenvuotojen ABR_{total}		
Malliin perustuva estimaatti (95 %:n luottamusväli)	3,23 (0,91–5,56)	0,68 (0,19–1,18)
Hoitojen eron p-arvo		0,0191
Prosentuaalinen vähenemä (95 %:n luottamusväli)		78,9 % (56,0–89,9 %)
Potilaita, joilla ei lainkaan verenvuotoja, n (%)	18 (40,0)	35 (77,8)
Nivelverenvuotojen ABR_{total}		
Malliin perustuva estimaatti (95 %:n luottamusväli)	3,73 (1,32–6,14)	0,85 (0,33–1,38)
Hoitojen eron p-arvo		0,0100
Prosentuaalinen vähenemä (95 %:n luottamusväli)		77,2 % (57,4–87,8 %)
Potilaita, joilla ei lainkaan verenvuotoja, n (%)	20 (44,4)	31 (68,9)
Kohdenivelen verenvuotojen ABR_{total}		
Malliin perustuva estimaatti (95 %:n luottamusväli)	2,54 (0,28–4,80)	0,39 (0,02–0,75)
Hoitojen eron p-arvo		0,0372
Prosentuaalinen vähenemä (95 %:n luottamusväli)		84,8 % (68,8–92,6 %)
Potilaita, joilla ei lainkaan verenvuotoja, n (%)	37 (82,2)	39 (86,7)
Infuusioiden vuosittainen määrä (AIR)		
Keskiarvo (keskihajonta)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Mediaani (1. vuosineljännes; 3. vuosineljännes)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Prosentuaalinen vähenemä		92,3 %
Potilaita, joilla ei lainkaan infuusioita, n (%)	0	29 (64,4)
Hyytymistekijä IX:n vuosittainen käyttö (IU/kg)		
Keskiarvo (keskihajonta)	3168,56 (1635,545)	239,39 (539,617)
Mediaani (1. vuosineljännes; 3. vuosineljännes)	2350,07 (2010,78; 4353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Prosentuaalinen vähenemä		92,4 %

* Estohoidon uudelleen aloittamisen jälkeiset verenvuototapahtumat sisältyivät analyysiin viikosta 12 kuukauteen 15 saakka. Analyysijakso oli viikosta 12 kuukauteen 15 BEQVEZ-infuusion jälkeen. Yksikään tutkittava ei keskeyttänyt tutkimukseen osallistumista ennen kuukautta 15.

Malliin perustuvat vuosittaisen verenvuotojen määrän estimaatit ja hoitojen eron kaksisuuntainen p-arvo toistomittausten yleisellä lineaarisella mallilla sekä negatiivinen binomijakauma ja linkkifunktiona identiteettifunktio.

Vuosittaisen verenvuotojen määrän prosentuaalinen vähenemä toistomittauksissa yleisellä lineaarisella mallilla sekä negatiivinen binomijakauma ja log-linkkifunktio.

ABR_{total} = vuosittainen verenvuotojen määrä kaikkien verenvuotojen osalta (hyytymistekijä IX:llä hoidetut ja hoitamattomat, pois lukien toimenpiteisiin liittyvät verenvuodot).

ABR_{treat} = vuosittainen verenvuotojen määrä hoidettujen verenvuotojen osalta (hyyttymistekijä IX:llä hoidetut, pois lukien toimenpiteisiin liittyvät verenvuodot).

AIR = infuusioiden vuosittainen määrä (annualised infusion rate, [mikä tahansa syy, mukaan lukien perioperatiiviset infuusiot]).

Hyttymistekijä IX:n aktiivisuus

Hyttymistekijä IX:n pitoisuus pysyi stabiilina viikosta 12 eteenpäin. Taulukossa 8 esitetään hyttymistekijä IX:n aktiivisuus ajan mittaan määrittäksittään.

Taulukko 8. C0371002-tutkimus: hyttymistekijä IX:n aktiivisuus ajan kuluessa määrittäksittään

Määrityksen tulokset				Muutos lähtötilanteesta		
Käynti	n	Keskiarvo (keskihajonta)	Mediaani (min.; maks.)	Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) ^	95 %:n luottamusväli ^	Yksi- suuntainen p-arvo ^
Yksivaiheinen määrittys (SynthASil-reagenssi) *						
Viikko 12	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39–31,87)	< 0,0001
Kuukausi 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00–31,51)	< 0,0001
Kuukausi 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44–29,95)	< 0,0001
Kuukausi 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38–29,93)	< 0,0001
Kuukausi 36	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54–31,40)	< 0,0001
Yksivaiheinen määrittys (Actin-FSL-reagenssi)						
Viikko 12	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99–16,08)	< 0,0001
Kuukausi 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38–15,47)	< 0,0001
Kuukausi 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02–16,12)	< 0,0001
Kuukausi 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24–17,37)	< 0,0001
Kuukausi 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86–20,90)	< 0,0001
Kromogeeninen määrittys						
Viikko 12	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71–15,84)	< 0,0001
Kuukausi 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96–16,12)	< 0,0001
Kuukausi 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52–16,69)	< 0,0001
Kuukausi 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96–16,17)	< 0,0001
Kuukausi 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61–14,29)	< 0,0001

Näytteet, jotka otettiin 7 päivän kuluessa (14 päivän kuluessa, jos käytetyn valmisteen puoliintumisaika oli tavanomaista pidempi) eksogeenisen FIX-korvaushoidon antamisesta, eivät soveltuneet mukaan.

Jos tutkittava perui suostumuksensa, vetäytyi tutkimuksesta sen varhaisvaiheessa tai aloitti FIX-estohoidon uudelleen, perumisen / vetäytymisen / uudelleen aloittamisen jälkeisillä käynneillä tehtävät arvot imputoitiin 1,9 %:lla perustuen tutkittavan sairauden vaikeusasteeseen lähtötilanteessa (0,9 %, jos vaikea-asteinen, ja 1,9 %, jos keskivaikea).

* Piidioksidiin perustuva yksivaiheinen määrittäys

^s Lähtötilanteen aktiivisuus (FIX:C) imputoitiin sairauden lähtötilanteessa raportoidun vaikeusasteen perusteella. Jos tutkittava kuului vaikea-asteisen sairauden kategoriaan (FIX:C < 1 %), lähtötilanteen aktiivisuudeksi (FIX:C) imputoitiin

0,9 %. Jos tutkittava kuului kohtalaisen vaikea-asteisen sairauden kategoriaan (FIX: 1 – ≤ 2 %), lähtötilanteen aktiivisuudeksi (FIX:C) imputoitiin 1,9 %.

^ Pienimmän neliösumman keskiarvo, keskivirhe, 95 %:n luottamusväli ja yksisuuntainen p-arvo perustuivat tehoa koskevaan toistomittausten lineaariseen sekamalliin (linear mixed effect model, MMRM), jossa tutkittava oli satunnaisvaikutus ja tutkimuskäynti oli vakiovaikutus. Malliin sisällytetyillä tutkimuskäynneillä $n \geq 10$.

Spesifiset hyytymistekijä IX:n aktiivisuuskynnykset C0371002-tutkimuksessa ajan mittaan saavuttaneiden tutkittavien osuudet esitetään taulukossa 9.

Kuukauden 15 aikapisteessä aktiivisuus vastasi lievän sairauden alarajaa tai oli sitä suurempi (FIX-aktiivisuus ≥ 5 %) 85 %:lla potilaista (33 potilaalla 39:stä) yksivaiheisella SynthASil-määrittelyllä, 67 %:lla yksivaiheisella Actin-FSL-määrittelyllä ja 71 %:lla kromogeenisellä määrittelyllä. Kuukauden 24 aikapisteessä aktiivisuus vastasi lievän sairauden alarajaa tai oli sitä suurempi (FIX-aktiivisuus ≥ 5 %) 82 %:lla potilaista (32 potilaalla 39:stä) yksivaiheisella SynthASil-määrittelyllä, 71 %:lla yksivaiheisella Actin-FSL-määrittelyllä ja 69 %:lla kromogeenisellä määrittelyllä.

Taulukko 9. Hyytymistekijä IX:n aktiivisuuskategoriat ajan mittaan C0371002-tutkimuksessa saavuttaneet tutkittavat

Käynti	FIX:C-kategoria	BEOVEZ (N = 45)		
		Yksivaiheinen määrittely (SynthASil- reagenssi)* n (%)	Yksivaiheinen määrittely (Actin- FSL-reagenssi) n (%)	Kromogeeninen määrittely n (%)
Viikko 12	Yhteensä	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
Kuukausi 6	Yhteensä	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
Kuukausi 15	Yhteensä	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)	3 (7,9)
	≥ 150 %	0	0	0
Kuukausi 24	Yhteensä	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
Kuukausi 36	Yhteensä	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

Näytteet, jotka otettiin 7 päivän kuluessa (14 päivän kuluessa, jos käytetyn valmisteen puoliintumisaika oli tavanomaista pidempi) eksogeenisen FIX-korvaushoidon antamisesta, eivät soveltuneet mukaan.

Jos tutkittava perui suostumuksensa, vetäytyi tutkimuksesta sen varhaisvaiheessa tai aloitti FIX-estohoidon uudelleen, perumisen / vetäytymisen / uudelleen aloittamisen jälkeisillä käynneillä tehtävät arviot imputoitiin perustuen tutkittavan sairauden vaikeusasteeseen lähtötilanteessa (0,9 %, jos vaikea-asteinen, ja 1,9 %, jos keskivaikea).

* Piidioksiidiin perustuva yksivaiheinen määrittäminen

Pitkäaikaisvaikutus

C0371002-tutkimuksessa teho pysyi stabiilina vuosien 2–4 ajan fidanakogeenielaparvoveekki-infuusioiden jälkeen (taulukko 10).

Taulukko 10. Yhteenveto vuosittaisista vuotomääristä (ABR_{total}), hyytymistekijäinfusioiden vuosittaisesta määrästä ja hyytymistekijä IX:n vuosittaisesta käytöstä ajan kuluessa *

	2. vuosi (kuukaudet 15–24) (N = 44)	3. vuosi (kuukaudet 24–36) (N = 40)	4. vuosi (kuukaudet 36–48) (N = 15)	Kokonaisseuranta[#] (N = 45)
ABR_{total}				
Potilaita, joilla ei lainkaan verenvuotoja, lkm (%)	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Keskiarvo (keskihajonta)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Mediaani (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)
Infusioiden vuosittainen määrä				
Potilaita, joilla ei lainkaan infusioita, lkm (%)	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Keskiarvo (keskihajonta)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Mediaani (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)
Hyytymistekijä IX:n vuosittainen käyttö (IU/kg)				
Keskiarvo (keskihajonta)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Mediaani (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)
Potilaita, jotka aloittivat FIX-estohoidon uudelleen (n)	1	0	0	6 ^s

* Potilaiden seurannan kesto fidanakogeenielaparvoveekki-infuusion jälkeen vaihteli, ja kunkin aikajakson verenvuoto- ja infuusiomäärät ilmoitettiin vuosittaisina.

[#] Viikosta 12 alkaen 30.8.2023 saakka

^s Viisi (5) tutkittavaa aloitti FIX-estohoidon uudelleen kuukausien 5–15 välissä.

Jos profylaktinen FIX-hoito aloitettiin potilaalle uudelleen, profylaktisen hoidon uudelleen aloittamisen jälkeinen ajanjakso jätettiin pois vuosittaisen verenvuotojen määrää koskevan päätetapahtuman laskennasta, mutta se sisällytettiin silti infusioiden vuosittaisen määrän laskentaan.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset BEQVEZ-valmisteen käytöstä synnynnäisen hyytymistekijä IX:n puutoksen (B-hemofilian) hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Fidanakogeenielaparvoveekkivektori-DNA-pitoisuus mitattiin ja kvantifioitiin verestä ja kehon eritteistä kvantitatiivisella PCR-määrittelyllä (qPCR). Tämä määrittely on herkkä ja spesifinen fidanakogeenielaparvoveekkivektori-DNA:lle, mutta se voi havaita myös DNA-fragmentteja.

Kliininen farmakokinetiikka ja siirtyminen

Vektorin siirtymistä/leviämistä (eng. shedding) fidanakogeenielaparvovekki-infuusion jälkeen arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa (C0371005/C0371003 ja C0371002) 60 potilaalla useissa aikapisteissä. Vektori-DNA:ta siirtyi ääreisveren mononukleaarisoluihin, sylkeen, virtsaan, siemennesteeseen ja seerumiin/plasmaan. Vektori-DNA:n huippupitoisuus havaittiin yleensä infuusion jälkeisten ensimmäisten kahden viikon kuluessa. Vektori-DNA:n suurin huippupitoisuus havaittiin seerumissa/plasmassa verrattuna kehon nestemäisiin eritteisiin (sylki, virtsa, siemenneste). Plasmassa (mitattiin vain C0371002-tutkimuksessa) vektori-DNA:n huippupitoisuuden keskiarvoksi havaittiin $2,008 \times 10^9$ vg/ml. Vektori-DNA:n huippupitoisuuden keskiarvo oli $6,261 \times 10^6$ vg/ml kaikissa tutkituissa eritteissä kuin veressä ja plasmassakin.

Vektori-DNA:n täydelliseksi puhdistumaksi määriteltiin kolme peräkkäistä negatiivista tulosta (eli alle määrittelysrajan). Vektori-DNA poistui seerumista, plasmasta, syljestä ja siemennesteestä täysin keskimäärin 1–4 kuukauden kuluessa infuusion jälkeen. Nesteistä ääreisveren mononukleaarisoluihin täydellinen puhdistuma oli hitain ja sen keskiarvo oli 12 kuukautta. Virtsassa vektori-DNA:n huippupitoisuus oli hyvin pieni plasmaan verrattuna ja se väheni siten, että puhdistuma oli täydellinen keskimäärin 4 viikon kuluessa infuusion jälkeen. Tutkimuksissa havaittu pisin vektori-DNA:n täydelliseen puhdistumaan kulunut aika oli syljessä 105 vuorokautta, virtsassa 87 vuorokautta ja siemennesteessä 154 vuorokautta.

Siirtynyttä materiaalia tutkittiin tarkemmin C0371002-tutkimukseen osallistuneiden 17 potilaan alaryhmän sylki-, siemenneste- ja virtsanäytteistä käyttämällä nukleasikäsittelyä (MNase-menetelmällä) ennen DNA:n eristystä. Nukleasikäsittely pilkkoo vapaan vektori-DNA:n, joten sitä ei voida kvantifioida. Tämä varmistaa, että pilkkomisen jälkeen kvantifioitava materiaali on pelkästään kapseloitunutta viruksen DNA:ta. Nukleasikäsittelyn ja sen jälkeisen DNA:n eristyksen jälkeen fidanakogeenielaparvoveekkimäärä mitattiin qPCR-menetelmällä. Keskimääräiset pitoisuudet syljessä olivat samankaltaisia MNase-käsitellyissä ja MNase-käsittelemättömissä alaryhmissä viikkoon 2 saakka, ja kaikilla tutkittavilla pitoisuudet olivat alle määrittelysrajan viikkoon 9 mennessä. Keskimääräiset pitoisuudet siemennesteessä olivat MNase-käsitellyssä alaryhmässä noin 33 % pienemmät viikkoon 3 saakka ja kaikkien tutkittavien osalta alle määrittelysrajan viikkoon 11 mennessä. Keskimääräiset pitoisuudet virtsassa olivat MNase-käsitellyssä alaryhmässä noin 30 % pienemmät 72 tunnin ajan infuusion jälkeen ja kaikkien tutkittavien osalta alle määrittelysrajan viikkoon 2 mennessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

90 päivää kestäneessä yleisessä toksisuustutkimuksessa, jossa jaavanmakakeille annettiin kerta-annos laskimoon, ei havaittu haitallisia vaikutuksia, kun annokset olivat enimmillään 5×10^{12} vg/kg (10 kertaa ihmiselle suositeltu annos). Apinoilla tehdyssä biojakaumatutkimuksessa kerättiin 22 kudosta 30 vuorokautta ja 92 vuorokautta hoidon jälkeen. Suurimmat vektori-DNA-pitoisuudet havaittiin maksassa, ja ne olivat noin 20 kertaa suuremmat kuin pernassa. Perna on elin, jossa genomista DNA:ta on toiseksi suurimmat pitoisuudet. Biojakauma kiveksiin oli hyvin vähäistä.

Genotoksisuus

Kaksi vuotta kestäneessä vektorin integraatiota selvittäneessä tutkimuksessa jaavanmakakeille annettiin 5×10^{12} vg/kg (10 kertaa ihmiselle suositeltu annos), eikä siitä todettu viitteitä, että vektori-DNA:n integraatio isäntäsolun DNA:han aiheuttaisi enimmillään 2 vuoden aikana muutoksia maksan toimintaan tai hepatosellulaarista hyperplasiaa ja karsinoomaa. Integraatioprofiili katsottiin hyvänlaatuiseksi, koska integraatiot olivat yleensä satunnaisia ja niiden esiintyvyys oli vähäistä, vähäisempää kuin maksaa koskevat julkaistut estimaatit spontaaneista mutaatiomääristä, ja koska merkittävää klonaalista ekspansiota ei ollut. Yli 2 vuoden ajalta saatavissa olevia prekliinisiä turvallisuustietoja ei ole varmistettu.

Karsinogeenisuus

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Jaavanmakakeilla ja B-hemofiliaa sairastavilla koirilla tehdyt integraatiokohdan analyysin tulokset osoittivat, että profiili oli hyvänlaatuinen eikä klonaalista ekspansiota havaittu. Apinoilla ei havaittu hepatosellulaarista hyperplasiaa 92 päivän aikapisteessä eikä 2 vuoden aikapisteessä tehdyissä ruumiinavauksissa eikä hiirillä yhden vuoden kestoisessa tutkimuksessa.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Fidanakogeenielaparvoveekilla ei tehty varsinaisia lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia, mukaan lukien alkioita, sikiöitä ja hedelmällisyyttä koskevia arvioita, sillä fidanakogeenielaparvoveekkihoitoa saava potilasjoukko on pääasiassa miehiä. Ituradan kautta tapahtuvan siirtymisen mahdollisuutta arvioitiin uroskaniineilla, eikä vektoria ollut enää havaittavissa siemennesteessä 5 kuukautta valmisteen antamisen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339)
Dinatriumdivetyfosfaattiheptahydraatti (E339)
Natriumkloridi
Poloksameeri 188
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat jäiset injektiopullot

3 vuotta

Avaamattomat sulatetut injektiopullot

Sisemmässä pakkauksessa olevien jäisten injektiopullojen sulaminen kestää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) noin 1 tunnin. Kokonaisaika huoneenlämmössä injektiopullojen pakastimesta ottamisesta annoksen valmistelun aloittamiseen ei saa olla pidempi kuin 3 tuntia.

Sulatettu lääkevalmiste ei saa jäätä uudelleen. Sitä voidaan säilyttää sisemmässä pakkauksessa jääkaapissa (2–8 °C) 24 tunnin ajan.

Laimennettu infuusioliuos

Laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen, jossa on 0,25 % ihmisen seerumin albumiinia, kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 2–30 °C:ssa. Fidanakogeenielaparvoveekkiannoksen antamisen potilaalle pitää päättyä 24 tunnin kuluessa annoksen valmistamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä lämpötilassa -90 – -60 °C ja kuljeta lämpötilassa -100 – -60 °C. Pakastimesta (-90 – -60 °C) poistettuja alkuperäispakkauksia voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) enintään 5 minuutin ajan siirrettäessä pakkausta ultrakylmästä säilytyksestä toiseen.

Säilytä alkuperäispakkauksessa pystyasennossa. Herkkä valolle.

Sulatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

BEQVEZ toimitetaan syklisestä olefiinikopolymeerista valmistetussa 2 ml:n injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa ja muovinen auki napsautettava (snap-fit) korkki. Yksi injektiopullo sisältää riittävän tilavuuden, jotta siitä saadaan 1 ml:n tilavuus.

Kunkin loppupakkauksen sisältämien injektiopullojen kokonaismäärä vastaa yksittäisen potilaan annostarvetta potilaan painon ja valmisteen todellisen pitoisuuden mukaan; nämä tiedot mainitaan pakkauksessa ja eräselosteessa (LIS). Loppupakkauksessa injektiopullot ovat sisemmässä kartonkikotelossa, joka on ulommassa kartonkikotelossa (potilaskohtainen pakkaus).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

BEQVEZ-valmistetta on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja.

BEQVEZ-valmistetta pitää käsitellä aseptisesti steriileissä olosuhteissa.

BEQVEZ-valmistetta käsiteltäessä tai annettaessa on käytettävä henkilökohtaisia suojavarusteita (mukaan lukien käsineitä, suojalaseja, laboratoriotakkia ja -hihoja).

Sulatus

- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Vältä altistumista suoralle auringonvalolle ja ultraviolettivalolle.
- Säilytä BEQVEZ-valmiste alkuperäispakkauksessa pystyasennossa.
- Poista sisempi kartonkikotelo ulommasta kartonkikotelosta.
- Sulata BEQVEZ-injektiopulloja sisemmässä kartonkikotelossa pystyasennossa huoneenlämmössä (15–30 °C) 1 tunnin ajan.
- Injektiopulloja voidaan pyöritellä varovasti, mutta niitä ei saa ravistaa eikä kääntää ylösalaisin.
- Kokonaisaika huoneenlämmössä injektiopullojen pakkassäilytyksestä ottamisesta annoksen valmistelun aloittamiseen ei saa olla pidempi kuin 3 tuntia.
- Tarkista injektiopullot ennen käyttöä silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Varmista, ettei liuoksessa ole näkyvissä jääkiteitä. Injektiopulloja, joissa on näkyviä hiukkasia, ei saa käyttää. Sulatetun liuoksen pitää näyttää injektiopullossa kirkkaalta tai hieman opaalinhohtoislta, värittömältä tai hieman ruskehtavalta liuokselta.
- Injektiopullot eivät saa jäätä uudelleen.

Valmistelu ennen antamista

Tämä lääkevalmiste valmistellaan annettavaksi infuusiona laskimoon laimentamalla se 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä, jossa on 0,25 % ihmisen seerumin albumiinia.

Laimennusliuoksen (9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektioneste, jossa on 0,25 % ihmisen seerumin albumiinia) valmistaminen

- Tämän lääkevalmisteen valmistamisessa käytettävän ihmisen seerumin albumiinin on oltava kaupallisesti saatavilla. Käyttöön suositellaan joko 20 % (w/v) tai 25 % (w/v) ihmisen seerumin albumiinia.
- Laske ihmisen seerumin albumiinin tilavuus, joka tarvitaan lopullisen pitoisuuden 0,25 % (w/v) ihmisen seerumin albumiinia saamiseksi lopulliseen 200 ml:n infuusiotilavuuteen.
- Laske potilaskohtaiseen hoitoon tarvittavan lääkevalmisteen tilavuus.
 - Katso valmisteen mukana olevasta eräselosteesta (Lot Information Sheet, LIS) tiedot vektorigenomipitoisuudesta injektiopulloa kohden sekä lääkevalmisteen laskentavaiheet.
 - Huom.: Eräselosteessa (LIS) mainittu vektorigenomipitoisuus on kunkin injektiopullon sisältämä todellinen pitoisuus, jota pitää käyttää annoksen valmistelua koskeissa laskelmissa.
- Laske lopulliseen 200 ml:n infuusiotilavuuteen tarvittava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestetilavuus, kun se yhdistetään lääkevalmisteeseen ja ihmisen seerumin albumiiniin.
- Yhdistä laskettu ihmisen seerumin albumiinitilavuus laskettuun 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestetilavuuteen laskimoinfuusioon soveltuvassa astiassa.

- Sekoita laimennusliuosta varovasti. Ei saa ravistaa. Inkuboi laimennusliuosta infuusioon käytettävässä astiassa huoneenlämmössä (15–30 °C) vähintään 10 minuutin ajan ennen BEQVEZ-valmisteen lisäämistä.

Infuusioliuoksen valmistaminen

- Tarkista sulatettu valmiste silmämääräisesti ennen sen antamista, ettei siinä ole hiukkasia. Injektiopulloja, joissa on näkyviä hiukkasia, ei saa käyttää.
- Kukin injektio pullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.
- Vedä laskettu BEQVEZ-tilavuus injektio pulloista aseptista tekniikkaa noudattaen ja steriilejä välineitä käyttäen.
- Yhdistä ruiskuun vedetty BEQVEZ-tilavuus laimennusliuokseen (9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektioneestettä, jossa on 0,25 % ihmisen seerumin albumiinia), jotta saat 200 ml:n kokonaisinfuusioliuoksen.
- Sekoita infuusioliuosta varovasti. Ei saa ravistaa.
- Infuusioliuoksen pitää antaa tasaantua vallitsevaan lämpötilaan ennen sen antamista potilaalle.

Infuusioliuoksen antaminen

- Laskimoon.
- Ei saa infusoida laskimoon paineella eikä boluksena.
- Annossa voidaan käyttää letkunsisäistä 0,2 mikrometrin suodatinta.
- Infuusioliuos pitää antaa potilaalle noin 60 minuutin kestoisena infuusiona.
- Jos antamisen aikana ilmaantuu infuusioreaktio, infuusionopeutta pitää hidastaa tai infuusio lopettaa (ks. kohta 4.4).

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumista BEQVEZ-valmisteele on vältettävä. Ihoaltistuksen tapahduttua altistunut alue on puhdistettava huolellisesti vedellä ja saippualla paikallisten ohjeiden mukaisesti. Silmäaltistuksen tapahduttua altistunutta silmää on huuhdeltava huolellisesti vedellä vähintään 15 minuutin ajan.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki kertakäyttöiset materiaalit, jotka ovat mahdollisesti olleet kosketuksissa BEQVEZ-valmisteen kanssa (esim. injektio pullo, kaikki injisoinnissa käytetyt materiaalit, mukaan lukien neulat, ja käyttämätön valmiste) on hävitettävä paikallisten lääkejätettä koskevien ohjeiden mukaisesti.

BEQVEZ-valmisteen roiskeet on pyyhittävä imukykyisellä harsotaitoksella, ja roiskealue on desinfioitava valkaisuaineliuksella ja sen jälkeen alkoholiin kostutetulla pyyhkeellä. Kaikki puhdistuksessa käytetyt materiaalit on laitettava kaksinkertaiseen pussiin ja hävitettävä paikallisten lääkejätteen käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1838/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.7.2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen BEQVEZ-valmisteen tuomista markkinoille kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintäkanavat, jakelutavat ja muut ohjelmaa koskevat asiat.

Koulutusohjelman tavoitteena on jakaa tietoa BEQVEZ-valmisteen turvallisesta käytöstä ja tärkeistä BEQVEZ-valmisteseen liittyvistä riskeistä.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava kussakin jäsenvaltiossa, jossa BEQVEZ on markkinoilla, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat / potilasta hoitavat henkilöt, jotka oletettavasti määräävät, käyttävät tai valvovat BEQVEZ-valmisteen antamista, saavat seuraavan koulutuspaketin tai heillä on siihen pääsy. Seuraavat materiaalit käännetään paikalliselle kielelle sen varmistamiseksi, että lääkärit ja potilaat ymmärtävät ehdotetut riskien minimointitoimenpiteet:

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaan tietopaketti.

Lääkärin koulutusmateriaali käsittää seuraavat:

- valmisteyhteenveto
- opas terveydenhuollon ammattilaisille
- potilasopas
- potilaskortti.

Opas terveydenhuollon ammattilaisille:

- Potilaiden valitsemisen BEQVEZ-hoitoon pitää perustua seuraaviin seikkoihin: validoidun määrityksen perusteella ei ennestään vasta-aineita AAVRh74var-serotyypille ja laboratorio- ja kuvantamistietoihin perustuva maksan kunto.
- Tiedot maksatoksisuutta koskevista tärkeistä tunnistetuista riskeistä ja hyytymistekijä IX:n inhibiittoreiden kehittymistä ja tromboembolisia tapahtumia koskevista tärkeistä mahdollisista riskeistä, vektorin integraatioon elimistön solujen DNA:han liittyvästä syöpäriskistä, kolmansiiin henkilöihin siirtymisestä (horisontaalinen siirtyminen) ja ituradan kautta siirtymisestä, pitkäaikaisturvallisuutta koskevien tietojen puuttumisesta sekä tiedot siitä, miten nämä riskit voidaan minimoida.
- Terveydenhuollon ammattilaisen on ennen hoitopäätöstä keskusteltava potilaan kanssa BEQVEZ-hoitoon liittyvistä riskeistä, hyödyistä ja epävarmuuksista, kun BEQVEZ esitetään hoitovaihtoehtona. Keskusteltavia seikkoja ovat mm.
 - potilaille, jotka eivät saa vastetta tai joiden saama vaste on heikko, ei ole tunnistettu ennustetekijöitä; potilaat, jotka eivät saa vastetta, ovat silti altistuneet pitkäaikaisille riskeille
 - pitkäaikaisia hoitovaikutuksia ei voida ennustaa
 - lääkevalmisteen antamisesta uudelleen ei tule olemaan suunnitelmia, jos potilas ei saa vastetta tai jos vaste häviää

- muistutus rekisteriin kirjautumisen tärkeydestä pitkäaikaisvaikutusten seuraamiseksi
- BEQVEZ-valmisteen käyttö edellyttää joissakin tapauksissa kortikosteroidien samanaikaista käyttöä lääkevalmisteesta mahdollisesti aiheutuvan maksavaurion hoitamiseksi. Tällainen hoito edellyttää potilaan riittävää seuranta ja samanaikaisesti käytettävien lääkitysten, rohdoslisien ja/tai alkoholin käytön tarkkaa harkintaa maksatoksisuuden riskin minimoimiseksi ja BEQVEZ-valmisteen hoitovaikutuksen mahdollisen heikkenemisen vuoksi
- potilaalta on tutkittava BEQVEZ-hoidon jälkeen säännöllisin väliajoin hyytymistekijä IX:n inhibiittoreiden kehittyminen
- terveydenhuollon ammattilainen antaa potilaalle potilasoppaan ja potilaskortin.

Potilaan tietopaketti käsittää seuraavat:

- pakkausseloste
- potilasopas
- potilaskortti.

Potilasopas

- On tärkeää ymmärtää täysin BEQVEZ-hoidon hyödyt ja riskit sekä mitä turvallisuutta ja tehoa koskevista pitkäaikaisvaikutuksista tiedetään ja mitä ei vielä tiedetä.
- Sen vuoksi lääkäri keskustele ennen hoitopäätöksen tekemistä potilaan kanssa seuraavista hoidon aloittamiseen liittyvistä seikoista:
 - BEQVEZ-hoito edellyttää joissakin tapauksissa samanaikaista kortikosteroidihoitoa lääkkeestä aiheutuvan maksavaurion hoitoon, ja lääkäri varmistaa, että potilaalta otetaan säännöllisin väliajoin verikokeita BEQVEZ-hoitoon saadun vasteen tarkistamiseksi ja maksan kunnon arvioimiseksi. Potilaan pitää kertoa terveydenhuollon ammattilaiselle parhaillaan käyttämistään kortikosteroideista tai muista immunosuppressiivisista lääkkeistä. Jos potilas ei voi käyttää kortikosteroideja, lääkäri voi suositella vaihtoehtoisia lääkkeitä maksaan liittyvien ongelmien hoitoon
 - kaikki potilaat eivät välttämättä hyödy BEQVEZ-hoidosta eikä syitä tähän ole varmistettu. Potilaat, jotka eivät saa vastetta hoitoon, altistuvat silti BEQVEZ-hoidon pitkäaikaisille riskeille
 - tiedot siitä, miten hyytymistekijä IX:n inhibiittoreiden kehittymistä ja tromboembolisia tapahtumia koskevat tärkeät mahdolliset riskit, vektorin integraatioon elimistön solujen DNA:han liittyvä syöpäriski, kolmansiihen henkilöihin siirtyminen (horisontaalinen siirtyminen) ja ituradan kautta siirtyminen voidaan tunnistaa ja minimoida lääkärin suosituksen mukaisella säännöllisellä seurannalla
 - tromboemboliseen tapahtumaan viittaavien oireiden ilmetessä potilaan pitää hakeutua välittömästi lääkärinhoitoon
 - miespotilaan tai hänen naiskumppaninsa pitää käyttää ehkäisyä estemenetelmää kuuden kuukauden ajan BEQVEZ-valmisteen saamisen jälkeen
 - BEQVEZ-valmisteessa on virusvektori-komponentti, joten siihen voi liittyä lisääntynyt syöpäkasvainten riski. Maksaa on seurattava säännöllisesti vähintään

5 vuoden ajan BEQVEZ-hoidon jälkeen, jos potilaalla on ennestään hepatosellulaarisen karsinooman riskitekijöitä

- potilas ei saa luovuttaa verta eikä siemennestettä, elimiä, kudoksia ja soluja transplantaatiota varten
- potilaan on pidettävä potilaskortti aina mukanaan ja näytettävä sitä aina vastaanottokäyntien yhteydessä lääkärille tai sairaanhoitajalle
- potilaan on tärkeää osallistua 15 vuotta kestävästä pitkäaikaisseurantaan koskevaan potilasrekisteriin.

Potilaskortti

- Potilaskortissa on tieto terveydenhuollon ammattilaisille, että potilas on saanut BEQVEZ-valmistetta B-hemofilian hoitoon.
- Potilaan pitää aina vastaanottokäynnin yhteydessä näyttää potilaskortti lääkärille tai sairaanhoitajalle.
- Potilaan pitää hakeutua välittömästi lääkärinhoitoon tromboemboliseen tapahtumaan viittaavien oireiden ilmetessä.
- Potilaan pitää käydä säännöllisesti lääkärin määräämissä verikokeissa ja tutkimuksissa.
- Kortissa pitää olla varoitus terveydenhuollon ammattilaisille, että potilaalla saattaa olla parhaillaan kortikosteroidihoito BEQVEZ-valmisteseen liittyvän maksatoksisuuden riskin minimoimiseksi.
- Potilas ei saa luovuttaa verta eikä siemennestettä, elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten.
- Miespotilaan pitää sitoutua käyttämään ehkäisyä estemenetelmää kuuden kuukauden ajan BEQVEZ-valmisteen saamisen jälkeen.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus: Myyntiluvan haltijan pitää tehdä rekisteriin perustuva C0371007-tutkimus hyväksytyn tutkimussuunnitelman mukaisesti ja toimittaa sen lopulliset tulokset BEQVEZ-valmisteen pitkäaikaisen tehon ja turvallisuuden selvittämiseksi tarkemmin aikuisilla, joilla on vaikea tai keskivaikea B-hemofilia (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos) ja joilla ei ole osoitettu hyytymistekijä IX:n inhibiittoreita eikä havaittavia vasta-aineita muunnelle AA-viruksen Rh74-serotyypille.	31. joulukuuta 2045
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus: Myyntiluvan haltijan pitää toimittaa C0371017-tutkimuksen lopulliset tulokset BEQVEZ-valmisteen pitkäaikaisen tehon ja turvallisuuden selvittämiseksi tarkemmin aikuisilla, joilla on vaikea tai keskivaikea B-hemofilia, mukaan lukien potilaat, jotka ovat saaneet BEQVEZ-hoitoa missä tahansa myyntiluvan haltijan toimeksiannosta tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa.	31. maaliskuuta 2040

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan pitää toimittaa C0371002-pivotaalitutkimuksen siihenastiset tulokset (6 vuoden tiedot) 45 tutkittavasta, jotka saivat eräselosteen mukaisen todellisen pitoisuuden mukaan lasketun annoksen, ja vähintään 34 kuukauden tiedot niistä tutkittavista, jotka saivat nimelliseen pitoisuuteen perustuvan annoksen, jotta varmistetaan BEQVEZ-valmisteen teho ja turvallisuus aikuisille, joilla on vaikea tai keskivaikea B-hemofilia (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos) ja joilla ei ole osoitettu hyytymistekijä IX:n inhibiittoreita eikä havaittavia vasta-aineita muunnetulle AA-viruksen Rh74-serotyypille.	31. joulukuuta 2028
Myyntiluvan haltijan pitää toimittaa pitkäkestoisen C0371003-seurantatutkimuksen lopulliset tulokset (5 vuoden tiedot) 14 tutkittavasta, jotka saivat annoksen 5×10^{11} vektorigenomia per kg (vg/kg) painon mukaan, jotta varmistetaan BEQVEZ-valmisteen turvallisuus ja teho aikuisille, joilla on vaikea tai keskivaikea B-hemofilia (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos) ja joilla ei ole osoitettu hyytymistekijä IX:n inhibiittoreita eikä havaittavia vasta-aineita muunnetulle AA-viruksen Rh74-serotyypille.	31. tammikuuta 2025

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULOMPI KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorigenomia/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
fidanakogeenielaparvovekki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 0,79–1,21 × 10¹³ vektorigenomia fidanakogeenielaparvoveekia 1 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumdivetyfosfaattimonohydraattia (E339), dinatriumvetyfosfaattiheptahydraattia (E339), natriumkloridia, poloksameeri 188:aa ja injektionesteisiin käytettävää vettä. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Ks. todellinen pitoisuus ja eräseloste (LIS) potilaan annoksen laskemista varten.

Todellinen pitoisuus vg/ml

Injektiopullojen lukumäärä injektiopullo(a). Kukin injektiopullo sisältää 1 ml:n annettavissa olevan tilavuuden.

Potilaskohtainen pakkaus sisältää riittävän määrän injektiopulloja kunkin potilaan annosta varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä -90 – -60 °C:ssa ja kuljeta -100 – -60 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa pystyasennossa. Herkkä valolle.

Sulattamisen jälkeen ei saa jäätä uudelleen. Ks. säilytystä koskevat lisätiedot pakkausselosteesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja.

Hävitettävä paikallisten lääkejätettä koskevien ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1838/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISEMPI KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorigenomia/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
fidanakogeenielaparvovekki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 0,79–1,21 × 10¹³ vektorigenomia fidanakogeenielaparvoveekia 1 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumdivetyfosfaattimonohydraattia (E339), dinatriumvetyfosfaattiheptahydraattia (E339), natriumkloridia, poloksameeri 188:aa ja injektionesteisiin käytettävää vettä. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Ks. todellinen pitoisuus ja eräseloste (LIS) potilaan annoksen laskemista varten.

Todellinen pitoisuus vg/ml

Injektiopullojen lukumäärä injektiopullo(a). Kukin injektiopullo sisältää 1 ml:n annettavissa olevan tilavuuden.

Potilaskohtainen pakkaus sisältää riittävän määrän injektiopulloja kunkin potilaan annosta varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä -90 – -60 °C:ssa ja kuljeta -100 – -60 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa pystyasennossa. Herkkä valolle.

Sulattamisen jälkeen ei saa jäätä uudelleen. Ks. säilytystä koskevat lisätiedot pakkausselosteesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja.

Hävitettävä paikallisten lääkejätettä koskevien ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1838/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI (KONSENTRAATTI)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorigenomiam/ml steriili konsentraatti
fidanakogeenielaparvoveekki
Laimennettuna i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

**JOKAISessa YHDELLE POTILAALLE TARKOITETTUUN TOIMITUKSEEN
SISÄLTyVÄSSÄ ERÄSELOSTEESsA (LIS) ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorigenomia/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
fidanakogeenielaparvoveekki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 0,79–1,21 × 10¹³ vektorigenomia fidanakogeenielaparvoveekkia 1 ml:ssa.

Potilaan annoksen laskemisessa pitää käyttää alla mainittua todellista pitoisuutta.

**3. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ SEKÄ
LÄÄKEVALMISTEEN ANNOS**

POTILAAN ANNOKSEN LASKEMINEN

Kukin injektiopullo sisältää 1 ml:n annettavissa olevan tilavuuden.

Suosittelun BEQVEZ-annos on kerta-annos 5 × 10¹¹ vektorigenomia per kg (vg/kg) painon mukaan,
joka annetaan laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon

Potilaan paino (kg): _____ Pituus (m): _____ BMI (kg/m²): _____

Potilaan annos määritetään seuraavilla laskukaavoilla:

1. Potilaan annoksen perustana olevan painon laskeminen

BEQVEZ-annostus perustuu potilaan painoindeksiin (BMI), joka ilmaistaan yksikkönä kg/m².

Potilaan annoksen perustana oleva paino painoindeksin mukaan

Potilaan painoindeksi	Potilaan annoksen perustana olevan painon säätäminen
≤ 30 kg/m ²	Annoksen perustana oleva paino = Todellinen paino
> 30 kg/m ²	Lasketaan seuraavalla kaavalla: Annoksen perustana oleva paino (kg) = 30 kg/m ² × [pituus (m)] ²

Huom.:

- Väliarvon laskennassa pituutta (m²) EI pidä pyöristää.
- Annoksen perustana oleva paino pitää pyöristää yhteen desimaaliin.

2. Potilaan annoksen tilavuuden laskeminen millilitroina (ml)

Potilaan annoksen perustana oleva paino kilogrammoina × tavoiteannos kilogrammaa kohden
(5 × 10¹¹ vg/kg) = annettava vektorigenomiannos (vg)

_____ kg × 5 × 10¹¹ vg/kg = _____ vg

Annettava annos (vg) ÷ Todellinen pitoisuus (vg/ml) = potilaan annoksen tilavuus millilitroina (ml)

_____ vg ÷ _____ (vg/ml) = _____ ml

4. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Tallenna tämä asiakirja ja huolehdi, että se on saatavilla BEQVEZ-valmisteen antamista valmisteltaessa.

6. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ JA MUUT ERÄKOHTAISET TIEDOT

TIEDOT TOIMITETUSTA ERÄSTÄ

Valmistettu ja toimitettava erä on seuraava:

Eränumero

Injektiopullojen lukumäärä

Todellinen pitoisuus (vektorigenomiaml)

Viimeinen käyttöpäivämäärä

8. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja.

Hävittävä paikallisten lääkejätettä koskevien ohjeiden mukaisesti.

9. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

10. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

11. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1838/001

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorigenomia/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
fidanakogeenielaparvoveekki

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä **BEQVEZ** on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan **BEQVEZ**-valmistetta
3. Miten **BEQVEZ**-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. **BEQVEZ**-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä **BEQVEZ** on ja mihin sitä käytetään

BEQVEZ on geenihoidovalmiste, jonka sisältämä vaikuttava aine on fidanakogeenielaparvoveekki. Geenihoidovalmisteen toiminta perustuu siihen, että elimistöön viedään geeni viallisen geenin korjaamiseksi.

BEQVEZ-valmistetta käytetään vaikean ja keskivaikean B-hemofilian (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos) hoitoon aikuisille, joilla ei parhaillaan ole tai ei ole aiemmin ollut inhibiittoreita hyytymistekijä IX:ää vastaan ja joilla ei ole vasta-aineita virusvektorina toimivaa muunnetun AA-viruksen Rh74var-serotyyppejä vastaan.

B-hemofiliaa sairastavilla ihmisillä on synnynnäinen muutos geenissä, jota tarvitaan hyytymistekijä IX:n tuottamiseen. Hyytymistekijä IX on elintärkeä valkuaisaine (proteiini), jota tarvitaan veren hyytymiseen ja verenvuotojen tyrehtymiseen. B-hemofiliaa sairastavilla ihmisillä hyytymistekijä IX:ää on liian vähän, ja he saavat helposti sisäisiä tai ulkoisia verenvuotoja.

Miten **BEQVEZ** toimii

BEQVEZ-valmisteen vaikuttava aine fidanakogeenielaparvoveekki vie elimistöön toimivan hyytymistekijä IX -geenin ja korjaa siten geenivirhettä, joka aiheuttaa verenvuoto-ongelman. Geeni on liitetty virukseen, joka on muunnettu sellaiseksi, ettei se voi levitä elimistössä, mutta voi kuljettaa maksasoluihin kopion hyytymistekijä IX -geenistä. Näin maksasolut voivat tuottaa hyytymistekijä IX -valkuaisainetta (proteiinia) ja suurentaa toimivan hyytymistekijä IX:n pitoisuutta veressä, jolloin veri hyytyy paremmin ja verenvuodot estyvät tai vähenevät.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan **BEQVEZ**-valmistetta

Sinulle ei saa antaa **BEQVEZ-valmistetta**

- jos olet allerginen fidanakogeenielaparvoveekille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- jos sinulla on aktiivinen infektio, joka on joko akuutti (lyhytaikainen) infektio tai krooninen (pitkäaikainen) infektio ja joka ei ole lääkityksellä hoitotasapainossa (ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet).
- jos sinulla on pitkälle edennyt maksafibroosi (maksakudoksen arpeutumista ja paksuuntumista) tai pitkälle edennyt maksakirroosi (arpeutumista, joka johtuu pitkäaikaisista maksavaurioista) (ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai jos olet siitä epävarma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat BEQVEZ-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Lääkäri tekee useita määrittäyksiä ennen BEQVEZ-hoidon antamista.

Veren vasta-ainetestit

Lääkäri tekee sinulle verikokeen ennen hoitoa sen selvittämiseksi, onko sinulla vasta-aineita (valkuaisaineita) tämän lääkkeen valmistuksessa käytettyä virustyyppiä vastaan. Vasta-aineet voivat estää lääkettä toimimasta kunnolla.

Maksan kuntoa selvittävät kokeet

Maksasolut tuottavat hyytymistekijä IX:ää BEQVEZ-hoidon jälkeen. Jos sinulla on tai on ollut maksaongelmia, kerro siitä lääkärille.

Tämä lääke saattaa aiheuttaa tiettyjen entsyymien (entsyymit ovat elimistössä olevia valkuaisaineita eli proteiineja) lisääntymistä. Maksa tuottaa kyseisiä entsyymejä tavallisesti silloin, kun se on vaurioitunut.

Lääkäri tarkistaa maksasi toiminnan kokeiden avulla ennen hoidon aloittamista päättääkseen, sopiiko tämä lääke sinulle. Tällaisia kokeita ovat

- verikokeet, joilla tarkistetaan maksaentsyymien ja bilirubiinin (veren punasolujen hajoamistuote) pitoisuudet
- kokeet, joilla tutkitaan, onko maksassa fibroosia (kudoksen arpeutumista ja paksuuntumista).

Keskustele lääkärin kanssa siitä, miten voit parantaa ja ylläpitää maksasi kuntoa sekä saadaksesi tietoa siitä, miten muut mahdollisesti käyttämäsi lääkkeet voivat vaikuttaa maksaan (ks. kohta 2 Muut lääkevalmisteet ja BEQVEZ).

BEQVEZ-hoidon jälkeen

Infuusioon liittyvät hättävähaittavaikutukset

Infuusioon liittyviä hättävähaittavaikutuksia, mukaan lukien yliherkkyysoireet (allergiset reaktiot), voi ilmetä BEQVEZ-infuusion (tiputuksen) aikana tai pian sen annon jälkeen. Lääkäri seuraa voitiasi infuusion aikana ja vähintään 3 tunnin ajan sen jälkeen.

Infuusioon liittyvien hättävähaittavaikutusten oireita voivat olla matala verenpaine, kuume, sydämentykytys, pahoinvointi, oksentelu, vilunväreet tai päänsärky. Kerro lääkärille **välittömästi**, jos sinulle ilmaantuu tällaisia tai muita oireita infuusion aikana tai pian sen jälkeen.

Oireista riippuen infuusion antonopeutta voidaan hidastaa tai infuusio keskeyttää. Jos infuusio keskeytetään, se voidaan aloittaa uudelleen hitaammalla antonopeudella, kun infuusioon liittyvä reaktio on hävinnyt. Lääkäri voi myös harkita, pitääkö sinulle antaa lääkkeitä infuusioon liittyvän reaktion hoitoon.

Säännölliset verikokeet

Lääkäri seuraa edelleen vointiasi BEQVEZ-hoidon jälkeen. On tärkeää keskustella verikokeiden ottamisajankohdista lääkärin kanssa, jotta niitä voidaan ottaa tarpeen mukaan. Ensimmäisen vuoden aikana kokeita maksanentsyymien pitoisuuden tarkistamiseksi ja hyytymistekijä IX -kokeita otetaan ensimmäisen 12 viikon aikana kerran tai kahdesti viikossa, viikoilla 13–18 viikoittain sekä viikoilla 24, 32, 42 ja 52. Toisena ja kolmantena vuonna kokeita otetaan neljännesvuosittain, neljännessä vuodesta kuudennen vuoden loppuun asti kahdesti vuodessa ja kuudennen vuoden jälkeen vuosittain.

Maksaentsyymit

BEQVEZ laukaisee immuunijärjestelmässä (elimistön luontaisessa puolustusjärjestelmässä) vasteen. Tämä voi suurentaa tiettyjen maksaentsyymien eli transaminaasien pitoisuutta veressä. Lääkäri seuraa maksaentsyymien pitoisuutta säännöllisesti varmistaakseen, että lääke toimii asianmukaisesti.

- Jos maksaentsyymipitoisuus suurenee, sinulta voidaan ottaa verikokeita tiheämmin maksaentsyymien pitoisuuden tarkistamiseksi, kunnes ne normalisoituvat.
- Lääkäri voi maksasairauksien erikoislääkärinä konsultoituaan ottaa tarvittaessa myös lisäkokeita, jotta suljetaan pois muut syyt maksaentsyymien pitoisuuden suurenemiseen.
- Lisälääkitys: Sinun voi olla tarpeen käyttää toista lääkettä (kortikosteroideja) 2 kuukautta tai pidempään hoidon aloittamisen jälkeen, jotta laboratoriokokeissa havaittu transaminaasien pitoisuuden suureneminen tai hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden väheneminen voidaan hoitaa. Lääkäri voi muuttaa tämän lääkkeen annosta verikoetulostesi ja vasteen perusteella.

Hyytymistekijä IX:n pitoisuus

Lääkäri tarkistaa hyytymistekijä IX:n pitoisuuden säännöllisin väliajoin nähdäkseen, tehoaako BEQVEZ-hoito. Jos maksaentsyymien pitoisuus on suurentunut tai jos sinun on tarpeen ottaa jotakin toista lääkettä (esim. kortikosteroideja), sinulta otetaan verikokeita tiheämmin hyytymistekijä IX:n pitoisuuden tarkistamiseksi, kunnes maksaentsyymien pitoisuus on normalisoitunut tai lopetat toisen lääkkeen käytön.

Hyytymistekijä IX -proteiineja neutraloivat vasta-aineet (hyytymistekijä IX:n inhibiittorit)

BEQVEZ-valmisteen antamisen jälkeen on olemassa hyytymistekijä IX:ää neutraloivien vasta-aineiden kehittymisen riski, jolloin hyytymistekijä IX ei välttämättä toimi enää normaalisti. Lääkäri voi tarkistaa verestäsi tällaiset vasta-aineet, jos verenvuotoja ei saada hallintaan.

BEQVEZ-valmisteeseen mahdollisesti liittyvä syöpäriski

BEQVEZ-hoidossa maksasoluihin viedään uutta DNA:ta. Teoriassa on mahdollista, että uusi DNA voi yhdistyä maksasolujen DNA:han tai elimistön muiden solujen DNA:han, vaikka tätä ei ole havaittu BEQVEZ-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Tämä voi vaikuttaa syöpien, kuten maksasyövän (hepatosellulaarinen karsinoma), riskiin, joten keskustele siitä lääkärin kanssa.

BEQVEZ-hoidon jälkeen sinun odotetaan osallistuvan seurantatutkimukseen, jossa selvitetään hoidon pitkäaikaisvaikutuksia 15 vuoden ajan, miten lääkkeen vaikutus säilyy sekä hoitoon mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia. Syövän ilmetessä lääkäri voi ottaa kasvaimesta koepalan (kudosnäytteen) tarkistaakseen, onko BEQVEZ siirtynyt solun DNA:han.

Jos sinulla on ennestään hepatosellulaarisen karsinoman riskitekijöitä (esim. maksafibroosi, B-hepatiitti, C-hepatiitti tai rasvamaksa [alkoholiin liittymätön rasvamaksa]), lääkäri seuraa säännöllisesti (esim. kerran vuodessa) maksasi pitkäaikaisterveyttä ainakin 5 vuoden ajan BEQVEZ-hoidon jälkeen ja teettää seuraavia tutkimuksia:

- vuosittainen maksan ultraäänitutkimus ja
- vuosittainen verikoe alfafetoproteiinin mahdollisen suurentuneen pitoisuuden selvittämiseksi.

Poikkeavien verihyytymien riski

Hyytymistekijä IX on valkuaisaine eli proteiini, joka on tarpeen kiinteiden hyytymien muodostumiseksi vereen. Hyytymistekijä IX:n pitoisuus suurenee BEQVEZ-hoidon jälkeen. Joillakin potilailla pitoisuus voi suurentua joksikin aikaa normaalien viitearvojen yläpuolelle.

Epätavallisen suuret hyytymistekijä IX:n pitoisuudet voivat aiheuttaa veren poikkeavaa hyytymistä ja lisätä riskiä verihyytymien muodostumiseen esimerkiksi keuhkoissa (keuhkoverenkierron tromboembolia) tai jalkojen verisuonissa (laskimo- tai valtimotromboosi). Sinulla voi olla veren poikkeavan hyytymisen riski, jos sinulla on aiempia sydän- ja verisuonivaivoja (esim. aiempi sydänsairaus [sydän- ja verisuonisairaus], valtimoiden paksuuntuminen ja jäykistyminen [valtimonkovettumistauti], korkea verenpaine [verenpainetauti], tai jos sinulla on diabetes tai olet yli 50-vuotias).

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos huomaat merkkejä veren poikkeavasta hyytymisestä, kuten äkillistä rintakipua, hengenahdistusta, äkillistä lihasheikkoutta, puutumista ja/tai tasapainon heikkenemistä, vireystason heikkenemistä, puhevaikeuksia tai toisen jalan tai molempien jalkojen turpoamista.

Immuunipuutteiset potilaat tai HIV-infektiota tai muita infektioita sairastavat potilaat

Jos olet immuunipuutteinen (immuunijärjestelmän toiminta on heikentynyt, mikä heikentää kykyä vastustaa infektioita), jos saat immuunijärjestelmää lamaavaa hoitoa tai sinulle suunnitellaan tällaista hoitoa tai jos sinulla on HIV-infektio tai jokin uusi tai äskettäinen infektio, lääkäri päättää, voiko sinulle antaa BEQVEZ-hoitoa. BEQVEZ-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on joko akuutti (lyhytaikainen) tai krooninen (pitkäaikainen) aktiivinen infektio, jota ei saada lääkkeillä hallintaan (ks. kohta 2 Sinulle ei saa antaa BEQVEZ-valmistetta).

Muut hemofilian hoidot

Keskustele lääkärin kanssa BEQVEZ-hoidon jälkeen, pitääkö muut hemofilian hoidot lopettaa tai milloin ne pitää lopettaa, ja tehdä leikkauksia, vammoja, verenvuotoja tai muita verenvuotojen riskiä mahdollisesti lisääviä toimenpiteitä koskeva hoitosuunnitelma. Seuranta ja käyntejä lääkärin vastaanotolla on hyvin tärkeää jatkaa, jotta voidaan selvittää, tarvitsetko hemofiliaan muuta hoitoa. Keskustele välittömästi lääkärin kanssa, jos saat toistuvia tai hallitsemattomia verenvuotoja.

Uusi geenihoito myöhemmin

BEQVEZ-hoidon jälkeen immuunijärjestelmäsi tuottaa vasta-aineita BEQVEZ-valmisteen sisältämän AA-viruksen kuoreissa olevia valkuaisaineita vastaan. Vielä ei tiedetä, voidaanko BEQVEZ-hoitoa antaa uudelleen tai missä tilanteessa sitä voidaan antaa uudelleen. Jos elimistösi altistuu lääkkeelle toisen kerran, ei tiedetä, tunnistavatko vasta-aineet viruksen ja estävätkö ne lääkettä toimimasta. Vielä ei myöskään tiedetä, onko muiden AA-virukseen perustuvien geenihoidojen antaminen myöhemmin mahdollista tai missä tilanteissa se olisi mahdollista.

Verenluovutuksen ja muiden siirteiden luovuttamisen välttäminen

BEQVEZ-valmisteen vaikuttava aine voi tilapäisesti erittyä veren, siemennesteen tai elimistön kuona-aineiden kautta, mitä kutsutaan siirtymiseksi (ks. myös kohta 2 Raskauden ehkäisyn käyttö).

Et saa luovuttaa BEQVEZ-hoidon jälkeen verta, siemennestettä etkä elimiä, kudoksia tai soluja siirrettäväksi, jotta varmistetaan, etteivät B-hemofiliaa sairastamattomat henkilöt altistu BEQVEZ-valmisteen DNA:lle.

Lapset ja nuoret

BEQVEZ-valmistetta ei pidä käyttää lapsille eikä alle 18 vuoden ikäisille nuorille, sillä sitä ei ole vielä tutkittu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja BEQVEZ

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä ja/tai rohdoslisiä, sillä ne voivat vaikuttaa tämän lääkkeen oikeanlaiseen toimintaan.

Jotkin lääkkeet, rohdosliset tai alkoholi vaikuttavat maksaan, mikä voi vaikuttaa tähän lääkkeeseen saatavaan vasteeseen ja lisätä maksavaurion riskiä. Sinun on ilmoitettava lääkärille uusista lääkkeistä, jotka aloitetaan hoidon jälkeen, koska nämä lääkkeet voivat vaikuttaa maksaan.

BEQVEZ-hoidon jälkeen saatat tarvita kortikosteroidihoitoa (ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet). Kortikosteroidit voivat vaikuttaa elimistön immuunijärjestelmään, joten rokotteet eivät välttämättä toimi normaalisti. On tärkeää, että saat rokotukset ennen kuin sinulle annetaan BEQVEZ-valmistetta. Lääkäri voi muuttaa rokotusten antoajankohtaa ja voi suositella, ettei sinulle anneta tiettyjä rokotteita kortikosteroidihoidon aikana. Myös muut lääkkeet voivat vaikuttaa kortikosteroidihoitoon. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan BEQVEZ-valmistetta.

- BEQVEZ-valmistetta ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi tai jotka ovat raskaana. Ei tiedetä, onko BEQVEZ-valmisteen käyttö turvallista näille potilaille, sillä vaikutuksia raskauteen ja sikiöön ei tunneta.
- BEQVEZ-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden aikana. Ei tiedetä, voiko tämä lääkevalmiste aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapsellesi, jos sitä annetaan sinulle raskauden aikana.
- BEQVEZ-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke ihmisellä äidinmaitoon. Vastasyntyneeseen / imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Raskauden ehkäisyn käyttö

Miespotilaiden on sitouduttava siihen, että he käyttävät ehkäisynä estemenetelmää 6 kuukauden ajan BEQVEZ-hoidon jälkeen, ja kumppaneiden on vältettävä kosketusta siemennesteen kanssa tänä aikana. Miespotilaat eivät myöskään saa luovuttaa siemennestettä hoidon jälkeen.

Näin estetään teoreettinen riski, että isän BEQVEZ-hoidosta saama hyytymistekijä IX -geeni siirtyy lapseen tai potilaan seksikumppaniin, minkä seurauksia ei tunneta. Keskustele lääkärin kanssa, mitkä ovat sopivia ehkäisymenetelmiä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

BEQVEZ-valmistetta saaneilla henkilöillä on esiintynyt haittavaikutuksia, kuten ohimenevää päänsärkyä ja heitehumausta, mikä voi vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Jos sinulle ilmaantuu tällaisia haittavaikutuksia, noudata varovaisuutta, kunnes tiedät varmasti, etteivät haittavaikutukset vaikuta haitallisesti ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on kysyttävää.

BEQVEZ sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten BEQVEZ-valmistetta annetaan

Hoidon antaa sairaalassa tai hemofilian hoitokeskuksessa lääkäri, jolla on kokemusta hyytymishäiriöiden hoidosta.

Lääkäri selvittää sinulle annettavan annoksen painosi perusteella (5×10^{11} vg/kg). BEQVEZ-hoito käsittää yhden infuusion (tiputuksen) laskimoon. Infuusio annetaan 1 tunnin aikana. Infuusion

antonopeutta voidaan hidastaa, jos sinulle tulee infuusioon liittyvän reaktion oireita (ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet).

Muut mahdollisesti tarvitsemasi lääkkeet

Lääkäri saattaa antaa sinulle toista lääkettä (kortikosteroideja) elimistön immuunivasteen muuntamiseen virusta vastaan. Ota tätä lääkettä lääkärin ohjeen mukaan. Lääkäri saattaa myös antaa jotakin hyytymistekijä IX -hoitoa ennen infuusiota.

Eksogeenisen hyytymistekijä IX -hoidon lopettaminen

Vuotokontrollin saamiseen paremmin hallintaan saattaa kulua useita viikkoja BEQVEZ-infuusion jälkeen.

Lääkäri seuraa veresi hyytymistekijä IX:n aktiivisuutta säännöllisin väliajoin eli ensimmäisten 12 viikon ajan kerran tai kaksi kertaa viikossa ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin ja päättää, pitääkö sinulle antaa eksogeenista hyytymistekijä IX -hoitoa, pitääkö tällaisen hoidon annosta pienentää tai hoito lopettaa ja milloin näin pitää toimia (ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet).

Jos sinulla on kysymyksiä BEQVEZ-hoidosta, käänny lääkärin puoleen.

Jos sinulle annetaan enemmän BEQVEZ-valmistetta kuin pitäisi

On epätodennäköistä, että sinulle annettaisiin liikaa tätä lääkevalmistetta, koska annos annetaan sairaalassa. Jos kuitenkin saat liikaa BEQVEZ-valmistetta, lääkäri voi joutua tekemään verikokeita ja antaa hoitoa tarpeen mukaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämänkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleinen: voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä

- suurentunut transaminaasien (maksentsyymien) pitoisuus, joka todetaan verikokeella.

Yleinen: voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä

- päänsärky
- vatsakipu
- huimaus
- pahoinvointi
- kuume
- heikkous
- suurentunut kreatiniinin (lihasten hajoamistuote) pitoisuus, joka todetaan verikokeella
- suurentunut laktatidehydrogenaasin (kudosvaurioiden merkkiaineen) pitoisuus, joka todetaan verikokeella.

Jos sinulle kehittyy muita haittavaikutuksia, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä (Liite V) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. BEQVEZ-valmisteen säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille, jotka valmistelevat ja antavat lääkkeen.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kartonkikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä BEQVEZ-valmiste alkuperäispakkauksessa pystyasennossa. Herkkä valolle.

Säilytä -90 – -60 °C:ssa ja kuljeta -100 – -60 °C:ssa. Pakkassäilytyksestä (-90 – -60 °C) poistettuja pakkauksia voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) enintään 5 minuutin ajan sirretessä niitä ultrakylmien säilytyspaikkojen välillä.

Sulattamisen jälkeen ei saa jäätä uudelleen.

Sisäpakkauksessa olevien jäisten injektiopullojen sulaminen kestää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) noin tunnin. Kokonaisaika huoneenlämmössä injektiopullojen pakastimesta ottamisesta annoksen valmistelun aloittamiseen ei saa olla pidempi kuin 3 tuntia.

Sulatettu lääkevalmiste ei saa jäätä uudelleen. Sitä voidaan säilyttää sisäpakkauksessa jääkaapissa (2–8 °C) 24 tunnin ajan. Kestoaika laimentamisen jälkeen on 24 tuntia.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä BEQVEZ sisältää

- Vaikuttava aine on fidanakogeenielaparovveekki. Kukin 1 ml:n injektiopullo sisältää pitoisuuden noin $0,79\text{--}1,21 \times 10^{13}$ vektorigenomia/ml.
- Muut aineet ovat natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339), dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti (E339), natriumkloridi, poloksameeri 188 ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 BEQVEZ sisältää natriumia).

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

BEQVEZ on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

BEQVEZ toimitetaan muovisessa 2 ml:n injektiopullossa, josta vedettävissä oleva määrä on 1 ml.

Sulatettu BEQVEZ-valmiste on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai hieman ruskehtava liuos.

BEQVEZ on kartonkikotelossa, joka sisältää yhden potilaan annokseen tarvittavan määrän injektiopulloja.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-/ETA-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Tärkeää: Lue valmisteyhteenveto ennen valmisteen käyttöä.

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

BEQVEZ-valmistetta on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa, vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja.

BEQVEZ-valmistetta pitää käsitellä aseptisesti steriileissä olosuhteissa.

BEQVEZ-valmistetta käsiteltäessä tai annettaessa on käytettävä henkilökohtaisia suojarusteita (mukaan lukien käsineitä, suojalaseja, laboratoriotakkia ja -hihoja)

Sulatus

- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Vältä suoraa auringonvaloa ja altistumista ultraviolettivalolle.
- Säilytä BEQVEZ-valmiste alkuperäispakkauksessa pystyasennossa.
- Poista sisempi kartonkikotelo ulommasta kartonkikotelosta.
- Sulata BEQVEZ-injektiopulloja pystyasennossa sisemmässä kartonkikotelossa huoneenlämmössä (15–30 °C) 1 tunnin ajan.
- Injektiopulloja voidaan pyöritellä varovasti, mutta niitä ei saa ravistaa eikä kääntää ylösalaisin.
- Kokonaisuena huoneenlämmössä injektiopullojen pakkassäilytyksestä ottamisesta annoksen valmistelun aloittamiseen ei saa olla pidempi kuin 3 tuntia.

- Tarkista injektiopullot ennen käyttöä silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Varmista, ettei liuoksessa ole näkyvissä jääkiteitä. Injektiopulloja, joissa on näkyviä hiukkasia, ei saa käyttää. Sulatetun liuoksen pitää näyttää injektiopullossa kirkkaalta tai hieman opaalinhoitoiselta, värittömältä tai hieman ruskehtavalta.
- Injektiopullot eivät saa jäätä uudelleen.

Valmistelu ennen antamista

Tämä lääkevalmiste valmistellaan annettavaksi infuusiona laskimoon laimentamalla se 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen, jossa on 0,25 % ihmisen seerumin albumiinia.

Laimennusliuoksen (9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektioneste, jossa on 0,25 % ihmisen seerumin albumiinia) valmistaminen

- Tämän lääkevalmisteen valmistamisessa käytettävän ihmisen seerumin albumiinin on oltava kaupallisesti saatavilla. Käyttöön suositellaan joko 20 % (w/v) tai 25 % (w/v) ihmisen seerumin albumiinia.
- Laske ihmisen seerumin albumiinin tilavuus, joka tarvitaan lopullisen pitoisuuden 0,25 % (w/v) ihmisen seerumin albumiinia saamiseksi 200 ml:n lopulliseen infuusiotilavuuteen.
- Laske potilaskohtaiseen hoitoon tarvittavan lääkevalmisteen tilavuus.
 - Katso valmisteen mukana olevasta eräselosteesta (Lot Information Sheet, LIS) tiedot vektorigenomipitoisuudesta injektiopulloa kohden sekä lääkevalmisteen laskentavaiheet.
 - Huom.: Eräselosteessa (LIS) mainittu vektorigenomipitoisuus on kunkin injektiopullon sisältämä todellinen pitoisuus, jota pitää käyttää annoksen valmistelua koskevissa laskelmissa.
- Laske lopulliseen 200 ml:n infuusiotilavuuteen tarvittava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestetilavuus, kun se yhdistetään lääkevalmisteseen ja ihmisen seerumin albumiiniin.
- Yhdistä laskettu ihmisen seerumin albumiinitilavuus laskettuun 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestetilavuuteen laskimoinfuusioon soveltuvassa astiassa.
- Sekoita laimennusliuosta varovasti. Ei saa ravistaa. Inkuboi laimennusliuosta infuusioon käytettävässä astiassa huoneenlämmössä (15–30 °C) vähintään 10 minuutin ajan ennen BEQVEZ-valmisteen lisäämistä.

Infuusioliuoksen valmistaminen

- Tarkista sulatettu valmiste silmämääräisesti ennen sen antamista, ettei siinä ole hiukkasia. Injektiopulloja, joissa on näkyviä hiukkasia, ei saa käyttää.
- Kunkin injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.
- Vedä laskettu BEQVEZ-tilavuus injektiopullostasi aseptista tekniikkaa noudattaen ja steriilejä välineitä käyttäen.
- Yhdistä ruiskuun vedetty BEQVEZ-tilavuus laimennusliuokseen (9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektionestettä, jossa on 0,25 % ihmisen seerumin albumiinia), jotta saat 200 ml:n kokonaisinfuusiotilavuuden.
- Sekoita infuusioliuosta varovasti. Ei saa ravistaa.
- Infuusioliuoksen pitää antaa tasaantua vallitsevaan lämpötilaan ennen sen antamista potilaalle.

Infuusioliuoksen antaminen

- Laskimoon.
- Ei saa infusoida laskimoon paineella eikä boluksena.
- Annossa voidaan käyttää letkunsisäistä 0,2 mikrometrin suodatinta.
- Infuusioliuos pitää antaa potilaalle noin 60 minuutin kestoisena infuusiona.
- Jos antamisen aikana ilmaantuu infuusioreaktio, infuusionopeutta pitää hidastaa tai infuusio lopettaa (ks. kohta 4.4).

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistusta BEQVEZ-valmisteelle on vältettävä. Ihoaltistuksen tapahtuttua altistunut alue on puhdistettava huolellisesti vedellä ja saippualla paikallisten ohjeiden mukaisesti. Silmäaltistuksen tapahtuttua altistunutta silmää on huuhdeltava huolellisesti vedellä vähintään 15 minuutin ajan.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki kertakäyttöiset materiaalit, jotka ovat mahdollisesti olleet kosketuksissa BEQVEZ-valmisteen kanssa (esim. injektiopullot, kaikki injisoinnissa käytetyt materiaalit, mukaan lukien neulat, ja käyttämätön valmiste) on hävitettävä paikallisten lääkejätettä koskevien ohjeiden mukaisesti.

BEQVEZ-valmisteen roiskeet on pyyhittävä imukykyisellä harsotaitoksella, ja roiskealue on desinfioitava valkaisuaineliuksella ja sen jälkeen alkoholiin kostutetulla pyyhkeellä. Kaikki puhdistuksessa käytetyt materiaalit on laitettava kaksinkertaiseen pussiin ja hävitettävä paikallisten lääkejätteen käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti.