

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ ferjuefðamengi/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Fidanacogene elaparvovec er lyf til genameðferðar sem samanstendur af raðbrigða veiruhjúp sem fenginn er úr þökkunargenamengi náttúrulegrar AAV-veiru af sermisgerð Rh74 (AAVRh74var) og inniheldur víxlgen storkupáttar manna IX (FIX) sem hefur verið breytt til að vera afbrigði með mikla verkun storkupáttar IX (Padua) sem kallast FIX-R338L.

Fidanacogene elaparvovec er framleitt úr nýrnafrumum úr fósturvísu manna með raðbrigða erfðataekni.

2.2 Innihaldslýsing

Hver ml af fidanacogene elaparvovec inniheldur $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ ferjuefðamengi (vg).

Hvert hettuglas inniheldur útdraganlegt rúmmál sem nemur 1 ml.

Magnbundnar upplýsingar um raunverulegan styrk og útreikningur skammtastærða fyrir sjúklinga eru birtar á upplýsingablaði lotu (Lot Information Sheet, LIS) sem fylgir lyfinu sem nota á til meðferðar.

Heildarfjöldi hettuglása í hverri þakningu samsvarar skammtaþörfum hvers sjúklings fyrir sig, allt eftir líkamsþyngd hans og raunverulegum styrk (sjá kafla 4.2 og 6.5).

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 4,55 mg af natríum í hverju hettuglasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær eða örhlíð ópallýsandi, litlaus eða fólbrún lausn með pH-gildi 6,8 – 7,8 og osmósúþéttni u.þ.b. 348 mOsm/l.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

BEQVEZ er ætlað til meðferðar við svæsinni eða miðlungssvæsinni dreyrasyki B (meðfæddur skortur á storkupætti IX) hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa sögu um mótefni gegn storkupætti IX og sem mælast ekki með mótefni gegn afbrigði AAV genaferju af sermisgerð Rh74.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðina skal gefa á viðurkenndri meðferðarstofnun af lækni með reynslu af meðferð við dreyrasýki. Ráðlagt er að lyfið sé gefið þar sem starfsfólk og tækjabúnaður er fyrir hendi til að meðhöndla hugsanleg innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.4).

Gefa skal fyrirbyggjandi skammt af uppbótarmeðferð með storkuþætti IX á undan innrennsli með fidanacogene elaparvovec (sjá kafla 4.4).

Val á sjúklingum

Staðfesta skal hæfi til að fá meðferð innan 8 vikna fyrir innrennsli í samræmi við eftirfarandi rannsóknaniðurstöður:

- neikvæðir fyrir því að mótefni gegn AAVRh74var séu til staðar, sem á að meta með CE-merktu *in vitro* greiningarprófi sem gert er fyrir slíka notkun. Ef CE-merkt greiningarpróf (IVD) er ekki tiltækt á að nota annað gildað próf.
- að ekki sé til staðar klínískt marktækur lifrarsjúkdómur (sjá kafla 4.3 og 4.4).
- neikvæðir fyrir hemlum á virkni storkuþáttar IX samkvæmt sögu sjúklings og prófniðurstöðu < 0,6 Bethesda einingar (BU).
- að ekki séu til staðar virkar sýkingar, hvorki bráðar (eins og bráðar öndunarfærasýkingar eða bráð lifrabólga) né langvinnar sem ekki hefur náðst stjórn á (eins og virk langvinn lifrabólga B, lifrabólga C eða HIV-sýking) (sjá kafla 4.3).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af BEQVEZ er stakur skammtur með 5×10^{11} ferjuefðamengi á hvert kg (vg/kg) líkamsþyngdar.

Til að ákvarða skammt sjúklings þarf að fylgja eftirfarandi skrefum við útreikning:

Útreikningur á skammtaþyngd sjúklings

Skammtur af BEQVEZ byggir á líkamsþyngdarstuðli (BMI) sjúklings í kg/m².

Tafla 1. Aðlögun á skammtaþyngd sjúklings samkvæmt BMI

BMI sjúklings	Aðlögun á skammtaþyngd (kg) sjúklings
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Skammtaþyngd = raunveruleg líkamsþyngd
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Ákvarðið með því að nota eftirfarandi útreikning: Skammtaþyngd (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{hæð (m)}]^2$

Athugið:

- EKKI á að námunda milliútreikning á hæð (m²).
- Skammtaþyngd á að námunda með 1 aukastaf.

Útreikningur á rúmmáli skammts sjúklings í millilítrum (ml)

Skammtaþyngd sjúklings í kílógrömmum (kg) × markskammtur á hvert kílógramm (5×10^{11} vg/kg) = skammtur í vg sem skal gefa

Skammtur í vg sem skal gefa ÷ raunverulegur styrkur (vg/ml)* = rúmmál skammts sjúklings í ml

*Sjá meðfylgjandi upplýsingablað lotu (LIS) með upplýsingum um raunverulegan styrk vg í hverju hettuglasi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun fidanacogene elaparvovec hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð. Notkun fidanacogene elaparvovec er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með langt gengna bandvefsmyndun í lifur eða langt gengna skorpulifur (sjá kafla 4.3) og er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með aðra verulega lifrar- og gallsjúkdóma (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem eru með lifrabólguveiru C /lifrabólguveiru B /HIV-sýkingu

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru með lifrabólguveiru C (HCV), lifrabólguveiru B (HBV) og/eða HIV-sýkingu. Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með HIV-sýkingu sem náðst hefur stjórn á og með fyrri sögu um virka HCV og HBV sýkingu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi. Öryggi og verkun BEQVEZ hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með klínískt mikilvæga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín $>2,0$ mg/dl).

Aldraðir

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun fidanacogene elaparvovec hjá sjúklingum ≥ 63 ára. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun fidanacogene elaparvovec hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

BEQVEZ er gefið sem stakur skammtur með innrennsli í bláæð á um það bil 60 mínútum í viðeigandi innrennslisrúmmáli (sjá kafla 6.6).

Má hvorki gefa sem hraða inndælingu né stakan skammt í bláæð. Ef innrennslisviðbrögð koma fram meðan lyfið er gefið á að hægja á innrennslinu eða stöðva það til að tryggja að sjúklingurinn þoli lyfjagjöfina. Ef innrennslíð er stöðvað má hefja það á ný með minni hraða þegar innrennslisviðbrögð hafa gengið til baka (sjá kafla 4.4).

Fyrir lyfjagjöf verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari einkvæmum upplýsingum sjúklings (þ.e. lotunúmer) á hettuglösunum, innri öskjum, ytri öskjum og meðfylgjandi gögnum. Einnig verður að staðfesta heildarfjölda hettuglása sem á að gefa með einkvæmum upplýsingum sjúklings á upplýsingablaði lotu (LIS).

Sjá nákvæmar leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning, lyfjagjöf, ráðstafanir sem gera skal ef útsetning verður fyrir slysi og förgun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar, annað hvort bráðar eða langvinnar sem ekki hefur náðst stjórn á (sjá kafla 4.4).

Langt gengin bandvefsmyndun í lifur eða langt gengin skorpulifur (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Fyrirliggjandi ónæmi gegn AAVRh74var

Myndun and-AAVRh74var mótefna getur átt sér stað í kjölfar útsetningar fyrir veiru sem er mjög lík breyttu veirunni. Fyrir lyfjagjöf verður að staðfesta með viðunandi gilduðu prófi að ekki séu til staðar mótefni gegn AAVRh74var (sjá kafla 4.1 og 4.2). Ráðlagt er að sjúklingum séu gefnir skammtar eins fljótt og hægt er (t.d. innan 8 vikna) eftir að mótefnapróf hefur staðfest að ekki séu til staðar mótefni gegn AAVRh74var.

Mat á ástandi lifrar og gallblöðru fyrir meðferð

Meta skal ástandi lifrar og gallblöðru áður en meðferð er hafin til að staðfesta að ekki sé til staðar klínískt marktækur lifrar- og gallsjúkdómur, eins skilgreindur sem eitthvað af eftirtöldu:

- gildi alaníntransamínasa (ALAT), aspartattransamínasa (ASAT) eða alkalífosfatasa (ALP) $> 2 \times$ efri eðlileg mörk (ULN), að teknu tilliti til þess að a.m.k. 2 mælingar getur þurft til að túlka breytileika frá einum tíma til annars (í mesta lagi innan 4 vikna)
- gildi gallrauða $> 1,5 \times$ ULN (í mesta lagi innan 4 vikna)
- núverandi lifrartengdur storkukvilli, blóðalbúmínlækkun, þrálát gula, skorpulífur, virk veirulifrarbólga
- saga um háþrýsting í portæð, miltisstækkun eða lifrartengdur heilakvilli
- neikvætt mat á bandvefsmyndun (í mesta lagi 3 mánuðum fyrir innrennsli)

Ef fram koma óeðlilegar niðurstöður í myndgreiningu lifur og/eða viðvarandi hækkun lifrarendíma, er ráðlagt að íhuga að leita álits sérfræðings í lifrarsjúkdómum til að meta hæfi sjúklings til að fá BEQVEZ.

Sjúklingar með virkar sýkingar, annað hvort bráðar eða langvinnar sem ekki hefur náðst stjórn á

Engin klínísk reynsla liggur fyrir um gjöf fidanacogene elaparvovec hjá sjúklingum með bráðar sýkingar (eins og bráðar öndunarfærasýkingar eða svæsin lifrarbólga) eða langvinnar sýkingar sem ekki hefur náðst stjórn á (eins og virk langvinn lifrarbólga B). Hugsanlegt er að slíkar sýkingar sem eru bráðar eða ekki hefur nást stjórn á geti haft áhrif á svörun við fidanacogene elaparvovec og dregið úr verkun þess og/eða valdið aukaverkunum. Hjá sjúklingum með slíkar sýkingar er meðferð með fidanacogene elaparvovec ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3). Ef fram koma merki eða einkenni um bráðar eða virkar sýkingar eða sem ekki næst stjórn á, verður að fresta meðferð með fidanacogene elaparvovec þar til sýkingin er gengin til baka eða náðst hefur stjórn á henni.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með HIV-sýkingu sem náðst hefur stjórn á, sem fá meðferð með fidanacogene elaparvovec.

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð, meðal annars ofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmi eru hugsanleg á meðan á innrennsli fidanacogene elaparvovec stendur eða fljótlega eftir það. Fylgjast skal náið með sjúklingum

m.t.t. innrennslistengdra viðbragða allan innrennslistímamann og í a.m.k. 3 klst. eftir að innrennslinu lýkur. Fylgja skal nákvæmlega ráðlögðum innrennslishraða til þess að tryggja að sjúklingur þoli lyfjagjöfina. Ef grunur er um innrennslistengd viðbrögð þarf að hægja á innrennslinu eða stöðva það tafarlaust (sjá kafla 4.2). Byggt á klínísku mati skal meðhöndla innrennslistengd viðbrögð í samræmi við leiðbeiningar um meðferð ofnæmisviðbragða, meðal annars að hætta notkun lyfsins og/eða gefa viðeigandi meðferð.

Til að lágmarka hættu á bráðum ofnæmisviðbrögðum skal hafa náð eftirlit með sjúklingum vegna klínískra teikna og einkenna um innrennslistengd viðbrögð og bráð eða seinkuð ofnæmisviðbrögð. Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu teikn og einkenni um ofnæmisviðbrögð og ráðleggja þeim að hafa samband við lækinn og/eða leita tafarlaust á bráðamóttöku ef þeir fá innrennslistengd viðbrögð.

Notkun þykkis sem inniheldur storkupátt IX hætt

Eftir innrennsli með fidanacogene elaparvovec skulu sjúklingar hætta á fyrirbyggjandi meðferð þegar innlæg virkni FIX:C er talin nægileg til að koma í veg fyrir sjálfvakta blæðingu.

Eftirlit með virkni storkupáttar IX og lifrarstarfsemi

Í kjölfar gjafar með fidanacogene elaparvovec geta sjúklingar fengið skammvinna og einkennalausna hækkun á gildum transamínasa (sjá kafla 4.8). Þótt nákvæm orsök þessarar hækkunar hafi enn ekki verið staðfest, er talið að ónæmis-miðlaðar hækkanir á niðurstöðum lifrarprófa séu vegna svörunar af völdum AAV hjúps sem síðan veldur lifrarfrumrofi og bólgu.

Hafa skal eftirlit með ALAT/ASAT gildum og virkni storkupáttar IX eftir gjöf fidanacogene elaparvovec (sjá töflu 2). Ráðlagt er að fylgjast með gildum kreatín fosfókínasa til að meta hvort aðrar orsakir séu fyrir hækkun á gildi ALAT (þ.m.t. lyf eða efni sem hugsanlega geta haft eituráhrif á lifur, áfengisneysla eða mikil líkamleg áreynsla). Hefja skal meðferð með barksterum ef hækkun amínótransferasa kemur fram til að hafa stjórn á viðbrögðum í lifur og koma í veg fyrir eða draga úr hugsanlegri minnkun á tjáningu víxlgens (sjá töflu 3 og töflu 4).

Fyrstu sex mánuði eftir gjöf BEQVEZ er markmiðið með eftirliti með lifrarstarfsemi og storkupætti IX að greina hækkun gildi transamínasa sem getur verið vísbending um eða fylgt minni virkni storkupáttar IX og bent til þess að hefja þurfi meðferð með barksterum. Eftir fyrstu 6 mánuði eftir gjöf BEQVEZ er markmiðið með eftirliti með lifrarstarfsemi og storkupætti IX að meta heilbrigði lifrar og blæðingaráhættu.

Tafla 2. Ráðlagt eftirlit með lifrarstarfsemi (ALAT og ASAT) og virkni storkupáttar IX*

Tímasetning	Tíðni mælinga ^a
Vikur 1 til 12	Einu sinni eða tvisvar í viku
Vikur 13 til 18	Vikulega
Vikur 19 til 52 (lok árs 1)	Í viku 24, 32, 42 og 52
Ár 2 til loka árs 3 ^b	Ársfjórðungslega
Ár 4 til loka árs 6	Tvisvar á ári
Eftir ár 6	Árlega

** Ráðlagt er, þar sem því verður við komið, að nota sömu rannsóknarstofu við eftirlitið frá einum tíma til annars, einkum á tímabilinu þar sem tekin er ákvörðun um meðferð með barksterum, til að lágmarka áhrif breytileika á milli rannsóknarstofa.

^a Vikulegar mælingar eru ráðlagðar og eftir því sem klínískt tilefni er til, meðan skammtar barkstera eru minnkaðir smám saman. Einnig getur verið tilefni til að breyta tíðni mælinga eftir ástandi hvers sjúklings.

^b Hefst í viku 65

Breytileiki í prófum fyrir virkni storkupáttar IX

Að því er varðar eftirlit með virkni storkupáttar IX benda niðurstöður vettvangsrannsóknar til breytileika á milli rannsóknarstofa með mismunandi eins stigs prófefnum sem voru notuð í rannsókninni, með meiri breytileika við minni virkni storkupáttar IX (0,025 a.e./ml). Þessar niðurstöður styðja fyrri gögn sem sýndu fram á mun á virkni storkupáttar IX vegna erfðabreytta FIX-

R338L afbrigði víxlgensins í mismunandi eins stigs og litmyndandi prófunum, með stöðugt hærri virkni storkupáttar IX sem hefur komið fram í eins stigs prófunum byggðum á kísil.

Ráðlagt er, þar sem því verður við komið, að nota sömu rannsóknarstofu (litmyndandi eða eins stigs rannsóknir) við eftirlit með storkupætti IX frá einum tíma til annars, einkum á tímabilinu þar sem tekin er ákvörðun um meðferð með barksterum, til að lágmarka áhrif breytileika á milli rannsóknarstofa.

Byggt á rannsókn in vitro, hafði afbrigði víxlgen FIX-R338L próteins í plasmásýnum þátttakenda sem fengu fidanacogene elaparvovec ekki truflandi áhrif á greiningu á virkni FIX í FIX afurðum fengnum úr plasma sem voru raðbrigða eða raðbrigða með lengdan helmingunartíma og voru fest í plasmásýnin og metin með tveimur eins stigs (OS) prófunum (Actin FSL og SynthASil) og einnig með litmyndandi prófi með því að nota Rox FIX. Glykól-pegýleraðar raðbrigða FIX afurðir voru ekki metnar í rannsókninni. Lagt er til að ekki sé notað aPTT próf sem byggir á kísil við mælingu á FIX:C þegar eru til staðar (raðbrigða) FIX afurðir; vísað er í lyfjaupplýsingar viðkomandi lyfja fyrir leiðbeiningar um mælingar þegar notaðar eru (raðbrigða) FIX afurðir.

Meðferð með barksterum

Hefja skal meðferð með barksterum ef fram koma hækkun gildi amínótransferasa eða minnkuð virkni storkupáttar IX til að viðhalda tjáningu víxlgena í breyttum lifrarfrumum (sjá töflu 3 og töflu 4). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ávinning af því að hefja nýja meðferðarlotu með barksterum eftir fyrstu 6 mánuði af gjöf BEQVEZ.

Í töflu 3 eru ráðleggingar um smáminnkandi skammta barkstera til inntöku (eins og prednisón/prednisólón) sem er fyrsta val til að hamla gegn óeðlilegum rannsóknaniðurstöðum á lifrarprófi sem koma fram. Ráðlagt er að hafa hliðsjón af lyfjaupplýsingum barkstera vegna áhættuþátta og nauðsynlegra varúðarráðstafana. Þar sem engin önnur orsök liggur fyrir, er eindregið mælt með barksterameðferð við ferjumiðlaðri lifrabólgu ef einhver af eftirfarandi skilyrðum eru uppfyllt:

Hækkun gildi transamínasa (ALAT og ASAT)

- Transamínasagildi $2 \times \text{ULN}$ eða stök $\geq 1,5$ -föld hækkun frá því að síðasta gildi var fengið fyrir gjöf innrennslis (sjá kafla 4.2).
- Fleiri hækkunir í röð.

Minnkun virkni storkupáttar IX.

- Stök og marktæk lækun sem gæti orsakað blæðingarhættu, ótengd nýlegu innrennslis með storkupætti IX eða hemli á storkupátt IX.
- Fleiri lækunir í röð ef þær verða á fyrstu 120 dögum eftir innrennslis.

Tafla 3. Ráðlögð meðferðaráætlun með barksterum til inntöku

Tímaáætlun (meðferðaráætlun með barksterum til inntöku)	Prednisólón/prednisón (mg/dag)
Vika 1	~ 60 til 100 eftir líkamsþyngd
Vika 2	60*
Vika 3	40
Vika 4	30
Vika 5	30
Viðhaldsskammtur þar til ALAT/ASAT gildi fara aftur í upphafsgildi	20
Stigminnkun skammta eftir að upphafsgildi er náð	Minnkun um 5 mg/dag þar til 10 mg/dag er rán og minnkun síðan um 2,5 mg/viku til allt að 5 mg á dag.

* Ekki skal hefja stigminnkun prednisólón/prednisón skammta fyrr en gildi ALAT og/eða ASAT hafa lækkað í a.m.k. 2 rannsóknir í röð eða eru komin aftur í u.þ.b. upphafsgildi (fyrir lyfjagjöf) og minnkun á virkni storkupáttar IX hefur numið staðar.

Ef engin merki um bata á hækkuðu gildi transamínasa eða minnkaðri virkni storkupáttar IX eftir fyrstu vikuna koma fram við meðferð með barksterum til inntöku skal íhuga að nota samsetningu með metýlprednisólóni í bláæð og barksterum til inntöku og leita álits sérfræðings í lifrarsjúkdómum eftir þörfum (sjá töflu 4).

Tafla 4. Ráðlögð meðferðaráætlun fyrir samsetningu barkstera í bláæð og til inntöku

Tímaáætlun (meðferðaráætlun með barksterum)	Prednisólón/prednisón til inntöku (mg/dag)	Metýlprednisólón í bláæð (mg/dag)
Dagar 1* til 3	Á ekki við (liggur ekki fyrir)	1.000
Dagar 4 til 7	20	Liggur ekki fyrir
Vika 2	60	Liggur ekki fyrir
Vika 3	60	Liggur ekki fyrir
Vika 4	40	Liggur ekki fyrir
Vika 5	30	Liggur ekki fyrir
Vika 6	30	Liggur ekki fyrir
Vika 7	20	Liggur ekki fyrir
Vika 8	10	Liggur ekki fyrir
Vika 9	5	Liggur ekki fyrir

* Dagur 1 í aukningu meðferðar

Eftirlit með myndun hemla á virkni storkupáttar IX

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með mælanlega hemla á virkni storkupáttar IX sem fengu meðferð með fidanacogene elaparvovec. BEQVEZ er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum með sögu um hemla gegn storkupætti IX (sjá kafla 4.1).

Fylgjast skal með sjúklingum með viðeigandi klínísku eftirliti og rannsóknarstofuprófum vegna myndunar hemla á virkni storkupáttar IX eftir gjöf BEQVEZ. Nota skal próf sem nemur hemla á virkni storkupáttar IX ef ekki næst stjórn á bláðingu, eða við minnkaðri virkni storkupáttar IX í plasma.

Hætta á illkynja æxlum í tengslum við innskeytingu genaferju í DNA líkamsfrumna

Vegna fræðilegrar hættu á illkynja breytingum sem valda krabbameini vegna AAV miðlaðrar innskeytingar í DNA hýsilfrumna, skal hafa í huga að viðhafa reglulegt eftirlit í langtíma eftirfylgni (sjá kaflann Langtíma eftirfylgni).

Ráðlagt er að sjúklingar með áhættuþætti fyrir lifrarfrumukrabbameini (svo sem bandvefsmýndun í lifur, lifrabólga C eða B, fitulífur af öðrum orsökum en áfengisneyslu) gangist reglulega undir ómskoðun á lifur og að fylgst sé reglulega með hækkun á alfa-fetópróteini (AFP) árlega í a.m.k. 5 ár eftir gjöf BEQVEZ (sjá kafla 4.3).

Ef fram kemur illkynja sjúkdómur skal heilbrigðisstarfsmaður sem sér um meðferðina hafa samband við markaðsleyfishafa til að fá leiðbeiningar um sýnatöku hjá sjúklingi vegna hugsanlegrar skoðunar á innskeytingu genaferju og greiningar á innskeytingu.

Ráðstafanir vegna losunar víxlgena DNA

Upplýsa á karlkyns sjúklinga um nauðsyn þess að þeir eða kvenkyns makar þeirra sem geta orðið þungaðir noti getnaðarvarnir. BEQVEZ er ekki ráðlagt til notkunar hjá konum sem geta orðið þungaðar (sjá kafla 4.6).

BEQVEZ getur borist í aðra en sjúklinginn sem fær meðferðina í gegnum útskilnað og seytingu (sjá kafla 5.2). Tímabundin losun ferja við gjöf AAV genameðferða í bláæð verður fyrst og fremst í þvagi og að einhverju marki í munnvatni og slímhúð.

Til að lágmarka smit til annarra skal leiðbeininga sjúklingum um gott hreinlæti handa þegar þeir komast í beina snertingu við líkamsvessa sjúklings.

Þessum varúðarráðstöfunum skal fylgja í 6 mánuði eftir BEQVEZ innrennsli, sérstaklega þegar um er að ræða þungun eða ónæmisbrest hjá þeim sem eru nærri.

Hætta á segareki

Hætta á segamyndun getur verið aukin eftir meðferð hjá sjúklingum með dreyrasýki B sem fyrir eru með áhættuþætti fyrir segareki, svo sem sögu um hjarta- og æðasjúkdóma eða hjarta- og efnaskiptasjúkdóma, slagæðaherðingu, háþrýsting, sykursýki eða háan aldur.

Meta skal sjúklinga fyrir og eftir gjöf fidanacogene elaparvovec vegna áhættuþátta, vegna hættu á segareki og almennum áhættuþáttum á hjarta- og æðakerfið. Byggt á gildum fyrir virkni storkuþáttar IX sem næst skal ráðleggja sjúklingum í samræmi við ástand hvers sjúklings. Sjúklingar skulu leita læknaðstoðar tafarlaust ef þeir taka eftir teiknum eða einkennum sem geta bent til segareks.

Ónæmisbældir sjúklingar

Engir ónæmisbældir sjúklingar, þ.m.t. sjúklingar sem höfðu gengist undir ónæmisbælandi meðferð innan 30 daga fyrir innrennsli fidanacogene elaparvovec, tóku þátt í klínískum rannsóknum á fidanacogene elaparvovec.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins hjá þessum hópi sjúklinga. Notkun lyfsins handa ónæmisbældum sjúklingum ræðst af mati læknisins, að teknu tilliti til almenns heilsufars sjúklingsins og möguleika á notkun barkstera eftir meðferð með fidanacogene elaparvovec.

Notkun storkuþáttar IX þykkni eða blæðingarlyfja eftir meðferð með fidanacogene elaparvovec

Eftir gjöf fidanacogene elaparvovec:

- Nota má storkuþáttar IX þykkni/blæðingaryf við meðferð í skurðaðgerð og við ífarandi inn grip, skurðaðgerðir, áverka eða blæðingar, í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð við dreyrasýki og byggt á gildandi virkni storkuþáttar IX hjá sjúklingnum.
- Ef virkni storkuþáttar IX hjá sjúklingi er viðvarandi ≤ 2 a.e./dl og sjúklingur hefur fengið endurteknar sjálfvaktar blæðingar, eiga læknar að íhuga að nota storkuþáttar IX þykkni til að lágmarka slík tilvik, í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð við dreyrasýki. Meðhöndla á markliði í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð.

Sjá kafla 4.4 fyrir prófanir á rannsóknarstofu eftir BEQVEZ innrennsli við eftirlit á blæðingarhemjandi virkni sjúklings.

Endurtekin meðferð og áhrif á aðra meðferð sem byggir á AAV genaferju

Ekki er enn vitað hvort eða við hvaða aðstæður hægt er að endurtaka meðferð með fidanacogene elaparvovec eða í hve miklum mæli innlæg krossverkandi mótefni geta milliverkað við hjúp á öðrum AAV genaferjum sem notaðar eru við aðrar genameðferðir og hugsanlega haft áhrif á verkun meðferðar með þeim.

Blóð-, líffæra-, vefja- og frumugjafir

Sjúklingar sem fá meðferð með þessu lyfi mega ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu. Þessar upplýsingar eru gefnar á sjúklingakorti sem á að afhenda sjúklingi eftir meðferð.

Langtíma eftirfylgni

Gert er ráð fyrir að sjúklingar verði listaðir í skrá þar sem sjúklingum með dreyrasyki er fylgt eftir í 15 ár eftir innrennsli, til að skilja betur langtímaöryggi og verkun þessarar genameðferðar.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

BEQVEZ verður þynnt með lausnum sem innihalda natríum (sjá kafla 6.6) og það skal hafa í huga í tengslum við heildarmagn natríums sem sjúklingnum verður gefið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Lyf eða efni sem hafa eitúráhrif á lifur

Reynsla af notkun fidanacogene elaparvovec hjá sjúklingum sem nota lyf eða efni sem hafa eitúráhrif á lifur er takmörkuð. Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem geta haft eiturvekun á lifur, náttúrulyfja og áfengis handa sjúklingum sem fá meðferð með fidanacogene elaparvovec, þar sem það getur haft áhrif á verkun fidanacogene elaparvovec og hættan á alvarlegum viðbrögðum í lifur getur aukist eftir gjöf fidanacogene elaparvovec.

Áður en fidanacogene elaparvovec er gefið skal fara yfir þau lyf sem sjúklingurinn notar, til að ákvarða hvort breyta þurfi notkun þeirra til að koma í veg fyrir fyrirséðar milliverkanir. Fylgjast skal með þeim lyfjum sem sjúklingur notar samhliða eftir gjöf fidanacogene elaparvovec, einkum á fyrsta árinu, og meta þörf fyrir breytingar á lyfjum sem notuð eru samhliða, samkvæmt lifrarstarfsemi og áhættu fyrir sjúklinginn. Þegar byrjað er að taka nýtt lyf er ráðlagt að fylgjast náið með ALAT gildum og virkni storkupáttar IX (t.d. vikulega til á tveggja vikna fresti fyrsta mánuðinn), til að meta hugsanleg áhrif á hvort tveggja.

Milliverkanir við lyf sem geta minnkað eða aukið þéttni barkstera í plasma

Lyf sem geta minnkað eða aukið þéttni barkstera í plasma (t.d. lyf sem geta örvað eða hamlað virkni cýtókróm P450 3A4) geta dregið úr áhrifum meðferðar með barksterum eða aukið aukaverkanir af þeim (sjá kafla 4.4).

Bólusetningar

Fyrir innrennsli fidanacogene elaparvovec skal staðfesta að sjúklingur hafi fengið allar fyrirhugaðar bólusetningar. Nauðsynlegt getur verið að breyta bólusetningaráætlun sjúklings til að gera samhliða ónæmistemprandi meðferð mögulega. Ekki á að gefa sjúklingum lifandi bóluefni meðan þeir fá ónæmistemprandi meðferð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Engar sértækar dýrarannsóknir á frjósemi eða þroska fósturvísa/fósturs hafa verið gerðar til að rannsaka hvort notkun lyfsins handa konum sem geta orðið þungaðar eða á meðgöngu geti verið skaðleg fyrir nýfætt barn (fræðileg hætta á innskeytingu genaferjunnar inn í fósturfrumur með erfðaefnisflutningi frá móður til barns (vertical transmission)). Ennfremur eru engin tiltæk gögn sem styðja neina tiltekna lengd notkunar getnaðarvarna hjá konum sem geta orðið þungaðar. Því er notkun BEQVEZ ekki ráðlögð hjá konum sem geta orðið þungaðar.

Getnaðarvarnir eftir lyfjagjöf hjá körlum

Í 6 mánuði eftir gjöf fidanacogene elaparvovec verða sjúklingar sem geta eignast börn og kvenkyns makar þeirra sem geta orðið þungaðir að koma í veg fyrir eða fresta þungun með sæðishindrandi getnaðarvörnum og forðast snertingu við sæði. Karlar sem fá meðferð með fidanacogene elaparvovec mega ekki gefa sæði, til að lágmarka hugsanlega hættu á kímlínuerfðum frá föður (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Engin reynsla liggur fyrir af notkun lyfsins á meðgöngu. Ekki hafa verið gerðar dýrarannsóknir á áhrifum á æxlun. Notkun fidanacogene elaparvovec er ekki ráðlögð á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort fidanacogene elaparvovec skilist út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura/ungbörn. Ekki á að nota BEQVEZ meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif fidanacogene elaparvovec á frjósemi kvenna eða karla (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Innrennsli fidanacogene elaparvovec getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vegna hugsanlegra aukaverkana svo sem höfuðverkar og sundls, sem hafa komið fram skömmu eftir gjöf fidanacogene elaparvovec á að ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla þar til þeir hafa gengið úr skugga um að lyfið hafi ekki hamlandi áhrif á þá (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um eftir gjöf voru hækkuð gildi transamínasa (43,3%).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi fidanacogene elaparvovec var metið hjá 60 sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt (5×10^{11} ferjuerðamengi/kg) í 2 opnum klínískum rannsóknum. Aukaverkanirnar sem komu fram við notkun fidanacogene elaparvovec eru settar fram í töflu 5.

Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar eru samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki

hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð minnkandi alvarleika.

Tafla 5. Tafla yfir aukaverkanir fidanacogene elaparvovec

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Taugakerfi	Höfuðverkur Sundl	Algengar
Meltingarfæri	Kviðverkur** Ógleði	Algengar
Lifur og gall	Hækkuð gildi transamínasa*	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti Þróttleysi	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkuð gildi kreatíníns í blóði Hækkuð gildi laktat dehýdrógenasa í blóði	Algengar

* Meðal annars hækkuð gildi alanín-transamínasa (ALAT), hækkuð gildi aspartat-transamínasa (ASAT), hækkuð lifrarensím, óeðlileg lifrarstarfsemi, óeðlilegar rannsóknaniðurstöður á lifrarprófi, hækkuð gildi transamínasa.

** Meðal annars kviðverkur og uppmagálsverkur.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður á lifrarprófi

Fjörutíu og þrír af 60 sjúklingum (71,7%) voru með hækkuð gildi ALAT og 44 af þeim 60 (73,3%) sjúklingum voru með hækkuð gildi ASAT. Þrjátíu og sjö af 60 sjúklingum (61,7%) með hækkuð gildi ALAT voru einnig með hækkuð gildi ASAT. Miðgildi tíma fram að fyrstu hækkun ALAT gilda var 39 dagar (á bilinu 2 til 2.186 dagar) og miðgildi tíma þar til fyrsta hækkun ALAT gilda hafði gengið til baka var 13 dagar (á bilinu 4 til 1.373 dagar). Allar hækkunir ALAT gilda (52/52) hjá öllum þátttakendum (36/36) sem hófust innan 120 daga frá fidanacogene elaparvovec innrennsli gengu til baka. Þrjátíu og einn þátttakandi var með 58 tilvik hækkunar ALAT gilda eftir dag 120 og 83% tilvikanna höfðu gengið til baka þegar gagnasöfnun var hætt. Meðal þeirra sjúklinga þar sem hækkunir gengu ekki til baka voru eingöngu 3 sjúklingar með gildi yfir efri mörkum eðlilegra gilda.

Þrjátíu og einn af 60 sjúklingum (51,7%) fékk barkstera. Meðaltími þar til meðferð með barksterum hófst var 46 dagar. Meðaltímalengd barksterameðferðar var 112 dagar (bil: 41 til 276 dagar). Meðal þeirra sem fengu barkstera (n= 31) var enginn sjúklingur með 3. stigs hækkuð ALAT gildi eða gallrauðagildi, eins og fram kemur í töflu 6 hér fyrir neðan.

Tafla 6. Fjöldi (%) sjúklinga með hækkuð ALAT gildi eða gallrauðagildi og breytingar á stigi hækkunar frá því áður en barksterameðferð hófst og þar til eftir að barksterameðferð var hætt

	N = 31* n (%)		
≥ stig 3 hækkuð ALAT gildi fyrir barksterameðferð [^]	0 (0%)		
≥ stig 3 hækkuð ALAT gildi eftir að barksterameðferð var hætt ^{&}	0 (0%)		
≥ stig 3 hækkuð gallrauðagildi fyrir barksterameðferð [^]	0 (0%)		
≥ stig 3 hækkuð gallrauðagildi eftir að barksterameðferð var hætt ^{&}	0 (0%)		
	Eftir að barksterameðferð var hætt ^{&}		
Fyrir barksterameðferð [^]	Eðlileg	Stig 1	Stig 2
Hækkuð ALAT gildi			
Eðlileg	16 (51,6%)	4 (12,9%)	0
Stig 1	8 (25,8%)	2 (6,5%)	0
Stig 2	1 (3,2%)	0	0
Hækkuð gallrauðagildi			
Eðlileg	28 (90,3%)	3 (9,7%)	0
Stig 1	0	0	0

* Þátttakendur sem fengu barkstera.

[^] Síðustu ALAT og gallrauða ALAT niðurstöður á lífrarprófum áður en barksterameðferð hófst.

[&] Hæstu ALAT og gallrauða ALAT niðurstöður á lífrarprófum eftir að barksterameðferð var hætt.

CTCAE stig fyrir hækkun ALAT gilda: Stig 1: > ULN til $3,0 \times$ ULN ef upphafsgildi voru eðlileg; $1,5$ til $3,0 \times$ upphafsgildi ef upphafsgildi voru óeðlileg. Stig 2: > $3,0$ til $5,0 \times$ ULN ef upphafsgildi voru eðlileg; > $3,0$ til $5,0 \times$ upphafsgildi ef upphafsgildi voru óeðlileg. Stig 3: > $5,0$ til $20,0 \times$ ULN ef upphafsgildi voru eðlileg; > $5,0$ til $20,0 \times$ upphafsgildi ef upphafsgildi voru óeðlileg. Stig 4: > $20,0 \times$ ULN ef upphafsgildi voru eðlileg; > $20,0 \times$ upphafsgildi ef upphafsgildi voru óeðlileg.

CTCAE stig fyrir hækkun gallrauðagilda: Stig 1: > ULN til $1,5 \times$ ULN ef upphafsgildi voru eðlileg; $1,0$ til $1,5 \times$ upphafsgildi ef upphafsgildi voru óeðlileg. Stig 2: > $1,5$ til $3,0 \times$ ULN ef upphafsgildi voru eðlileg; > $1,5$ til $3,0 \times$ upphafsgildi ef upphafsgildi voru óeðlileg. Stig 3: > $3,0$ til $10,0 \times$ ULN ef upphafsgildi voru eðlileg; > $3,0$ til $10,0 \times$ upphafsgildi ef upphafsgildi voru óeðlileg. Stig 4: > $10,0 \times$ ULN ef upphafsgildi voru eðlileg; > $10,0 \times$ upphafsgildi ef upphafsgildi voru óeðlileg.

Ónæmismyndun

Gjöf fidanacogene elaparvovec getur valdið ónæmi sem kemur fram sem hlutleysandi mót efni gegn genaferjujúp, víxlgeni (veirumiðlaður storkupáttur IX) og sem frumusvörun gegn breyttum frumum sem framleiða storkupátt IX.

Enginn sjúklingur myndaði hemil á virkni storkupáttar IX meðan á klínískum rannsóknum með fidanacogene elaparvovec stóð. Sem stendur liggja engar upplýsingar fyrir um verkun fidanacogene elaparvovec þegar það er notað hjá sjúklingum með sögu um hemla á virkni storkupáttar IX.

Fram hefur komið viðvarandi hækkun hlutleysandi and-AAVRh74var mótefna eftir gjöf fidanacogene elaparvovec hjá öllum einstaklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum og undirgengust mat á hlutleysandi mótefnum. Í 3. stigs klínísku rannsókninni var meðalgildi títra hlutleysandi mótefna gegn AAVRh74var í viku 52 28.531,10 og hélst almennt hátt skv. mati í viku 156.

Sjúklingar sem fengu meðferð með fidanacogene elaparvovec voru prófaðir fyrir frumusvörun gegn safni genaferjujúps og heildarsafni storkupáttar IX með IFN- γ ELISpot prófi. Niðurstöður skv. ELISpot sýndu ekki leitni fyrir áætlaðri T-frumu svörun (byggt á jákvæðri ELISpot niðurstöðu) sem

fall af tíma á 1 árs tímabilinu eftir að innrennsli var hætt, hvorki í 3. stigs né í 1./2. stigs klínísku rannsóknunum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun fidanacogene elaparvovec úr klínískum rannsóknum. Mælt er með nánu klínísku eftirliti með rannsóknaniðurstöðum (þ.m.t. klínískri efnafræði og blóðhag) fyrir altækt ónæmissvar (sjá kafla 4.4). Mælt er með meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð, eftir því sem meðferðarlæknir metur þörf á, ef um ofskömmtnun er að ræða.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Storkupættir, ATC-flokkur: <liggur ekki fyrir>

Verkunarháttur

Fidanacogene elaparvovec er lyf til genameðferðar sem hannað er til að koma virku eintaki af mjög virku Padua-afbrigði af geni storkupáttar IX (FIX-R338L) inn í erfðabreyttar frumur til að ráða bót á eingena meginorsök dreyrasyki B.

Fidanacogene elaparvovec raðbrigða AAV genaferja sem getur ekki fjölgað sér og sem notar AAVRh74var hjúp til að mynda stöðugt erfðabreytt víxlgen fyrir manna storkupátt IX. AAVRh74var hjúpur getur breytt lifrarfrumum, þar sem nýmyndun storkupáttar IX fer eðlilega fram. Gen fyrir storkupátt IX sem er að finna í fidanacogene elaparvovec er hannað til að dvelja fyrst og fremst sem DNA utan litninga (episomal) í erfðabreyttum frumum og tjáning erfðabreyttu frumunnar verður fyrir tilstilli sértæks stýrisvæðis í lifur, sem veldur vefjasértækri, samfelldri og viðvarandi tjáningu storkupáttar IX próteins.

Meðferð með fidanacogene elaparvovec veldur mælanlegri, ferjumiðlaðri virkni storkupáttar IX.

Verkun og öryggi

Verkun fidanacogene elaparvovec var metin í opinni, fjölsetra, 3. stigs rannsókn (C0371002, N = 45). Í rannsóknina voru skráðir fullorðnir karlkyns sjúklingar á aldrinum 18 - 62 ára með miðlungssvæsna eða svæsna dreyrasyki B (virkni storkupáttar IX $\leq 2\%$) sem voru neikvæðir fyrir hlutleysandi mótefnum (nAb) gegn AAVRh74var og sem fengu einn innrennslisskammt í bláæð með fidanacogene elaparvovec sem nam 5×10^{11} vg/kg líkamsþyngdar. Hver og einn sjúklingur verður áfram í eftirfylgni eftir innrennsli í samtals 6 ár. Allir sjúklingar luku við undirbúningsrannsókn í a.m.k. 6 mánuði til að skrá upplýsingar um blæðingar og innrennsli í upphafi, þar sem sjúklingarnir fengu hefðbundna fyrirbyggjandi meðferð. Þessar upplýsingar voru notaðar fyrir samanburð á virkni fidanacogene elaparvovec eftir innrennsli.

Útilokaðir frá rannsókninni voru sjúklingar með virka lifrabólgu B eða C sýkingu, ALAT/ASAT/ALP gildi $> 2 \times \text{ULN}$, gallrauðagildi $> 1,5 \times \text{ULN}$, óstöðugan lifrar- eða gallsjúkdóm og umtalsverða bandvefsmýndun í lifur. Þrjátíu og þrír af 45 (73,3%) sjúklingum voru hvítir, 7 (15,6%) voru asískir, 1 (2,2%) var svartur eða af afrískum uppruna og 4 (8,9%) voru ótilgreindir.

Aðalendapunktur verkunar var árleg blæðingartíðni (ABR) fyrir heildarfjölda blæðinga (meðhöndlaðar og ekki meðhöndlaðar) frá viku 12 til mánaðar 15 samanborið við hefðbundna fyrirbyggjandi uppbótarmeðferð með storkupætti IX, þar sem borin var saman staðan fyrir og eftir innrennsli með fidanacogene elaparvovec.

Aukaendapunktur voru meðal annars árleg blæðingartíðni fyrir blæðingar sem voru meðhöndlaðar, árleg tíðni innrennslisgjafa (AIR) með utanaðkomandi storkupætti IX og árleg notkun FIX, allt frá viku 12 til mánaðar 15. Virkni storkupáttar IX af genaferjuuppruna er sýnd í allt að 36 mánuði.

Árleg blæðingartíðni og árleg notkun utanaðkomandi storkupáttar IX

ABR_{total} sem safnað var á undirbúningatímabilinu fyrir innrennslisgjöf með genaferju á meðan veitt var hefðbundin fyrirbyggjandi meðferð var 4,50 (95% CI: 1,84; 7,16) og ABR_{total} frá viku 12 til mánaðar 15 eftir innrennsli með fidanacogene elaparvovec var 1,44 (95% CI: 0,57; 2,31).

Fidanacogene elaparvovec olli tölfraðilega marktækri lækkun ABR_{total} (meðferðarmunur og 95% CI: -3,06 [-5,34; -0,78], tvíhliða p = 0,0084) samanborið við fyrirbyggjandi meðferð með storkupætti IX.

Sex af 45 (13,3%) sjúklingum byrjuðu aftur á fyrirbyggjandi meðferð með storkupætti IX eftir innrennsli með fidanacogene elaparvovec (aðalástæða: 5 vegna lágra gilda FIX:C og 1 vegna blæðingartíðni) þar sem tími þar til hún var hafin á ný var frá 5,1 mánuðum til 20,5 mánuðir.

Niðurstöður verkunar fidanacogene elaparvovec með tilliti til ABR_{total}, ABR_{treat}, ABR_{total} af sértækum gerðum (sjálfvaktar, í lið, í marklið), árleg tíðni innrennslisgjafar (AIR) og árleg notkun FIX eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7. Rannsókn C0371002: árleg blæðingartíðni, árlegt innrennsli með storkupætti og árleg notkun storkupáttar IX

	Fyrirbyggjandi meðferð með storkupætti (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR_{total}		
Mat byggt á líkani (95% CI)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Meðferðarmunur (95% CI)		-3,06 (-5,34; -0,78)
p-gildi fyrir meðferðarmun		0,0084
Prósentulækkun (95% CI)		68,0% (44,3%; 81,7%)
fjöldi (%) sjúklinga með engar blæðingar	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{treat}		
Mat byggt á líkani (95% CI)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Meðferðarmunur (95% CI)		-2,61 (-4,27; -0,96)
p-gildi fyrir meðferðarmun		0,0020
Prósentulækkun (95% CI)		78,2% (51,6%; 90,1%)
fjöldi (%) sjúklinga með engar blæðingar	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{total} fyrir sjálfvaktar blæðingar		
Mat byggt á líkani (95% CI)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
p-gildi fyrir meðferðarmun		0,0191
Prósentulækkun (95% CI)		78,9% (56,0%; 89,9%)
fjöldi (%) sjúklinga með engar blæðingar	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{total} fyrir liðblæðingar		
Mat byggt á líkani (95% CI)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
p-gildi fyrir meðferðarmun		0,0100
Prósentulækkun (95% CI)		77,2% (57,4%; 87,8%)
fjöldi (%) sjúklinga með engar blæðingar	20 (44,4)	31 (68,9)

	Fyrirbyggjandi meðferð með storkupætti (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR_{total} fyrir blæðingar i marklið		
Mat byggt á líkani (95% CI)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
p-gildi fyrir meðferðarmun		0,0372
Prósentulækkun (95% CI)		84,8% (68,8%; 92,6%)
fjöldi (%) sjúklinga með engar blæðingar	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Meðaltal (SD)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Miðgildi (1. ársfj.; 3. ársfj.)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Prósentulækkun		92,3%
fjöldi (%) sjúklinga án innrennsli	0	29 (64,4)
Árleg notkun storkupáttar IX (a.e./kg)		
Meðaltal (SD)	3.168,56 (1.635,545)	239,39 (539,617)
Miðgildi (1. ársfj.; 3. ársfj.)	2.350,07 (2.010,78; 4.353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Prósentulækkun		92,4%

* Blæðingartilvik sem komu fram eftir að fyrirbyggjandi meðferð var hafin á ný voru talin með í greiningunni frá viku 12 til mánaðar 15.

Greiningartímabil er frá viku 12 til mánaðar 15 eftir BEQVEZ innrennsli. Enginn sjúklingur hætti þátttöku í rannsókninni fyrir mánuð 15.

Mat á ABR byggt á líkani og tvíhliða p-gildi fyrir meðferðarmun úr línulegu, alhæfðu líkani fyrir endurteknar mælingar (GLM) með neikvæða tvíkostadreifingu og kennistengingu (identity link function).

Prósentulækkun ABR úr endurteknum GLM mælingum með neikvæða tvíkostadreifingu og log tengifalli (log link function).

ABR_{total} = árleg blæðingartíðni fyrir allar blæðingar (meðhöndlaðar með storkupætti IX og ómeðhöndlaðar, fyrir utan blæðingar í aðgerð).

ABR_{total} = árleg blæðingartíðni fyrir meðhöndlaðar blæðingar (meðhöndlaðar með storkupætti IX, fyrir utan blæðingar í aðgerð). CI = öryggisbil.

AIR = árleg blæðingartíðni (af hvaða orsök sem er, þ.m.t. innrennsli við skurðaðgerð).

Virgni storkupáttar IX

Frá viku 12 og áfram var þéttni storkupáttar IX stöðug. Virgni storkupáttar IX með tímanum samkvæmt prófun kemur fram í töflu 8.

Tafla 8. Rannsókn C0371002: virgni storkupáttar IX til lengri tíma

				Breyting frá upphafi ^s		
Heimsókn	n	Meðalgildi (SD)	Miðgildi (lág., há.)	LS meðaltal (SE) [^]	95% CI [^]	Einhliða p-gildi [^]
Eins stigs próf (SynthASil prófefni)*						
Vika 12	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
Mánuður 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
Mánuður 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
Mánuður 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
Mánuður 36	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001

Eins stigs próf (Actin-FSL prófefni)						
Vika 12	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
Mánuður 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
Mánuður 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
Mánuður 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
Mánuður 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001
Litmyndandi próf						
Vika 12	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
Mánuður 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
Mánuður 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001
Mánuður 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
Mánuður 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Öll sýni sem voru tekin innan 7 daga (14 daga ef notað var efni með lengdan helmingunartíma) frá utanaðkomandi FIX uppþótarmeðferð voru ekki tæk í rannsókninni.

Ef sjúklingur dró samþykki sitt til baka, hætti þátttöku í rannsókninni snemma eða byrjaði aftur á fyrirbyggjandi FIX meðferð, var mat við heimsóknir eftir það ætluð sem 1,9% byggt á alvarleika sjúkdóms þeirra í upphafi (0,9% ef hann var alvarlegur og 1,9% ef hann var miðlungs alvarlegur).

* Eins stigs próf með kísil

^s FIX:C í upphafi var ætlað byggt á tilkynntu alvarleikastigi sjúkdóms í upphafi. Ef þátttakandi var með alvarlegan sjúkdóm (FIX:C < 1%) var FIX:C í upphafi ætlað sem 0,9%. Ef þátttakandi var með miðlungs alvarlegan sjúkdóm (FIX:C 1 til ≤ 2%) var FIX:C í upphafi ætlað sem 1,9%.

[^] Meðaltal minnstu fervika (LS), staðalfrávik (SE), 95% CI og einhliða p-gildi voru úr greiningu með blönduðu líkani endurtekinna mælinga (MMRM) þar sem þátttakendur voru slembivalspátturinn og rannsóknarheimsókn var fastur þáttur. Rannsóknarheimsóknir $n \geq 10$ voru teknar með í líkanið.

Hlutföll þátttakenda í rannsókn C0371002 sem náðu sértækum virkniþröskuldum storkupáttar IX frá einum tíma til annars skv. prófunu eru sýnd í töflu 9.

Í mánuði 15 voru 85% sjúklinga (33 af 39) á eða yfir bilinu væg virkni (FIX virkni $\geq 5\%$) byggt á eins stigs SynthASil prófi og 67% og 71% byggt á eins stigs Actin-FSL prófi og litmyndandi prófi, talið upp í sömu röð. Í mánuði 24 voru 82% sjúklinga (32 af 39) á eða yfir bilinu væg virkni (FIX virkni $\geq 5\%$) byggt á eins stigs SynthASil prófi og 71% og 69% byggt á eins stigs Actin-FSL prófi og litmyndunarprófi, talið upp í sömu röð.

Tafla 9. Þátttakendur sem náðu virknistigi storkupáttar IX í rannsókn C0371002 frá einum tíma til annars

		BEQVEZ (N=45)		
Heimsókn	FIX:C	Eins stigs próf (SynthASil prófefni)* n (%)	Eins stigspróf (Actin-FSL prófefni) n (%)	Litmyndandi próf n (%)
Vika 12	Samtals	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
Mánuður 6	Samtals	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
Mánuður 15	Samtals	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
Mánuður 24	Samtals	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
Mánuður 36	Samtals	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

Öll sýni sem voru tekin innan 7 daga (14 daga ef notað var efni með lengdan helmingunartíma) frá utanaðkomandi FIX uppbótarmeðferð voru ekki tæk í rannsókninni.

Ef sjúklingur dró samþykki sitt til baka, hætti þátttöku í rannsókninni snemma eða byrjaði aftur á fyrirbyggjandi FIX meðferð, var mat við heimsóknir eftir það byggt á alvarleika sjúkdóms þeirra í upphafi (0,9% ef hann var alvarlegur og 1,9% ef hann var miðlungs alvarlegur).

* Eins stigs próf með kísil

Langtímaáhrif

Í rannsókn C0371002, hélst verkun stöðug á ári 2 til árs 4 eftir fidanacogene elaparvovec innrennsli (tafla 10).

Tafla 10. Samantekt ABR_{total}, árleg tíðni innrennslisgjafar (AIR) og árleg notkun á storkupætti IX til lengri tíma*

	Ár 2 (mánuður 15 til mánuður 24) (N = 44)	Ár 3 (mánuður 24 til mánuður 36) (N = 40)	Ár 4 (mánuður 36 til mánuður 48) (N = 15)	Meðaleftirfylgni [#] (N = 45)
ABR_{total}				
Fjöldi (%) sjúklinga með engar blæðingar	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Meðaltal (SD)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Miðgildi (lág., há.)	0,00 (0,0; 5,6)	0,00 (0,0; 8,2)	0,00 (0,0; 2,6)	0,00 (0,0; 9,9)
AIR				
Fjöldi (%) sjúklinga með ekkert innrennslis	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Meðaltal (SD)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Miðgildi (lág., há.)	0,00 (0,0; 92,4)	0,00 (0,0; 81,2)	0,00 (0,0; 18,3)	0,00 (0,0; 53,3)
Árleg notkun FIX (a.e./kg)				
Meðaltal (SD)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Miðgildi (lág., há.)	0,00 (0,0; 4402,7)	0,00 (0,0; 2752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2.304,8)
Fjöldi sjúklinga sem hófu aftur fyrirbyggjandi FI X meðferð (n)	1	0	0	6 ^s

* Eftirfylgnitími sjúklinga var mislangur eftir innrennslis fídanacogene elaparvovec og tíðni blæðinga og innrennslis voru á ársgrundvelli fyrir hvert tímabil.

Frá viku 12 til 30. ágúst 2023

^s Fimm (5) þátttakendur byrjuðu aftur fyrirbyggjandi FIX meðferð á tímabilinu frá mánuði 5 til mánaðar 15. Ef fyrirbyggjandi FIX meðferðaráætlun var hafin á ný var tímabilið eftir að hún hófst á ný útilokað í útreikningi á ABR endapunkti en haft með í útreikningi á AIR.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á BEQVEZ hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á meðfæddum skorti á storkupætti IX (dreyrasyki B). Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Þétni DNA úr genaferju fídanacogene elaparvovec var mælt og magngreint í blóði og ýmsu útskilnaðarefni með magngreiningar PCR-greiningu (qPCR). Þetta próf er næmt og sértækt fyrir fídanacogene elaparvovec DNA genaferju en gat einnig greint brot úr DNA.

Klínísk lyfjahlvörf og útskilnaður (shedding)

Útskilnaður genaferjunnar eftir innrennsli fidanacogene elaparvovec var metinn hjá 60 sjúklingum á mismunandi tímapunktum í klínískum rannsóknum (C0371005/C0371003 og C0371002). DNA genaferja skildist út í einstofna frumum í útæðablóði (PBMC), munnvatni, þvagi, sæði og sermi/plasma. Almenn kom hámarksþéttni DNA úr genaferjunni fram innan fyrstu tveggja vikna eftir innrennsli. Hæsta hámarksþéttni DNA úr genaferjunni fannst í sermi/plasma samanborið við aðra vökvafasa (munvatn, þvag, sæði). Í plasma (eingöngu mælt í rannsókn C0371002) sást meðalþéttni DNA úr genaferjunni sem nam $2,008 \times 10^9$ vg/ml. Meðalþéttni DNA úr genaferjunni í hvaða útskilnaðarfasa sem er var $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Full úthreinsun DNA úr genaferju var skilgreind sem 3 neikvæðar niðurstöður í röð (þ.e. undir magngreiningarmörkum (BQL)). Fullur útskilnaður DNA úr genaferju var í sermi, plasma, munnvatni og sæði með meðaltíma 1-4 mánuðir eftir innrennsli og hægasti útskilnaður var í einstofna frumum í útæðablóði (PBMC) með fullan útskilnað innan að meðaltali 12 mánaða. Í þvagi var hámarksþéttni DNA úr genaferjunni mjög lág samanborið við í plasma og lækkaði í fullan útskilnað innan að meðaltali 4 vikna eftir innrennsli. Í öllum rannsóknunum var hámarkstími sem sást fyrir fullan útskilnað DNA ferjunnar í munnvatni, þvagi og sæði 105 dagar, 87 dagar og 154 dagar, talið upp í sömu röð.

Til þess að skilgreina enn frekar fasa útskilnaðar voru sýni munnvatns, sæðis og þvags úr undirhópi 17 sjúklinga í rannsókn C0371002 prófuð með meðferð með kjarnsýrukljóf (nuclease treatment (MNase)) áður en DNA var tekið. Meðferð með kjarnsýrukljóf meltir frjálst DNA úr genaferjunni þannig að það er ekki hægt að magngreina það, sem tryggir að magngreint efni er eingöngu að finna í hjúpuðu veiru DNA. Eftir meðferð með kjarnsýrukljóf og síðari útdrátt DNA var magn fidanacogene elaparvovec mælt með qPCR-greiningu. Í munnvatni var meðalþéttni svipuð í allt að 2 vikur hjá undirhópnum sem fékk MNase meðferð og undirhópnum sem fékk ekki MNase meðferð, meðan allir þátttakendur voru með þéttni undir magngreiningarmörkum í viku 9. Í sæði var meðalþéttni u.þ.b. 33% lægri hjá undirhópnum sem fékk MNase meðferð þar til í viku 3 og undir magngreiningarmörkum hjá öllum þátttakendum í viku 11. Í þvagi var meðalþéttni u.þ.b. 30% lægri hjá undirhópnum sem fékk MNase meðferð þar til 72 klst. eftir innrennsli og var undir magngreiningarmörkum hjá öllum þátttakendum í viku 2.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almenn eiturverkun

Engin skaðleg áhrif sáust í 90-daga rannsókn á almennum eiturverkunum eftir einn skammt í bláæð hjá cynomolgus öpum við skammta allt að 5×10^{12} vg/kg (10-faldur ráðlagður skammtur handa mönnum). Í rannsókn á lífdreifingu hjá öpum var 22 vefjum safnað 30 og 92 dögum eftir meðferð. Mesta þéttni DNA genaferju fannst í lifur í þéttni sem var u.þ.b. 20-falt hærri en í milta, sem er líffærið með næstmestu þéttni DNA erfðaefnis. Mjög lítil lífdreifing var í eistum.

Eiturverkanir á erfðaeftni

Í 2-ára rannsókn á innskeytingu hjá cynomolgus öpum sem fengu 5×10^{12} vg/kg (10-faldan ráðlagðan skammt handa mönnum) voru engar vísbendingar um að innskeyting DNA genaferju í DNA hýsilfrumu valdi breytingum á lifrarstarfsemi, ofvexti lifrarfrumna eða krabbameini í allt að 2 ár. Innskeytingarmyndin var talin góðkynja þar sem innskeytingarnar voru almennt handahófskenndar og með lága tíðni sem var fyrir neðan birt mat á tíðni sjálfsprottinna stökkbreytinga í lifur og vegna þess að enginn marktækur klónvöxtur var til staðar. Forklínískar öryggisupplýsingar umfram 2 ár liggja ekki fyrir.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar. Niðurstöður greiningar á innskeytingu sem gerðar voru á cynomolgus öpum og hundum með dreyrasýki B benda til þess að hún sé góðkynja og engin merki um klónvöxt. Engin merki voru um ofvöxt lifrarfrumna í öpum við krufningu eftir 92 daga eða 2 ár, né heldur í músunum í 1 árs rannsókninni.

Eiturverkun á æxlun og þroska

Engar sértækar rannsóknir á hugsanlegum eituráhrifum fidanacogene elaparvovec á æxlun og þroska, þ.m.t. mat á áhrifum á fósturvísu og fóstur og frjósemi, hafa farið fram, þar sem karlar eru meirihluti þess sjúklingaþýðis sem meðferð með fidanacogene elaparvovec er ætluð fyrir. Hætta á kímlínuerfðum (germline transmission) hefur verið metin hjá karlkyns rottum og genaferjur greindust ekki lengur í sæði 5 mánuðum eftir gjöf skammts.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumtvívetnisfosfat einhýdrat (E339)
Tvívetnisnatríumfosfat heptahýdrat (E339)
Natríumklóríð
Poloxamer 188
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofin frosin hettuglös

3 ár

Órofin þídd hettuglös

Það tekur frosin hettuglös 1 innri öskjunni allt að 1 klst. að þiðna við stofuhita (allt að 30 °C). Heildartíminn við stofuhita á milli þess að hettuglösinn eru tekin úr frystigeymslu og þar til hafist er handa við undirbúning skammts skal ekki vera meiri en 3 klst.

Eftir að lyfið hefur þiðnað á ekki að frysta það aftur og það má geyma í kæli við 2 °C til 8 °C í innri öskjunni í 24 klst.

Þynnt innrennslislausn

Eftir þynningu í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, með 0,25% sernisalbúmini manna (HSA), hefur efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki meðan á notkun stendur verið staðfestur í 24 klukkustundir við 2 °C til 30 °C. Gjölf fidanacogene elaparvovec skammts skal vera lokið innan 24 klst. frá undirbúningur skammts.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við -90°C til -60°C og flytjið við -100°C til -60°C . Upprunalegar umbúðir sem teknar hafa verið úr frystigeymslu (-90°C til -60°C) má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í allt að 5 mínútur til flutninga á milli staða þar sem hitastig er ofurlágt.

Geymið upprétt í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þíðingu og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins, lyfjagjafar eða ísetningar þess

BEQVEZ er fáanlegt í 2 ml hettuglasi úr hringtengdri ólefin samfjölliðu með elastómer tappa og smelliloki úr plasti. Hvert hettuglas inniheldur nægilegt rúmmál til að tryggja 1 ml af útdraganlegu rúmmáli.

Heildarfjöldi hettuglása í hverri lokapakkningu samsvarar skammtaþörfum hvers sjúklings fyrir sig, allt eftir líkamsþyngd hans og raunverulegum styrk og kemur fram á pakkingunni og á upplýsingablaði lotu (Lot Information Sheet, LIS). Tilbúin pakkingin samanstendur af hettuglösum, sem eru í innri öskjunni, og færð í ytri öskjuna (sérpakking fyrir hvern sjúkling).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Flytja verður BEQVEZ innan aðstöðunnar í lokuðum, óbrjótanlegum og þéttum ílátum.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Viðhafa skal smitgát við meðhöndlun BEQVEZ.

Nota á hlífðarbúnað (þ.m.t. hanska, öryggisgleraugu, hlífðarfatnað og ermar) meðan BEQVEZ er meðhöndlað og gefið.

Þíðing

- Geymið í upprunalegum umbúðum til að forðast beint sólarljós og útsetningu fyrir útfjólubláu ljósi
- Geymið BEQVEZ í uppréttri stöðu í upprunalegum umbúðum.
- Takið innri öskjuna úr ytri öskjunni.
- Þíðið BEQVEZ hettuglösinn í uppréttri stöðu í innri öskjunni í 1 klst. við stofuhita (15°C til 30°C).
- Það má hringsnúa hettuglösunum varlega en ekki hrista þau eða hvolfva þeim.
- Heildartíminn við stofuhita á milli þess að hettuglösinn eru tekin úr frystigeymslu og þar til hafist er handa við undirbúning skammts skal ekki vera meiri en 3 klst.
- Skoðið hettuglösinn í leit að ögnum og litabreytingum fyrir notkun. Gætið þess að ekki séu sjáanlegir ískristallar í lausninni. Ekki má nota hettuglös sem innihalda sjáanlegar agnir. Þídd lausn í hettuglasinu á að vera tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða fólbrún lausn.
- Ekki má frysta hettuglösinn aftur.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

Lyfið er undirbúið fyrir innrennsli í bláæð með því að þynna það í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, með 0,25% sermisalbúminu manna (HSA).

Undirbúningar þynnisláusnar (natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, með 0,25% HSA)

- HSA sem er notað við undirbúning þessa lyfs verður að vera tiltækt á markaði. Ráðlagt er að nota HSA annað hvort 20% w/v eða 25% w/v.
- Reiknið rúmmál HSA sem þarf til að ná lokastyrknum 0,25% w/v HSA í 200 ml lokarúmmáli innrennslis.
- Reiknið rúmmál lyfs sem þarf fyrir meðferð hvers sjúklings.
 - Sjá upplýsingar á meðfylgjandi upplýsingablaði lotu (LIS) varðandi styrk ferjuefðamengis í hverju hettuglasi og um skref við útreikning lyfsins.
 - Athugið: Styrkur ferjuefðamengis sem kemur fram á upplýsingablaði lotu (LIS) er raunverulegur styrkur í hverju hettuglasi sem á að nota við útreikninga til að undirbúa skammta.
- Reiknið rúmmál natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfs, lausnar, sem þarf til að fá lokarúmmál innrennslis sem nemur 200 ml þegar því hefur verið blandað saman við lyfið og HSA.
- Blandið saman reiknuðu rúmmáli HSA og reiknuðu rúmmáli natríumklóríð 9 mg/l (0,9%) stungulyfs, lausnar, í viðeigandi ílát fyrir innrennsli í bláæð.
- Blandið þynnisláusninni varlega saman. Má ekki hrista. Setjið þynnisláusnina í innrennslisílatinu í hitakassa við stofuhita (15 °C til 30 °C) í að minnsta kosti 10 mínútur áður en BEQVEZ er bætt út í.

Undirbúningur innrennslislausnar

- Skoðið þídda lyfið í leit að ögnum og litabreytingum áður en það er gefið. Ekki má nota hettuglös sem innihalda sjáanlegar agnir.
- Hvert hettuglas er einnota.
- Dragið út reiknað rúmmál af BEQVEZ úr hettuglösunum með smitgát og við sæfðar aðstæður.
- Blandið útdregnu rúmmáli BEQVEZ saman við þynnisláusnina (0,9% natríumklóríð með 0,25% HSA) til að fá heildarrúmmál innrennslis sem nemur 200 ml.
- Blandið innrennslislausninni varlega saman. Má ekki hrista.
- Innrennslislausnin skal ná samfelldum stofuhita áður en hún er gefin sjúklingi.

Gjöf innrennslislausnar

- Til notkunar í bláæð.
- Má hvorki gefa sem hraða inndælingu eða með stökum skammti í bláæð.

- Nota má 0,2 µm innbyggða slöngusíu við lyfjagjöfina.
- Innrennslislausnina á að gefa sjúklingi á u.þ.b. 60 mínútur.
- Ef innrennslisviðbrögð koma fram á meðan lyfið er gefið á að hægja á innrennslinu eða stöðva það (sjá kafla 4.4).

Ráðstafanir sem þarf að gera ef útsetning verður fyrir slysi

Forðast verður útsetningu fyrir BEQVEZ fyrir slysi. Ef húð verður fyrir útsetningu fyrir slysi, verður að hreinsa húðsvæðið vandlega með sæpu og vatni í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar. Ef augu verða fyrir útsetningu fyrir slysi, verður að skola augnsvæðið vandlega með vatni í að minnsta kosti 15 mínútur.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Ónotuðu lyfi og öllu efni sem hefur verið í snertingu við BEQVEZ (t.d. hettuglós, allur stungulyfsbúnaður, m.a. nálar og lyfjaleifar) verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um förgun lyfjaúrgangs.

Þurrka verður upp BEQVEZ leka með gleypinni grisju og sótthreinsa verður lekasvæðið með klórlausn og síðan með sprittþurrkum. Allt sem notað er við hreinsunina verður að setja í tvo poka og farga í samræmi við gildandi reglur um förgun lyfjaúrgangs.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1838/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. júlí 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ABYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en BEQVEZ er markaðssett í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafi að ná samkomulagi við þar til bært yfirvald um innihald og snið fræðsluáætlunar, meðal annars miðla, fyrirkomulag dreifingar og aðra þætti áætlunarinnar.

Fræðsluefninu er ætlað að veita upplýsingar um örugga notkun BEQVEZ og upplýsa um mikilvæga áhættuþætti í tengslum við BEQVEZ.

Markaðsleyfishafi skal tryggja í hverju aðildarríki þar sem BEQVEZ er markaðssett að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að ávísi, noti eða hafi umsjón með gjöf BEQVEZ hafi aðgang að/fái afhent eftirfarandi fræðsluefni. Þessar upplýsingar verða þýddar á tungumál hvers lands til að tryggja réttan skilning lækna og sjúklinga á þeim mótvægisáðgerðum sem lagðar eru til:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingaefni fyrir sjúkling

Fræðsluefni fyrir lækna inniheldur:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling
- Sjúklingakort

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk:

- Velja skal sjúklinga í meðferð með BEQVEZ byggt á skorti á mótefnum sem fyrir eru gegn AAVRh74var með því að nota gildað próf og miðað við heilbrigði lifrar byggt á rannsóknar- og myndgreiningargögnum.
- Að upplýsa sjúklinginn um mikilvæga og þekkta áhættu varðandi eitúráhrif á lifur og hugsanlega mikilvæga áhættu varðandi myndun mótefna gegn storkuþætti IX, segareks, illkynja sjúkdóma sem tengjast innskeytingu genaferju í DNA líkamsfrumna, flutning erfðaefnis á milli einstaklinga (lárétt dreifing) og kímlínuerfða, og að ekki liggi fyrir upplýsingar um langtímaöryggi auk upplýsinga um hvernig megi lágmarka þessa áhættu.
- Áður en ákvörðun um meðferð er tekin skal heilbrigðisstarfsmaðurinn ræða við sjúklinginn um áhættu, ávinning og óvissu sem fylgja meðferð með BEQVEZ þegar BEQVEZ er kynnt sem meðferðarúrræði, þ.m.t.:
 - Að engir forspárþættir eru þekktilir fyrir því að sjúklingur svari ekki meðferð eða svari henni lítið. Sjúklingar sem svara ekki meðferð eru samt sem áður útsettir fyrir langtímaáhrifum.
 - Að ekki sé hægt að segja fyrir um langtímaáhrif af meðferðinni.
 - Að engar áætlanir séu um að sjúklingum verði gefið lyfið aftur svari þeir ekki meðferðinni eða séu hættir að svara meðferðinni.
 - Að minna sjúklinga á mikilvægi þess að verða skráðir í sjúklingaskrá fyrir eftirlit með langtímaáhrifum af meðferðinni.
 - Að notkun BEQVEZ muni í sumum tilvikum kalla á gjöf barkstera til að meðhöndla lifrarskemmdir sem lyfið getur valdið. Þetta krefst fullnægjandi eftirlits með

lifrarstarfsemi sjúklinga og að notkun annarra lyfja samhliða, náttúrulyfja og/eða áfengis sé vel ígrunduð til að lágmarka hættu á eitúráhrifum á lifur og hugsanlega minnkaðri verkun af BEQVEZ.

- Að reglulega skuli prófa fyrir myndun hemla á virkni storkuþáttar IX hjá sjúklingum eftir meðferð með BEQVEZ.
- Að heilbrigðisstarfsmaður skuli afhenda sjúklingi leiðbeiningar fyrir sjúklinga og sjúklingakort.

Upplýsingaefni fyrir sjúkling inniheldur:

- Fylgiseðilinn
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling
- Sjúklingakort

Leiðbeiningar fyrir sjúkling:

- Mikilvægi þess að skilja til fulls ávinning og áhættu við meðferð með BEQVEZ, hvað er vitað og hvað er ekki vitað um langtímaáhrif, bæði varðandi öryggi og verkun.
- Þess vegna mun læknirinn ræða um eftirtalið við sjúklinginn áður en ákvörðun um að hefja meðferð er tekin:
 - Að notkun BEQVEZ muni í sumum tilvikum kalla á samhliða meðferð með barksterum til að bregðast við lifrarskemmdum sem lyfið getur valdið og að læknirinn muni tryggja að sjúklingar séu tiltækir í reglulega blóðsýnatöku til að fylgjast með svörum við meðferðinni með BEQVEZ og meta ástand lifrarinnar. Sjúklingar þurfa að upplýsa heilbrigðisstarfsmanninn um notkun barkstera eða annarra ónæmisbælandi lyfja. Ef sjúklingur getur ekki tekið barkstera gæti læknirinn ráðlagt önnur lyf til að bregðast við lifrarkvillum.
 - Að ekki hafi allir sjúklingar gagn af meðferð með BEQVEZ og að ástæður þess séu ekki kunnar. Sjúklingar sem svara ekki meðferð eru samt sem áður útsettir fyrir langtímaáhættu tengd BEQVEZ.
 - Upplýsingar um hvernig sé hægt að greina mikilvæga hugsanlega hættu á myndun hemla gegn storkuþætti IX, segareki, hættu á illkynja sjúkdómum sem tengjast innskeytingu genamengis í DNA líkamsfrumna, flutning erfðaefnis á milli einstakling (lárétt dreifing) og kímlínuerfða og lágmarka hana með reglulegu eftirliti samkvæmt ráðleggingum læknisins.
 - Sjúklingur skal leita lækniáðstoðar tafarlaust ef fram koma einkenni sem geta bent til segareks.
 - Karlkyns sjúklingar eða kvenkyns makar þeirra verða að nota sæðishindrandi getnaðarvarnir (barrier contraception) í eitt ár eftir gjöf BEQVEZ.
 - Að BEQVEZ byggist á veirugenaferju og getur tengst aukinni hættu á illkynja æxlum. Reglulegt eftirlit með lifrarstarfsemi er nauðsynlegt í a.m.k. 5 ár eftir meðferð með BEQVEZ hjá sjúklingum sem fyrir eru með áhættuþætti fyrir lifrarfrumukrabbameini.
 - Sjúklingar mega ekki gefa blóð, sæði, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

- Að sjúklingar séu ávallt með sjúklingakortið á sér og sýni það læknum eða hjúkrunarfræðingum í hvert skipti sem þeir leita sér lækninga.
- Mikilvægi þess að taka þátt í sjúklingaskrá með langtímaeftirliti í 15 ár.

Sjúklingakort:

- Markmiðið með kortinu er að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn um að sjúklingurinn hafi fengið meðferð með BEQVEZ við dreyrasyki B.
- Sjúklingurinn skal sýna lækni eða hjúkrunarfræðingi kortið í hvert skipti sem hann leitar til læknis.
- Sjúklingur skal leita lækni- eða hjúkrunarfræðingi kortið í hvert skipti sem hann leitar til læknis.
- Sjúklingur skal láta taka blóðsýni og framkvæma rannsóknir reglulega samkvæmt fyrirmælum læknisins.
- Kortið á að vara heilbrigðisstarfsmenn við því að sjúklingurinn gæti gengist undir meðferð með barksterum til að lágmarka hættu á eitursýkingum af BEQVEZ á lifur.
- Sjúklingur má ekki gefa blóð, sæði, líffæri, vefi og frumur til ígræðslu.
- Karlkyns sjúklingar skulu tryggja að þeir noti sæðishindrandi getnaðarvörn í 6 mánuði eftir að hafa fengið BEQVEZ.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að skilgreina frekar langtíma verkun og öryggi BEQVEZ hjá fullorðnum með svæsna og miðlungssvæsna dreyrasyki B (meðfæddan skort á storkubætti IX) sem ekki hafa sögu um mótefni gegn storkubætti IX og engin mælanleg mótefni gegn afbrigði AAV genaferju af sermisgerð Rh74, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram lokaniðurstöður rannsóknar C0371007 sem byggist á sjúklingaskrá, samkvæmt samþykktari rannsóknaráætlun.	31. desember 2045
Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að skilgreina frekar langtíma verkun og öryggi BEQVEZ hjá fullorðnum með svæsna og miðlungssvæsna dreyrasyki B, skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður rannsóknar C0371017, sem nær til sjúklinga sem hafa fengið meðferð með BEQVEZ í öllum klínískum rannsóknum sem kostaðar eru af markaðsleyfishafa.	31. mars 2040

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta verkun og öryggi BEQVEZ hjá fullorðnum með svæsna og miðlungssvæsna dreyrasyki B (meðfæddan skort á storkuþætti IX) sem ekki hafa sögu um mótefni gegn storkuþætti IX og engin mælanleg mótefni gegn afbrigði AAV genaferju af sermisgerð Rh74, skal markaðsleyfishafi leggja fram bráðabirgða niðurstöður (allt að 6 ára gögn) lykilrannsóknar C0371002 hjá 45 einstaklingum sem fengu skammt sem var reiknaður út frá raunverulegum styrk lotu og a.m.k. 34 mánaða gögn um sjúklinga sem fengu skammta samkvæmt tilgreindum styrk.	31. desember 2028
Til að staðfesta verkun og öryggi BEQVEZ hjá fullorðnum með svæsna og miðlungssvæsna dreyrasyki B (meðfæddan skort á storkuþætti IX) sem ekki hafa sögu um mótefni gegn storkuþætti IX og engin mælanleg mótefni gegn afbrigði AAV genaferju af sermisgerð Rh74, skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður (allt að 5 ára gögn) langtíma framhaldsrannsóknar C0371003 hjá 14 einstaklingum sem fengu 5×10^{11} ferjuerfðamengi á hvert kg (vg/kg) líkamsþyngdar.	31. janúar 2025

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

BEQVEZ 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ ferjuerfðamengi/ml innrennslisþykkni, lausn
fidanacogene elaparvovec

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ ferjuerfðamengi af fidanacogene elaparvovec í 1 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig natriúmtvívetnisfosfat einhýdrat (E339), tvínatriúmvetnisfosfat heptahýdrat (E339), natriúmkloríð, poloxamer 188 og vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

Sjá raunverulegan styrk og upplýsingablað lotu (LIS) fyrir útreikning á skammti hvers sjúklings.

Raunverulegur styrkur vg/ml

Fjöldi hettuglasa hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 1 ml rúmmáls sem hægt er að gefa.

Sérstakur pakki fyrir hvern sjúkling sem inniheldur nægan fjölda hettuglasa fyrir sjúklinginn.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við –90 °C til –60 °C og flytjið við –100 °C til –60 °C.

Geymið upprétt í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir þíðingu má ekki frysta aftur. Í fylgiseðlinum er að finna frekari upplýsingar um geymslu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1838/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN
NN

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA

1. HEITI LYFS

BEQVEZ 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ ferjuerfðamengi/ml innrennslisþykkni, lausn
fidanacogene elaparvovec

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ ferjuerfðamengi af fidanacogene elaparvovec í 1 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig natriúmtvívetnisfosfat einhýdrat (E339), tvínatriúmvívetnisfosfat heptahýdrat (E339), natriúmkloríð, poloxamer 188 og vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

Sjá raunverulegan styrk og upplýsingablað lotu (LIS) fyrir útreikning á skammti hvers sjúklings.

Raunverulegur styrkur vg/ml

Fjöldi hettuglasa hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 1 ml rúmmáls sem hægt er að gefa.

Sérstakur pakki fyrir hvern sjúkling sem inniheldur nægan fjölda hettuglasa fyrir sjúklinginn.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við –90 °C til –60 °C og flytjið við –100 °C til –60 °C.

Geymið upprétt í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir þíðingu má ekki frysta aftur. Í fylgiseðlinum er að finna frekari upplýsingar um geymslu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1838/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI (ÞYKKNI)

1. HEITI LYFSINS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

BEQVEZ 0,79-1,21 × 10¹³ ferjuerfðamengi/ml sæft þykkni
fidanacogene elaparvovec
i.v. eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGÐ, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

1 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á UPPLÝSINGABLAÐI LOTU (LIS) SEM FYLGIR MEÐ HVERRI SENDINGU FYRIR EINN SJÚKLING

1. HEITI LYFS

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ ferjuerfðamengi/ml innrennslisþykkni, lausn fidanacogene elaparvovec

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur $0,79-1,21 \times 10^{13}$ ferjuerfðamengi af fidanacogene elaparvovec í 1 ml.

Nota skal raunverulegan styrk sem kemur fram hér fyrir neðan til að reikna út skammt sjúklings.

3. INNIHALD EFTIR ÞYNGD, RÚMMÁLI EÐA EININGU OG SKAMMTAR LYFSINS

ÚTREIKNINGUR SKAMMTS

Í hverju hettuglasi er rúmmál sem dugar til að gefa skammt sem nemur 1 ml.

Ráðlagður skammtur af BEQVEZ er stakur skammtur með 5×10^{11} ferjuerfðamengi á hvert kg (vg/kg) líkamsþyngdar, gefinn með innrennsli í bláæð eftir þynningu

Þyngd sjúklings (kg): _____ Hæð (m): _____ BMI (kg/m^2): _____

Til að ákvarða skammt sjúklings þarf að fylgja eftirfarandi skrefum við útreikning:

1. Útreikningur á skammtaþyngd sjúklings

Skammtur af BEQVEZ byggir á líkamsþyngdarstuðli (BMI) sjúklings í kg/m^2 .

Aðlögun á skammtaþyngd sjúklings samkvæmt BMI

BMI sjúklings	Aðlögun á skammtaþyngd sjúklings
$\leq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	Skammtaþyngd = raunveruleg líkamsþyngd
$> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	Ákvarðið með því að nota eftirfarandi útreikning: Skammtaþyngd (kg) = $30 \text{ kg}/\text{m}^2 \times [\text{hæð (m)}]^2$

Athugið:

- EKKI á að námunda milliútreikning á hæð (m^2).
- Skammtaþyngd á að námunda með 1 aukastaf.

2. Útreikningur á rúmmáli skammts sjúklings í millilítrum (ml)

Skammtaþyngd sjúklings í kg $\times$ skammtur á hvert kílógramm (5×10^{11} vg/kg) = skammtur í vg sem skal gefa

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

Skammtur í vg sem skal gefa $\div$ raunverulegur styrkur (vg/ml) = rúmmál skammts sjúklings í ml

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

4. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

5. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Geymið þessar upplýsingar og hafið þær aðgengilegar við undirbúning fyrir gjöf BEQVEZ.

6. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**7. FYRNINGARDAGSETNING OG AÐRAR SÉRSTAKAR UPPLÝSINGAR UM LOTU**

UPPLÝSINGAR UM LOTU

Þessi lota var framleidd og er í þessari sendingu:

Lotunúmer
Fjöldi hettuglasa
Raunverulegur styrkur (ferjuefðamengi/ml)
Fyrningardagsetning

8. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

9. LOTUNÚMER, AUDKENNI GJAFAR OG LYFS**10. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

11. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1838/001

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

BEQVEZ 0,79-1,21 × 10¹³ ferjuerfðamengi/ml innrennslisþykkni, lausn
fidanacogene elaparvovec

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Læknirinn mun afhenda þér sjúklingakort. Lestu það vandlega og fylgdu leiðbeiningunum sem koma þar fram.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um **BEQVEZ** og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota **BEQVEZ**
3. Hvernig nota á **BEQVEZ**
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á **BEQVEZ**
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um **BEQVEZ** og við hverju það er notað

BEQVEZ er lyf til genameðferðar sem inniheldur virka efnið fidanacogene elaparvovec. Lyf til genameðferðar verka með því að ferja gen inn í líkamann til að leiðrétta erfðagalla.

BEQVEZ er notað til meðferðar við svæsinni eða miðlungssvæsinni dreyrasyki B (meðfæddur skortur á storkupætti IX) hjá fullorðnum sem ekki eru með og hafa ekki verið með mótefni gegn storkupætti IX og sem ekki eru með mótefni gegn AAV genaferju af sermisgerð Rh74var.

Einstaklingar með dreyrasyki B fæðast með breytingu í geni sem þarf til að búa til storkupátt IX, sem er mikilvægt prótein sem þarf til að blóð storkni og stöðva blæðingar. Þeir sem eru með dreyrasyki B eru ekki með nægilegt magn af storkupætti IX og fá auðveldlega innvortis eða útvortis blæðingar.

Hvernig BEQVEZ verkar

Virka efnið í BEQVEZ, fidanacogene elaparvovec, flytur virkt gen storkupáttar IX í líkamann til að leiðrétta erfðagallann sem veldur blæðingarvandamálum. Genið er innbyggt í veiru sem hefur verið breytt þannig að hún getur ekki dreift sér um líkamann en getur gefið afrit af storkupætti IX inn í lifrarrúmum. Þetta gerir lifrinni kleift að mynda storkupáttar IX prótein og auka þéttni virks storkupáttar IX í blóðinu. Það auðveldar betri blóðstorknun og kemur í veg fyrir eða minnkar blæðingar.

2. Áður en byrjað er að nota **BEQVEZ**

Ekki má nota BEQVEZ

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir fidanacogene elaparvovec eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- ef þú ert með virka sýkingu sem er annað hvort bráð (skammvinn) sýking eða langvarandi (langvinn) sýking og ekki hefur náðst stjórn á með lyfjum (sjá kafla 2, Varnaðarorð og varúðarreglur).
- ef þú ert með langt gengna bandvefsmyndun í lifur (örvefsmyndun og þykkun) eða með langt gengna skorpulifur (örvefsmyndun vegna langtímalifrarskemmda) (sjá kafla 2, Varnaðarorð og varúðarreglur).

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig eða ef þú ert ekki viss, skaltu ræða við lækinn áður en þér er gefið BEQVEZ.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn mun framkvæma ýmis próf áður en þú færð meðferð með BEQVEZ.

Mótefnamælingar í blóði

Læknirinn mun taka blóðprufu fyrirfram til að athuga hvort þú sért með mótefni (prótein) gegn veirutegundinni sem notuð er til að búa til þetta lyf. Þessi mótefni geta komið í veg fyrir rétta verkun lyfsins.

Mælingar til að athuga heilbrigði lifrarinnar

Storkupáttur IX er framleiddur í lifrarfrumum eftir meðferð með BEQVEZ. Ræddu við lækinn ef þú ert með eða hefur verið með einhverja lifrarkvilla.

Þetta lyf getur valdið hækkun tiltekinna ensíma (prótein sem eru í líkamanum) sem lifrin framleiðir venjulega þegar hún verður fyrir skaða.

Til þess að ákvarða hvort þetta lyf henti þér mun læknirinn framkvæma blóðprufur til að athuga heilbrigði lifrarinnar áður en meðferðin hefst. Þær eru meðal annars:

- Blóðprufur til að athuga magn lifrarennsíma og gallrauða (niðurbrotsefni úr rauðum blóðkornum);
- Mælingar til að athuga bandvefsmyndun (örvefsmyndun og þykkun) í lifrinni.

Ræddu við lækinn um hvað þú getur gert til að viðhalda heilbrigði lifrar, meðal annars að þekkja hvernig önnur lyf gefa haft áhrif á lifrina (sjá kafla 2 Notkun annarra lyfja samhliða BEQVEZ).

Eftir meðferð með BEQVEZ

Innrennslistengdar aukaverkanir

Innrennslistengdar aukaverkanir, meðal annars ofnæmisviðbrögð geta komið fyrir á meðan þú færð BEQVEZ innrennsli (dreypi) eða skömmu eftir að því lýkur. Læknirinn mun hafa eftirlit með þér á meðan þú færð innrennslið og í minnst 3 klst. eftir að því lýkur.

Einkenni innrennslistengdra aukaverkana geta meðal annars verið lágur blóðþrýstingur, hiti, hjartsláttarótt, ógleði, uppköst, kuldahrollur eða höfuðverkur. Láttu lækinn **tafarlaust** vita ef vart verður við þau eða einhver önnur einkenni meðan á innrennslinu stendur eða skömmu eftir að því lýkur.

Allt eftir einkennum þínum getur verið að það verði hægt á innrennslinu eða það stöðvað. Ef innrennslið er stöðvað má hefja það á ný með minni hraða þegar innrennslistengdu viðbrögðin hafa gengið til baka. Einnig getur verið að læknirinn íhugi að gefa þér lyf til að auðvelda að hafa stjórn á innrennslisviðbrögðunum.

Reglulegar blóðprufur

Eftir að meðferð með BEQVEZ lýkur mun lækinn halda áfram að fylgjast með heilsufari þínu. Það er mikilvægt að þú ræðir skipulagningu blóðsýnatökunnar við lækinn, svo hægt sé að framkvæma hana eins og nauðsynlegt er. Á fyrsta árinu mun lækinn endurtaka prófanir fyrir lifrarsímum og storkupætti IX einu sinni eða tvisvar í viku fyrstu 12 vikunar, vikulega frá viku 13 til 18, og í viku 24, 32, 42 og 52. Eftir það, frá ári 2 til loka árs 3 verður prófað ársfjórðungslega og síðan tvisvar á ári frá ár 4 til loka árs 6, og árlega eftir ár 6.

Lifrarsím

BEQVEZ mun valda viðbragði í ónæmiskerfinu (náttúrulegar varnir líkamans). Það gæti leitt til aukinnar þéttni tiltekinna lifrarsíma í blóðinu sem kallast transamínasar. Lækinn mun fylgjast reglulega með þéttni lifrarsíma til að tryggja að lyfið hafi tilætluð áhrif:

- Ef vart verður við hækkaða þéttni lifrarsíma gæti þurft að taka blóðsýni oftari til að fylgjast með þéttni lifrarsíma, þar til hún verður aftur eðlileg.
- Ef þörf krefur gæti lækinn einnig framkvæmt önnur próf til að útiloka aðrar ástæður fyrir hækkuðum lifrarsímum í samráði við sérfræðing í lifrarsjúkdómum.
- Önnur lyf: Þú gætir þurft að taka önnur lyf (barkstera) í 2 mánuði eða lengur eftir að meðferð er hafin til að bregðast við hækkuðum gildum transamínasa eða minni virkni storkupáttar IX sem sést í rannsóknarniðurstöðum. Lækinn gæti þurft að aðlagja skammt lyfsins í samræmi við niðurstöður blóðrannsókna og svörun þína.

Þéttni storkupáttar IX

Lækinn mun mæla þéttni storkupáttar IX reglulega til að kanna hvort meðferðin með BEQVEZ hafi borið árangur. Ef vart verður við hækkaða þéttni lifrarsíma eða ef þú þarft að fá annað lyf (t.d. barkstera) verða teknar blóðprufur oftari til að athuga þéttni storkupáttar IX þangað til lifrarsímin fara aftur í eðlilegt horf eða þú hættir að fá hitt lyfið.

Hlutleysandi mótefni gegn storkupáttar IX próteinum (hemlar á virkni storkupáttar IX)

Eftir að þú færð BEQVEZ er hætt á að líkaminn myndi hlutleysandi mótefni gegn storkupætti IX sem getur komið í veg fyrir rétta verkun storkupáttar IX. Lækinn gæti athugað hvort þessi mótefni séu í blóðinu ef ekki er unnt að ná stjórn á blæðingum.

Hætta á illkynja sjúkdómum hugsanlega tengd BEQVEZ

Meðferð með BEQVEZ skeytir nýju DNA inn í lifrarfrumur. Þótt klínískar rannsóknir með BEQVEZ hafi ekki sýnt fram á það, getur þetta DNA fræðilega verið skeytt inn í DNA lifrarfrumna eða DNA í öðrum frumum líkamans. Það gæti aukið hættu á krabbameini, svo sem krabbameini í lifur (lifrarfrumukrabbameini). Þú skalt því ræða þetta við lækinn.

Eftir meðferð með BEQVEZ er gert ráð fyrir að þú skráir þig í eftirfylgnirannsókn til að hjálpa við að rannsaka langtímaáhrif meðferðar í 15 ár, hversu vel það heldur áfram að virka og aukaverkanir sem gætu tengst meðferðinni. Ef fram kemur krabbamein mun lækinn taka vefjasýni úr krabbameininu til að athuga hvort BEQVEZ hefur skeyst inn í DNA frumna.

Ef þú ert sjúklingur með fyrirbyggjandi áhættuþætti fyrir krabbameini í lifrarfrumum (t.d. ef þú ert með bandvefsmýndun í lifur eða lifrabólgu B, lifrabólgu C eða fitulifur (fitulifur af öðrum orsökum en áfengisneyslu)), mun lækinn hafa reglulegt (árlegt) eftirlit með heilbrigði lifrar til lengri tíma í að minnsta kosti 5 ár eftir að þú færð BEQVEZ og framkvæma eftirfarandi próf:

- Árleg ómskoðun á lifur og
- Árlegar blóðprufur til að athuga hækkuð gildi alfa-fetópróteins.

Hætta á óeðlilegum blóðtöppum

Storkupáttur IX er prótein sem er nauðsynlegt fyrir eðlilega segamyndun í blóðinu. Eftir meðferð með BEQVEZ ætti þéttni storkupáttar IX próteins að aukast. Hjá sumum sjúklingum getur þessi aukna

þéttni verið umfram eðlileg gildi um tíma.

Óeðlilega mikil þéttni storkubáttar IX getur valdið óeðlilegri blóðstorknun, sem eykur hættuna á blóðtappa, eins og í lungum (lungnaségarek) eða í æð í fótlegg (segamyndun í slagæð eða bláæð). Þú gætir verið í meiri hættu á óeðlilegri blóðstorknun ef þú ert með fyrirbyggjandi vandamál í hjarta og æðum (t.d. sögu um hjartasjúkdóm (hjarta- og æðasjúkdóm), þykkar og stíðar æðar (æðakölkun), háan blóðþrýsting (háþrýsting) eða ef þú ert með sykusýki eða ert eldri en 50 ára).

Ráðfærðu þig tafarlaust við lækinn ef þú tekur eftir merkjum um óeðlilega blóðstorknun, eins og skyndilegan brjóstverk, mæði, skyndilegt máttleysi í vöðvum, minni tilfinningu og/eða jafnvægi, minni árvekni, talerfiðleika eða þrota í öðrum eða báðum fótleggjum.

Ónæmisbældir sjúklingar og sjúklingar með HIV eða aðra sýkingu

Ef þú ert með ónæmisbælingu (þegar ónæmiskerfið er veiklað, sem veldur minni vörn gegn sýkingum), ert í meðferð eða munt gangast undir meðferð sem bælr ónæmiskerfið eða ert með HIV-sýkingu eða aðra nýja eða nýlega sýkingu, mun lækinn ákveða hvort þú getir fengið BEQVEZ. Ekki má nota BEQVEZ handa sjúklingum með virkar sýkingar sem eru annað hvort bráðar (skammtíma) sýkingar eða langvinnar (langtíma) sýkingar, ef ekki hefur náðst stjórn á þeim með lyfjum (sjá kafla 2, Ekki má nota BEQVEZ).

Notkun annarra meðferða við dreyrasyki

Ræddu við lækinn eftir gjöf BEQVEZ um hvort og þá hvenær þú eigir að hætta annarri meðferð við dreyrasyki og áætlun um hvað gera skuli vegna skurðaðgerða, áverka, blæðinga eða inngrípa sem gætu aukið líkur á blæðingu. Mjög mikilvægt er að halda áfram eftirliti og komum til læknisins til að ákvarða hvort þú þarft annars konar meðferð við dreyrasyki. Ræðið tafarlaust við lækinn ef fram koma endurteknar blæðingar eða blæðingar sem ekki næst stjórn á.

Genameðferð í framtíðinni

Eftir að þú færð BEQVEZ mun ónæmiskerfi þitt mynda mótefni gegn próteinum sem er að finna í hylki adenó-tengdrar veiru (AAV) í BEQVEZ. Ekki er enn vitað hvort eða við hvaða skilyrði er hægt að endurtaka meðferð með BEQVEZ. Ef líkaminn þinn er útsettur fyrir lyfinu í annað sinn, er ekki vitað hvort þessi mótefni þekki veiruna og hvort lyfið virki áfram. Ekki er heldur vitað hvort eða við hvaða skilyrði er hægt að beita annarri adeno-tengdri veiru (AAV) genameðferð síðar.

Forðist blóðgjöf og líffæragjöf

Virka efnið í BEQVEZ getur hugsanlega skilst út í blóði, sæði eða úrgangsefnum líkamans, í ferli sem kallast losun (sjá einnig kafla 2 „Notkun getnaðarvarna“).

Til að tryggja að einstaklingar sem ekki eru með dreyrasyki B fái ekki DNA úr BEQVEZ mátt þú hvorki gefa blóð, sæði né líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu eftir að þú hefur fengið meðferð með BEQVEZ.

Börn og unglingar

Ekki skal nota BEQVEZ hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem það hefur enn ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða BEQVEZ

Látið lækinn vita um öll önnur lyf og/eða náttúrulyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð þar sem þau geta haft áhrif á virkni lyfsins.

Sum lyf, náttúrulyf eða áfengi hafa áhrif á lifrina, sem getur haft áhrif á svörun við þessu lyfi og geta aukið hættu á lifrarskaða. Látið lækinn vita um lyf sem byrjað er að taka eftir að meðferðin hefst, þar sem þessi lyf gætu haft áhrif á lifrina.

Eftir meðferð með BEQVEZ gætir þú þurft að fá meðferð með barksterum (sjá kafla 2 Varnaðarorð og varúðarreglur). Þar sem barksterar geta haft áhrif á ónæmiskerfi líkamans getur verið að bólusetningar skili ekki tilætluðum árangri. Það er mikilvægt að þú hafir fengið allar bólusetningar áður en þú færð BEQVEZ. Læknirinn gæti aðlagð tímasetningu bólusetninga og gæti mælt með því að þú fái ekki tiltekin bóluefni á meðan þú færð barksterameðferð. Barkterameðferð gæti líka orðið fyrir áhrifum af öðrum lyfjum. Talaðu við lækinn ef eitthvað er óljóst.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni áður en þér er gefið BEQVEZ.

- Ekki er ráðlagt að konur sem geta orðið þungaðar fái meðferð með BEQVEZ. Ekki er vitað hvort öruggt er að nota BEQVEZ handa þeim, þar sem áhrif lyfsins á meðgöngu og ófædd börn eru ekki þekkt.
- Notkun BEQVEZ á meðgöngu er ekki ráðlögð. Ekki er þekkt hvort lyfið geti haft skaðleg áhrif á ófætt barnið á meðgöngu.
- Konur með barn á brjósti skulu ekki nota BEQVEZ. Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn.

Notkun getnaðarvarna

Karlkyns sjúklingar skulu tryggja að þeir noti sæðishindrandi getnaðarvörn í 6 mánuði eftir að hafa fengið meðferð með BEQVEZ og makar þeirra þurfa að forðast snertingu við sæði á þessum tíma. Þeir skulu ekki heldur gefa sæði eftir að hafa fengið meðferð.

Það er til að koma í veg fyrir þann fræðilega möguleika á að gen fyrir storkuþætti IX sem á uppruna í meðferð föðurins með BEQVEZ erfist til barnsins eða maka sjúklings með óþekktum afleiðingum. Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvarnir henta.

Akstur og notkun véla

Þeir sem hafa fengið BEQVEZ hafa fengið aukaverkanir, eins og tímabundinn höfuðverk og sundl sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þessum aukaverkunum skaltu gæta varúðar þar til þú ert viss um að þér dragi ekki úr hæfni þinni til aksturs eða notkunar véla. Talaðu við lækinn ef einhverjar spurningar vakna.

BEQVEZ inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á BEQVEZ

Meðferðin verður gefin á sjúkrahúsi undir stjórn læknis með reynslu af meðferð við blóðstorkusjúkdómum.

Læknirinn mun reikna út hve stóran skammt þú átt að fá, samkvæmt líkamsþyngd þinni (5×10^{11} vg/kg). Meðferð með BEQVEZ er með stöku innrennsli (dreypi) í æð. Innrennslið verður gefið á 1 klukkustund. Hugsanlega verður hægt á innrennslinu ef einkenni innrennslistengdra viðbragða koma fram (sjá kafla 2, Varnaðarorð og varúðarreglur).

Önnur lyf sem gætu verið nauðsynleg

Læknirinn gæti getið þér annað lyf (barkstera) til að tempra ónæmissvörun líkamans gegn veirunni. Taktu þetta lyf eins og læknirinn hefur mælt fyrir um. Einnig getur verið að gefin verði meðferð með storkuþætti IX fyrir innrennslið.

Meðferð með utanaðkomandi storkupætti IX hætt

Nokkrar vikur geta liðið áður en vart verður við betri stjórn á blæðingum eftir að þú færð innrennsli með BEQVEZ.

Læknirinn mun fylgjast reglulega með virkni storkupáttar IX í blóðinu, þ.e. einu sinni eða tvisvar í viku fyrstu 12 vikunnar og reglulega eftir það, og ákveða hvort og þá hvenær þú þarft að fá, draga úr eða hætta meðferð með utanaðkomandi storkupætti IX (sjá kafla 2, Varnaðarorð og varúðarreglur).

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun BEQVEZ.

Ef þér er gefið meira BEQVEZ en þú ættir að fá

Ólíklegt er að þér verði gefið of mikið af lyfinu þar sem skammturinn er gefinn á sjúkrahúsi. Hins vegar gæti læknirinn þurft að gera fleiri blóðrannsóknir og meðhöndla þig eftir þörfum ef þér er gefið of mikið BEQVEZ.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar: geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Hækkuð gildi transamínasa (lifrarensíma) sem sjást í blóðprufum.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Höfuðverkur
- Magaverkur (kviðverkur)
- Sundl
- Flökurleiki (ógleði)
- Hiti (sótthiti)
- Slappleiki (þróttleysi)
- Hækkuð gildi kreatíníns (niðurbrotsefni úr vöðvum) sem sjást í blóðprufum
- Hækkuð gildi laktat dehydrógenasa (vísbinding um vefjaskemmd) sem sjást í blóðprufum

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef fram koma einhverjar aðrar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt því fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á BEQVEZ

Eftirfarandi upplýsingar eru ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum sem munu undirbúa og gefa lyfið.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglassins og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

BEQVEZ verður að geyma upprétt í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið við -90 °C til -60 °C og flytjið við -100 °C til -60 °C. Umbúðir sem teknar hafa verið úr frystigeymslu (-90 °C til -60 °C) má geyma við stofuhita (allt að 30 °C) í allt að 5 mínútur til flutninga á milli staða þar sem hitastig er ofurlágt.

Eftir þíðingu má ekki frysta aftur.

Það tekur frosin hettuglös í innri öskjunni allt að 1 klst. að þíðna við stofuhita (allt að 30 °C). Heildartíminn við stofuhita á milli þess að hettuglösin eru tekin úr frystigeymslu og þar til hafist er handa við undirbúning skammts skal ekki vera meiri en 3 klst.

Þegar lyfið hefur verið þítt á ekki að frysta það aftur og það má geyma í kæli við 2 °C til 8 °C í innri öskjunni í 24 klst. Geymslupól eftir þynningu er 24 klukkustundir.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

BEQVEZ inniheldur

- Virka innihaldsefnið er fidanacogene elaparvovec. Hvert 1 ml hettuglas inniheldur styrk sem nemur u.þ.b. $0,79-1,21 \times 10^{13}$ ferjuerfðamengi/ml.
- Önnur innihaldsefni eru natriúmtvívetnisfosfat einhýdrat (E339), tvínatriúmvetnisfosfat heptahýdrat (E339), natriúmkloríð, poloxamer 188 og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 BEQVEZ inniheldur natrium).

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Lýsing á útliti BEQVEZ og pakkningastærðir

BEQVEZ er innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

BEQVEZ er fáanlegt í 2 ml hettuglasi úr plasti með údraganlegt rúmmál sem nemur 1 ml.

Þegar það hefur þíðnað er BEQVEZ tær eða örlítið óþallýsandi, litlaus eða fólbrún lausn.

BEQVEZ er fáanlegt í öskju sem inniheldur þann fjölda hettuglása sem þarf fyrir einn skammt handa sjúklingi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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 A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

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

France

Pfizer
Tél: +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

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mikilvægt: Lesið samantekt á eiginleikum lyfs áður en lyfið er notað.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Flytja verður BEQVEZ innan aðstöðunnar í lokuðum, óbrjótanlegum og þéttum umbúðum.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Viðhafa skal smitgát við meðhöndlun BEQVEZ.

Nota á hlífðarbúnað (þ.m.t. hanska, öryggisgleraugu, hlífðarfatnað og ermar) meðan BEQVEZ er meðhöndlað og gefið.

Þíðing

- Geymið í upprunalegum umbúðum til að forðast beint sólarljós og útsetningu fyrir útfjólubláu ljósi
- Geymið BEQVEZ í uppréttri stöðu í upprunalegum umbúðum.
- Takið innri öskjuna úr ytri öskjunni.
- Þíðið BEQVEZ hettuglösinn í uppréttri stöðu í innri öskjunni í 1 klst. við stofuhita (15 °C til 30 °C).
- Það má hringsnúa hettuglösunum varlega en ekki hrista þau eða hvolfa þeim.
- Heildartíminn við stofuhita á milli þess að hettuglösinn er tekin úr frystigeymslu og þar til hafist er handa við undirbúning skammts skal ekki vera meiri en 3 klst.
- Skoðið hettuglösinn í leit að ögnum og litabreytingum fyrir notkun. Tryggja skal að engir ískristallar séu sjáanlegir í lausninni. Ekki má nota hettuglös sem innihalda sjáanlegar agnir. Þídd lausn í hettuglasinu á að vera tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða fólbrún lausn.
- Ekki má frysta hettuglösinn aftur.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

Lyfið er undirbúið fyrir innrennsli í bláæð með því að þynna það í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, með 0,25% sermisalbúminni manna (HSA).

Undirbúningar þynnisláusnar (natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, með 0,25% HSA)

- HSA sem er notað við undirbúning þessa lyfs verður að vera tiltækt á markaði. Ráðlagt er að nota HSA annað hvort 20% w/v eða 25% w/v.
- Reiknið rúmmál HSA sem þarf til að ná lokastyrknum 0,25% w/v HSA í 200 ml lokarúmmáli innrennslis.
- Reiknið rúmmál lyfs sem þarf fyrir meðferð hvers sjúklings.
 - Sjá upplýsingar á meðfylgjandi upplýsingablaði lotu (LIS) varðandi styrk ferjuerfðamengis í hverju hettuglasi og um skref við útreikning lyfsins.
 - Athugið: Styrkur ferjuerfðamengis sem kemur fram á upplýsingablaði lotu (LIS) er raunverulegur styrkur í hverju hettuglasi, sem á að nota við útreikninga til að undirbúa skammta.
- Reiknið rúmmál natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfs, lausnar, sem þarf til að fá lokarúmmál innrennslis sem nemur 200 ml þegar því hefur verið blandað saman við lyfið og HSA.
- Blandið saman reiknuðu rúmmáli HSA og reiknuðu rúmmáli natríumklóríð 9 mg/l (0,9%) stungulyfs, lausnar, í viðeigandi flát fyrir innrennslis í bláæð.
- Blandið þynnisláusninni varlega saman. Má ekki hrísta. Setjið þynnisláusnina í innrennslisílátinu í hitakassa við stofuhita (15 °C til 30 °C) í að minnsta kosti 10 mínútur áður en BEQVEZ er bætt út í.

Undirbúningur innrennslislausnar

- Skoðið þídda lyfið í leit að ögnum og litabreytingum áður en það er gefið. Ekki má nota hettuglós sem innihalda sjáanlegar agnir.
- Hvert hettuglas er einnota.
- Dragið út reiknað rúmmál af BEQVEZ úr hettuglösunum með smitgát og við sæfðar aðstæður.
- Blandið útdregnu rúmmáli BEQVEZ saman við þynnisláusnina (0,9% natríumklóríð með 0,25% HSA) til að fá heildarúmmál innrennslis sem nemur 200 ml.
- Blandið innrennslislausninni varlega saman. Má ekki hrísta.
- Innrennslislausnin skal ná samfelldum stofuhita áður en hún er gefin sjúklingi.

Gjöf innrennslislausnar

- Til notkunar í bláæð.
- Má hvorki gefa sem hraða inndælingu eða með stökum skammti í bláæð.
- Nota má 0,2 µm innbyggða slöngusíu fyrir lyfjagjöfina.
- Innrennslislausnina á að gefa sjúklingi á u.þ.b. 60 mínútum.
- Ef innrennslisviðbrögð koma fram á meðan lyfið er gefið á að hægja á innrennslinu eða stöðva það (sjá kafla 4.4).

Ráðstafanir sem þarf að gera ef útsetning verður fyrir slysi

Forðast verður útsetningu fyrir BEQVEZ fyrir slysi. Ef húð verður fyrir útsetningu fyrir slysi, verður að hreinsa húðsvæðið vandlega með sápu og vatni í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar. Ef augu verða fyrir útsetningu fyrir slysi, verður að skola augnsvæðið vandlega með vatni í að minnsta kosti 15 mínútur.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Ónotuðu lyfi og öllu efni sem hefur verið í snertingu við BEQVEZ (t.d. hettuglös, allur stungulyfsbúnaður, m.a. nálar og lyfjaleifar) verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um förgun lyfjaúrgangs.

Þurrka verður upp BEQVEZ leka með gleypinni grisju og sótthreinsa verður lekasvæðið með klórlausn og síðan með sprittþurrkum. Allt sem notað er við hreinsunina verður að setja í tvo poka og farga í samræmi við gildandi reglur um förgun lyfjaúrgangs

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi