

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

BEQVEZ 0,79–1,21 $\times 10^{13}$ vektorgenomer/ml, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Fidanakogenelaparvovek er et genterapeutisk legemiddel som består av et rekombinant viruskapsid utledet fra et naturlig forekommende virusserotype Rh74 (AAVRh74var) pakkegenom, som inneholder det humane koagulasjonsfaktor IX (FIX)-transgenet, modifisert til å bli en variant med høy faktor IX-aktivitet (Padua), kjent som FIX-R338L.

Fidanakogenelaparvovek produseres i humane embryoniske nyreceller ved rekombinant DNA-teknologi.

2.2. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver ml med fidanakogenelaparvovek inneholder 0,79–1,21 $\times 10^{13}$ vektorgenomer (vg).

Hvert hetteglass inneholder et opptrekkbart volum på 1 ml.

Den kvantitative informasjonen om faktisk konsentrasjon og beregning av pasientdose er angitt i Lot-informasjonsarket (LIS) som følger med legemidlet for behandling.

Det totale antallet hetteglass i hver pakke samsvarer med dosekravet for den enkelte pasient, og avhenger av pasientens kroppsvekt og faktisk konsentrasjon (se pkt. 4.2 og 6.5).

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 4,55 mg natrium i hvert hetteglass.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

En klar til lett blakket, fargeløs til svakt brun oppløsning med pH på 6,8–7,8 og osmolaritet på ca. 348 mOsm/l.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

BEQVEZ er indisert til behandling av alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel) hos voksne pasienter uten tidligere faktor IX-hemmere og uten påvisbare antistoffer mot variant AAV-serotype Rh74.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal administreres ved et kvalifisert behandlingssenter, av en lege med erfaring i behandling av hemofili. Det anbefales at dette legemidlet administreres i et miljø der personell og utstyr er tilgjengelig for å behandle mulige infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4).

En profylaktisk dose med faktor IX-erstatning bør gis før infusjon av fidanakogenelaparvovek (se pkt. 4.4).

Utvelgelse av pasienter

Egnethet for behandling bør bekreftes innen 8 uker før infusjon ved hjelp av følgende testresultater:

- negativ for eksisterende AAVRh74var-antistoffer vurdert ved hjelp av CE-merket *in vitro* diagnostisk (IVD) utstyr som har dette som tiltenkt bruksområde. Dersom CE-merket IVD utstyr ikke er tilgjengelig, bør en alternativ validert test benyttes.
- fravær av klinisk signifikant leversykdom (se pkt. 4.3 og 4.4).
- negativ for faktor IX-hemmere i anamnese og ved test $< 0,6$ Bethesda-enheter (BU).
- fravær av aktive infeksjoner, enten akutte (f.eks. akutte luftveisinfeksjoner eller akutt hepatitt) eller ukontrollerte kroniske (f.eks. aktiv kronisk hepatitt B, hepatitt C eller infeksjon med humant immunsviktivirus [hiv]) (se pkt. 4.3).

Dosering

Den anbefalte dosen BEQVEZ er en enkeltdose på 5×10^{11} vektorgenomer per kg (vg/kg) kroppsvekt.

Følgende beregningstrinn må utføres for å fastslå pasientens dose:

Beregning av pasientens dosevekt

Dosen av BEQVEZ er basert på pasientens kroppsmasseindeks (BMI) i kg/m^2 .

Tabell 1. Pasientens dosevekt-justering i henhold til BMI

Pasientens BMI	Pasientens dosevekt (kg)-justering
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Dosevekt = faktisk kroppsvekt
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Fastslå ved hjelp av følgende beregning: $\text{Dosevekt (kg)} = 30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{høyde (m)}]^2$

Merk:

- Den foreløpige beregningen av høyde (m^2) skal IKKE avrundes.
- Dosevekten bør avrundes til 1 desimal.

Beregning av pasientens dosevolum i milliliter (ml)

Pasientens dosevekt i kilogram (kg) $\times$ måldose per kilogram (5×10^{11} vg/kg) = dose i vg som skal administreres

Dose i vg som skal administreres $\div$ faktisk konsentrasjon (vg/ml)* = pasientens dosevolum i ml

* Se det medfølgende LIS for informasjon om den faktiske konsentrasjonen av vg per hetteglass.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av fidanakogenelaparvovek hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Fidanakogenelaparvovek er kontraindisert hos pasienter med fremskreden leverfibrose

eller fremskreden levercirrhose (se pkt. 4.3) og anbefales ikke til bruk hos pasienter med andre signifikante hepatobiliære lidelser (se pkt. 4.4).

Pasienter som er HCV-positive/HBV-positive/hiv-positive

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter som er hepatitt C-viruspositive (HCV-positive), hepatitt B-viruspositive (HBV-positive) og/eller hiv-positive. Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med kontrollerte hiv-infeksjoner og tidligere aktiv HCV og HBV (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og effekt av BEQVEZ har ikke blitt undersøkt hos pasienter med klinisk relevant nyresvikt (kreatinin > 2,0 mg/dl).

Eldre

Sikkerhet og effekt av fidanakogenelaparvovek hos pasienter ≥ 63 år har ikke blitt fastslått. Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av fidanakogenelaparvovek hos barn og unge under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk etter fortynning.

BEQVEZ administreres som en enkeltdose intravenøs infusjon i løpet av ca. 60 minutter i et passende infusjonsvolum (se pkt. 6.6).

Skal ikke infunderes som en intravenøs støt- eller bolusdose. Hvis det oppstår en infusjonsrelatert reaksjon i løpet av administreringen, skal infusjonshastigheten senkes eller stoppes for å sikre pasientens toleranse. Hvis infusjonen stoppes, kan den startes igjen med lavere hastighet når infusjonsreaksjonen er løst (se pkt. 4.4).

Før administrering skal det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den entydige pasientinformasjonen (dvs. lot-nummeret) på hetteglassene, indre eske, ytre eske og medfølgende dokumentasjon. Samlet antall hetteglass som skal administreres, skal også bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på LIS.

Mer informasjon om klargjøring, administrering, tiltak ved utilsiktet eksponering og destruksjon av legemidlet finnes i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive infeksjoner, enten akutte eller ukontrollerte kroniske (se pkt. 4.4).

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Eksisterende immunitet mot AAVRh74var

Dannelse av anti-AAVRh74var-antistoffer kan forekomme etter eksponering for et virus som er svært likt det modifiserte viruset. Før administrering må det påvises fravær av antistoffer mot AAVRh74var, ved hjelp av en egnet validert analyse (se pkt. 4.1 og 4.2). Det anbefales at pasienter doseres så raskt som mulig etter antistofftesting (f.eks. innen 8 uker) for å bekrefte fravær av anti-AAVRh74var- antistoffer.

Evaluerings av hepatobiliær tilstand før behandling

Evaluerings av hepatobiliær tilstand før behandling bør bekrefte at det ikke foreligger klinisk signifikant hepatobiliær sykdom, definert som en av de følgende:

- alaninaminotransaminase (ALAT)-, aspartataminotransaminase (ASAT)- eller alkalisk fosfatase (ALP)-nivå på $> 2 \times$ øvre normalgrense (ULN), med tanke på at det kan være nødvendig med minst to avlesninger for å tolke variasjoner over tid (høyst innen 4 uker)
- bilirubin $> 1,5 \times$ ULN (høyst innen 4 uker)
- nåværende leverrelatert koagulopati, hypoalbuminemi, vedvarende gulsott, cirrhose, aktiv viral hepatitt
- tidligere portal hypertensjon, splenomegali eller hepatisk encefalopati
- negativ fibrosevurdering (høyst 3 måneder før infusjon)

Ved radiologisk påviste leveravvik og/eller vedvarende forhøyede leverenzymmer anbefales konsultasjon med hepatolog for å vurdere om administrering av BEQVEZ er egnet.

Pasienter med aktive infeksjoner, enten akutte eller ukontrollerte kroniske

Det finnes ingen klinisk erfaring når det gjelder å administrere fidanakogenelaparvovek hos pasienter med akutte infeksjoner (for eksempel akutte luftveisinfeksjoner eller akutt hepatitt) eller ukontrollerte kroniske infeksjoner (for eksempel aktiv kronisk hepatitt B). Det er mulig at slike akutte eller ukontrollerte infeksjoner kan påvirke responsen på fidanakogenelaparvovek og redusere effekten og/eller forårsake bivirkninger. Hos pasienter med slike infeksjoner er behandling med fidanakogenelaparvovek kontraindisert (se pkt. 4.3). Hvis det er tegn eller symptomer på akutte eller ukontrollerte kroniske aktive infeksjoner, må behandlingen med fidanakogenelaparvovek utsettes til infeksjonen er løst eller er under kontroll.

Det er begrensede kliniske data tilgjengelig hos pasienter med kontrollert hiv-infeksjon som er behandlet med fidanakogenelaparvovek.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsreaksjoner, inkludert overfølsomhetsreaksjoner og anafylaksi, er mulig i løpet av eller rett etter infusjon av fidanakogenelaparvovek. Pasienter bør overvåkes tett med tanke på infusjonsreaksjoner i løpet av hele infusjonsperioden og i minst 3 timer etter at infusjonen ble avsluttet. Den anbefalte infusjonshastigheten bør følges nøye for å sikre pasientens toleranse. Ved mistanke om en infusjonsreaksjon skal infusjonshastigheten senkes eller infusjonen umiddelbart stoppes (se pkt. 4.2). Basert på klinisk skjønn bør behandling av infusjonsreaksjoner gjøres i henhold til retningslinjer for behandling av allergiske reaksjoner, inkludert seponering og/eller administrering av egnet behandling.

For å minimere risikoen for akutte overfølsomhetsreaksjoner bør pasientene overvåkes nøye for kliniske tegn og symptomer på infusjonsreaksjoner og akutte eller forsinkede overfølsomhetsreaksjoner. Pasientene bør informeres om tidlige symptomer og tegn på overfølsomhetsreaksjoner og må rådes til å kontakte legen sin og/eller oppsøke legevakt umiddelbart hvis de opplever en infusjonsrelatert reaksjon.

Seponering av faktor IX-konsentrater

Etter infusjon av fidanakogenelaparvovek bør pasientene seponere profylakse når endogene FIX:C-aktivitetsnivå anses som tilstrekkelige for å forhindre spontan blødning.

Overvåkning av faktor IX-aktivitet og leverfunksjon

Etter administrering av fidanakogenelaparvovek kan pasienter utvikle forbigående og asymptomatisk forhøyelse av transaminaser (se pkt. 4.8). Selv om eksakt etiologi til forhøyede nivå ikke har blitt fastslått ennå, antas det at immunmedierte forhøyelser i leverfunksjonstester (LFT-er) er resultatet av en AAV-kapsidutløst respons med påfølgende hepatocytlyse og -betennelse.

ALAT-/ASAT- og faktor IX-aktivitetsnivå bør overvåkes etter administrering av fidanakogenelaparvovek (se tabell 2). Det er anbefalt å overvåke kreatinfosfokinase (CPK) for å undersøke alternative årsaker til forhøyet ALAT (som potensielle hepatotoksiske legemidler eller stoffer, alkoholforbruk eller hard trening). Kortikosteroidbehandling bør iverksettes ved forhøyede nivå av aminotransferase for å kontrollere leverreaksjoner og forhindre eller redusere en potensiell reduksjon i transgen-uttrykk (se tabell 3 og tabell 4).

De første seks månedene etter BEQVEZ-administrering er formålet med lever- og faktor IX-overvåkning å oppdage økninger i transaminaser som kan tyde på eller være forbundet med redusert faktor IX-aktivitet, og som kan indikere behov for å iverksette behandling med kortikosteroid. Når det har gått mer enn 6 måneder etter BEQVEZ-administrering er formålet med lever- og faktor IX-overvåkning å vurdere levertilstand og blødningsrisiko.

Tabell 2. Anbefalt overvåkning av leverfunksjon (ALAT og ASAT)* og faktor IX-aktivitet**

Tidsperiode	Overvåkningshyppighet ^a
Uke 1 til 12	Én eller to ganger i uken
Uke 13 til 18	Én gang i uken
Uke 19 til 52 (utgangen av år 1)	I uke 24, 32, 42 og 52
År 2 til utgangen av år 3 ^b	Fire ganger årlig
År 4 til utgangen av år 6	To ganger årlig
Etter år 6	Årlig

* Så langt det er mulig, anbefales det å bruke samme laboratorium til overvåkning over tid, særlig i tidsperioden der man skal ta en avgjørelse om kortikosteroidbehandling, for å minimere innvirkningen av variasjon mellom laboratorier.

^a Ukentlig overvåkning anbefales, og, etter klinisk indikasjon, under nedtrapping av kortikosteroider. Justering av overvåkningsfrekvensen kan også være indisert avhengig av den individuelle pasientsituasjonen.

^b Fra og med uke 65

Variabilitet av tester på faktor IX-aktivitet

Når det gjelder overvåkning av faktor IX-aktivitet, indikerer resultatene fra en feltstudie at det er variabilitet mellom laboratoriene når det gjelder de ulike ett-trinnsreagensene som ble brukt i studien, med større variabilitet på de lavere nivåene (0,025 IE/ml). Disse resultatene støtter tidligere data som viste forskjeller i faktor IX-aktivitet fra den transgenavlede FIX-R338L-varianten i ulike ett-trinnsanalyser og kromogene analyser, hvor gjennomgående høyere faktor IX-aktivitet ble observert i silikabaserte ett-trinnsanalyser.

Det anbefales at man om mulig bruker samme laboratorium (kromogene analyser eller ett-trinnsanalyser) til å overvåke faktor IX-aktiviteten over tid, særlig i tidsperioden der man skal ta en avgjørelse om kortikosteroidbehandling, for å minimere innvirkningen av variasjon mellom laboratorier.

Basert på en *in vitro*-studie interfererte ikke transgen FIX-R338L-variantprotein i plasmaprøver fra deltakere som fikk fidanakogenelaparvovek med deteksjon av FIX-aktivitet fra plasmaderiverte, rekombinante FIX-produkter eller rekombinante FIX-produkter med forlenget halveringstid som ble

tilsatt i plasmaprøvene og vurdert med to ett-trinnsanalyser (Actin FSL og SynthASil), samt en kromogen analyse med Rox FIX. Glykolpegylerte rekombinante FIX-produkter ble ikke vurdert i studien. Det anbefales ikke å bruke silikabaserte aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)-analyser til måling av FIX:C i nærvær av (rekombinante) FIX-produkter. Det henvises til den respektive produktinformasjonen for overvåkingsveiledning ved bruk av (rekombinante) FIX-produkter.

Oppstart med og bruk av kortikosteroider

Kortikosteroidbehandling bør startes hvis det observeres forhøyede nivå av aminotransferaser eller redusert aktivitet av faktor IX, for å opprettholde transgenuttrykket i transduerte hepatocytter (se tabell 3 og tabell 4). Det foreligger begrenset informasjon om nytten av å starte en ny kortikosteroidkur når det har gått mer enn 6 måneder etter BEQVEZ-administrasjonen.

Tabell 3 viser anbefalt nedtrappingsplan med orale kortikosteroider (f.eks. prednison/prednisolon), som vil være det første som vurderes for suppresjon av hepatiske laboratorieavvik. Det anbefales å se preparatomtalen til kortikosteroidet for risikoer og forholdsregler. I fravær av alternativ etiologi er behandling med kortikosteroider for vektorindusert hepatitt sterkt anbefalt hvis noen av følgende kriterier er oppfylt:

Transaminaseøkning (ALAT og ASAT)

- Transaminaseverdi $2 \times$ ULN eller enkel økning $\geq 1,5$ ganger siden den siste verdien som ble innhentet før infusjon (se pkt. 4.2).
- Påfølgende økninger.

Reduksjon i faktor IX-aktivitet

- En enkelt signifikant reduksjon som kan utløse risikoen for blødning, ikke forbundet med en nylig infusjon av eksternt faktor IX-produkt eller faktor IX-hemmer.
- Påfølgende reduksjoner, hvis det oppstår i løpet av de første 120 dagene etter infusjon.

Tabell 3. Anbefalt behandlingsregime med orale kortikosteroider

Tidsplan (behandlingsregime med orale kortikosteroider)	Prednisolon/prednison (mg/dag)
Uke 1	~60 til 100 i henhold til kroppsvekt
Uke 2	60*
Uke 3	40
Uke 4	30
Uke 5	30
Vedlikeholdsdose inntil ALAT/ASAT går tilbake til baseline-nivå	20
Nedtrappingsdose etter at baseline-nivå er nådd	Reduser med 5 mg/dag inntil 10 mg/dag er oppnådd, reduser deretter med 2,5 mg/uke til 5 mg daglig.

* Den påfølgende nedtrappingen av prednisolon/prednison bør ikke startes før ALAT og/eller ASAT har gått ned ved minst 2 påfølgende laboratoriemålinger eller har gått tilbake til omtrentlige baseline-nivå (før administrering) og en eventuell nedgang i faktor IX-aktivitet har stabilisert seg.

Hvis det ikke er noe tegn til løsning på forhøyet transaminasenivå eller på reduksjonen i faktor IX-aktivitet etter første uke med oral kortikosteroidbehandling, må det vurderes å bruke en kombinasjon av intravenøs metylprednisolon og orale kortikosteroider, og en hepatolog bør konsulteres ved behov (se tabell 4).

Tabell 4. Anbefalt behandlingsregime ved kombinasjon av intravenøse og orale kortikosteroider

Tidsplan (behandlingsregime med kortikosteroider)	Oral prednisolon/prednison (mg/dag)	Intravenøs metylprednisolon (mg/dag)
Dag 1* til 3	Ikke relevant (N/A)	1 000
Dag 4 til 7	20	N/A
Uke 2	60	N/A
Uke 3	60	N/A
Uke 4	40	N/A
Uke 5	30	N/A
Uke 6	30	N/A
Uke 7	20	N/A
Uke 8	10	N/A
Uke 9	5	N/A

* Dag 1 med opptrappet behandling

Overvåkning med tanke på utvikling av faktor IX-hemmere

Ingen kliniske data er tilgjengelige hos pasienter med påvisbare faktor IX-hemmere behandlet med fidanakogenelaparvovek. BEQVEZ er ikke indisert til bruk hos pasienter med tidligere faktor IX-hemmere (se pkt. 4.1).

Pasienter bør overvåkes ved hjelp av aktuelle kliniske observasjoner og laboratorietester, med tanke på utvikling av faktor IX-hemmere etter BEQVEZ-administrering. Dersom blødning ikke er under kontroll, eller ved reduksjon i faktor IX-aktivitetsnivå i plasma, bør det gjennomføres en analyse som påviser faktor IX-hemmere.

Risiko for malignitet på grunn av vektorintegrasjon i DNA-et til kroppsceller

Ettersom det er en teoretisk risiko for malign transformasjon som kan føre til kreft etter AAV-mediert integrasjon i vertscelle-DNA-et, bør det overveies å gjennomføre regelmessig oppfølgingsovervåkning over lengre tid (se Langtidsoppfølging).

Det anbefales at pasienter med eksisterende risikofaktorer for hepatocellulært karsinom (for eksempel leverfibrose, hepatitt C- eller B-sykdom, fettleversykdom ikke knyttet til alkoholisme) gjennomgår regelmessig leverultral lyd-screening og overvåkes jevnlig for forhøyet alfa-fetoprotein (AFP) årlig i minst 5 år etter BEQVEZ-administrering (se pkt. 4.3).

Hvis det oppstår en malignitet, bør behandlende helsepersonell kontakte innehaveren av markedsføringstillatelsen for å få instruksjoner om innsamling av pasientprøver for undersøkelse av potensiell vektorintegrasjon og analyse av integrasjonsstedet.

Tiltak med tanke på utskilling («shedding») av transgen-DNA

Mannlige pasienter må informeres om behovet for bruk av prevensjon til dem selv eller deres fertile kvinnelige partnere. BEQVEZ anbefales ikke til fertile kvinner (se pkt. 4.6).

BEQVEZ kan overføres til andre personer enn pasienten som mottar behandling, gjennom utskillelser og sekret fra pasienten (se pkt. 5.2). Midlertidig vektorutskillelse av intravenøst administrerte AAV-baserte genterapier skjer hovedsakelig gjennom urin, og til en viss grad spytt, og slim.

Pasientene bør instrueres om å ha god håndhygiene ved direkte kontakt med eget sekret eller egne utskillelser, slik at risikoen for overføring til andre personer minimeres.

Disse forholdsreglene skal følges i 6 måneder etter BEQVEZ-infusjon, særlig ved graviditet eller nedsatt immunforsvar hos nær kontakter.

Risiko for tromboemboliske hendelser

Hos pasienter med hemofili B med eksisterende risikofaktorer for tromboemboliske hendelser, for eksempel tidligere kardiovaskulær eller kardiometabolsk sykdom, arteriosklerose, hypertensjon, diabetes eller høy alder, kan potensiell risiko for trombogenisitet være høyere etter behandling.

Pasientene bør evalueres før og etter administrering av fidanakogenelaparvovek med tanke på risikofaktorer for trombose og generelle kardiovaskulære risikofaktorer. Basert på oppnådde faktor IX-aktivitetsnivå bør pasientene rådgis i henhold til deres individuelle tilstand. Pasienter må rådes til å oppsøke lege umiddelbart hvis de observerer tegn eller symptomer som kan tyde på en trombotisk hendelse.

Pasienter med nedsatt immunforsvar

I kliniske studier med fidanakogenelaparvovek deltok ingen pasienter med nedsatt immunforsvar, og heller ingen pasienter som gjennomgikk immunsuppressiv behandling innen 30 dager før infusjon med fidanakogenelaparvovek.

Sikkerhet og effekt av dette legemidlet hos disse pasientene har ikke blitt fastslått. Bruk hos pasienter med nedsatt immunforsvar baseres på helsepersonells faglige skjønn, og det må tas hensyn til pasientens generelle helse og muligheten for bruk av kortikosteroid etter behandling med fidanakogenelaparvovek.

Bruk av faktor IX-konsentrater eller hemostatiske legemidler etter behandling med fidanakogenelaparvovek

Etter administrering av fidanakogenelaparvovek:

- Faktor IX-konsentrater/hemostatiske legemidler kan brukes i perioperativ håndtering og ved invasive inngrep, kirurgi, traume eller blødninger, i samsvar med gjeldende retningslinjer for behandling av hemofili og basert på pasientens gjeldende faktor IX-aktivitetsnivå.
- Hvis pasientens faktor IX-aktivitetsnivå konsekvent ligger på ≤ 2 IE/dl og pasienten har opplevd gjentakende episoder med spontan blødning, bør leger vurdere bruken av faktor IX-konsentrater for å redusere slike episoder, i tråd med gjeldende retningslinjer for behandling av hemofili. Aktuelle ledd bør behandles i samsvar med relevante behandlingsretningslinjer.

Ved overvåkning av pasientens hemostatiske aktivitet, se pkt. 4.4 for laboratorietester etter infusjon av BEQVEZ.

Gjentatt behandling og påvirkning på andre AAV-medierte behandlinger

Det er ennå ikke kjent hvorvidt eller under hvilke forhold behandling med fidanakogenelaparvovek kan gjentas, og i hvilken grad utviklede endogene kryssreagerende antistoffer kan forstyrre kapsidene i AAV-vektorer brukt i andre genterapier, og potensielt påvirke deres behandlingseffekt.

Blod-, organ-, vevs- og celledonasjon

Pasienter behandlet med dette legemidlet skal ikke gi blod, organer, vev og celler til transplantasjon. Denne informasjonen er angitt i pasientkortet som skal gis til pasienten etter behandling.

Langtidsoppfølging

Det er forventet at pasientene skrives inn i et register for å følge hemofilipasienter i 15 år etter infusjon, slik at man kan få en bedre forståelse av langtidsikkerhet og -effekt av denne genterapien.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

BEQVEZ skal fortynnes med løsninger som inneholder natrium (se pkt. 6.6), og dette bør vurderes i sammenheng med den totale mengden natrium fra alle kilder som administreres til pasienten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Hepatotoksiske legemidler eller stoffer

Erfaring med bruk av fidanakogenelaparvovek hos pasienter som får hepatotoksiske legemidler, eller som bruker hepatotoksiske stoffer, er begrenset. Forsiktighet bør utvises ved administrering av potensielt hepatotoksiske legemidler, urtebaserte kosttilskudd og alkohol til pasienter behandlet med fidanakogenelaparvovek, ettersom effekten av fidanakogenelaparvovek kan bli redusert, og risikoen for alvorlige leverreaksjoner kan øke etter administrering av fidanakogenelaparvovek.

Før administrering av fidanakogenelaparvovek bør man gjennomgå samtidige legemidler som pasienten bruker, for å fastslå om de bør endres for å forhindre mulige forventede interaksjoner. Etter administrering av fidanakogenelaparvovek bør pasientens samtidige legemidler overvåkes, særlig det første året, og behovet for å endre samtidige legemidler basert på pasientens leverhelse og risiko bør evalueres. Ved oppstart med et nytt legemiddel anbefales det å overvåke ALAT- og faktor IX-aktivitetsnivå tett (f.eks. én gang i uken til annenhver uke den første måneden) for å vurdere potensielle effekter på begge nivåene.

Interaksjoner med legemidler som kan redusere eller øke plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider

Legemidler som kan redusere eller øke plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider (f.eks. legemidler som induserer eller hemmer cytokrom P450 3A4), kan redusere effekten av kortikosteroider eller øke bivirkningene (se pkt. 4.4).

Vaksinasjoner

Før infusjon av fidanakogenelaparvovek bør det bekreftes at pasienten har fått alle nødvendige vaksiner. Det kan være nødvendig å justere pasientens vaksinasjonsplan for å passe inn med samtidig immunmodulerende terapi. Levende vaksiner bør ikke administreres til pasienter som gjennomgår immunmodulerende behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Det er ikke utført dyrestudier spesifikt med tanke på fertilitet/embryoføtal utvikling for å fastslå om bruk hos fertile kvinner og bruk under graviditet kan være skadelig for det nyfødte barnet (teoretisk risiko for viral vektorintegrasjon i fosterceller gjennom vertikal overføring). Det er heller ingen tilgjengelige data for å anbefale en bestemt varighet på prevensjonstiltak hos fertile kvinner. BEQVEZ anbefales derfor ikke til fertile kvinner.

Prevensjon etter administrering til menn

I 6 måneder etter administrering av fidanakogenelaparvovek må behandlede fertile menn og deres fertile kvinnelige partnere forebygge eller utsette graviditet ved hjelp av barriereprevensjon. Menn behandlet med fidanakogenelaparvovek skal ikke donere sæd. Slik reduseres potensiell risiko for paternal kimbaneoverføring (se pkt. 4.4).

Graviditet

Erfaring med bruk av dette legemidlet under graviditet er ikke tilgjengelig. Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført. Fidanakogenelaparvovek anbefales ikke under graviditet.

Amming

Det er ukjent om fidanakogenelaparvovek blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. BEQVEZ skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Ingen informasjon er tilgjengelig om effekten av fidanakogenelaparvovek på kvinnelig eller mannlig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Infusjon av fidanakogenelaparvovek kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av mulige bivirkninger som hodepine og svimmelhet som har oppstått rett etter administrering av fidanakogenelaparvovek, bør pasienter rådes til å utvise forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner inntil de er sikre på at dette legemidlet ikke påvirker dem negativt (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den hyppigst rapporterte bivirkningen etter administrering var økte transaminaser (43,3 %).

Bivirkningstabell

Sikkerheten til fidanakogenelaparvovek ble evaluert hos 60 pasienter som fikk den anbefalte dosen (5×10^{11} vektorgenomer/kg) i 2 åpne kliniske studier. Bivirkningene som ble identifisert med fidanakogenelaparvovek er vist i tabell 5.

Bivirkninger er klassifisert i henhold til MedDRA organklasser og frekvens. Frekvenskategoriene er angitt i henhold til følgende konvensjoner: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5. Bivirkningstabell for fidanakogenelaparvovek

MedDRA – organklasser	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter**, kvalme	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økte transaminaser*	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber, asteni	Vanlige
Undersøkelser	Økt kreatinin i blodet, økt laktatdehydrogenase i blodet	Vanlige

* Inkluderer begrepene økt alaninaminotransaminase (ALAT), økt aspartataminotransaminase (ASAT), økte leverenzymmer, unormal leverfunksjon, unormal leverfunksjonstest, økte transaminaser.

** Inkluderer abdominale smerter og smerter fra epigastrium.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Unormale leververdier på laboratorieprøver

Førtitre av de 60 (71,7 %) pasientene hadde forhøyet ALAT-nivå, og 44 av de 60 (73,3 %) pasientene hadde forhøyet ASAT-nivå. Trettisju av de 60 (61,7 %) pasientene med forhøyet ALAT-nivå opplevde også forhøyet ASAT-nivå. Mediantidspunktet for første ALAT-forhøyelse var 39 dager (område: 2 til 2186 dager), og mediantiden til den første ALAT-forhøyelsen forsvant var 13 dager (område: 4 til 1373 dager). Alle tilfeller av ALAT-forhøyelse (52/52) hos alle deltakerne (36/36) som startet innen 120 dager etter infusjon med fidanakogenelaparovvek, gikk over. Trettién deltakere hadde 58 episoder med ALAT-forhøyelse etter dag 120, og 83 % av tilfellene hadde gått over på tidspunktet for data-cutoff. I tilfellene som ikke hadde gått over var kun 3 pasienter > ULN.

Trettién av de 60 (51,7 %) pasientene fikk kortikosteroider. Gjennomsnittlig tid til oppstart på kortikosteroider var 46 dager. Gjennomsnittlig varighet av kortikosteroidbehandling var 112 dager (område: 41 til 276 dager). Blant dem som fikk kortikosteroider (n = 31), opplevde ingen pasienter forhøyet ALAT- eller bilirubinnivå av grad 3 eller over, som vist i tabell 6 nedenfor.

Tabell 6. Antall (%) pasienter med forhøyet ALAT- eller bilirubinnivå og endring i forhøyningsgrad mellom før oppstart på kortikosteroider og etter avsluttet kortikosteroidbehandling

	N = 31* n (%)		
≥ Grad 3 ALAT-forhøyelse før kortikosteroidbehandling^	0 (0 %)		
≥ Grad 3 ALAT-forhøyelse etter avsluttet kortikosteroidbehandling&	0 (0 %)		
≥ Grad 3 bilirubinforhøyelse før kortikosteroidbehandling^	0 (0 %)		
≥ Grad 3 bilirubinforhøyelse etter avsluttet kortikosteroidbehandling&	0 (0 %)		
	Etter avsluttet kortikosteroidbehandling&		
Før kortikosteroidbehandling	Normal	Grad 1	Grad 2
ALAT-forhøyelse			
Normal	16 (51,6 %)	4 (12,9 %)	0
Grad 1	8 (25,8 %)	2 (6,5 %)	0
Grad 2	1 (3,2 %)	0	0
Bilirubinforhøyelse			
Normal	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)	0
Grad 1	0	0	0

* Deltakere som fikk kortikosteroider.

[^] Det siste ALAT- og bilirubin-ALAT-resultatet på leverenzymtester før oppstart av kortikosteroidbehandling.

[&] Det høyeste ALAT- og bilirubin-ALAT-resultatet på leverenzymtester etter avsluttet kortikosteroidbehandling.

CTCAE-grader for forhøyede ALAT-nivå: Grad 1: > ULN til 3,0 × ULN hvis baseline var normal, 1,5 til 3,0 × baseline hvis baseline var unormal. Grad 2: > 3,0 til 5,0 × ULN hvis baseline var normal, > 3,0 til 5,0 × baseline hvis baseline var unormal. Grad 3: > 5,0 til 20,0 × ULN hvis baseline var normal, > 5,0 til 20,0 × baseline hvis baseline var unormal. Grad 4: > 20,0 × ULN hvis baseline var normal, > 20,0 × baseline hvis baseline var unormal.

CTCAE-grader for forhøyet bilirubinnivå: Grad 1: > ULN til 1,5 × ULN hvis baseline var normal, 1,0 til 1,5 × baseline hvis baseline var unormal. Grad 2: > 1,5 til 3,0 × ULN hvis baseline var normal, > 1,5 til 3,0 ×

baseline hvis baseline var unormal. Grad 3: $> 3,0$ til $10,0 \times \text{ULN}$ hvis baseline var normal, $> 3,0$ til $10,0 \times$ baseline hvis baseline var unormal. Grad 4: $> 10,0 \times \text{ULN}$ hvis baseline var normal, $> 10,0 \times$ baseline hvis baseline var unormal.

Immunogenisitet

Administrering av fidanakogenelaparvovek kan potensielt generere immunitet i form av nøytraliserende antistoffer mot vektorkapsidet, transgenet (virus-avledet faktor IX) og som en cellulær respons mot de transduserte cellene som produserer faktor IX.

Ingen pasienter utviklet faktor IX-hemmere i løpet av de kliniske studiene med fidanakogenelaparvovek. Det finnes for øyeblikket ingen data om effekten av fidanakogenelaparvovek brukt hos pasienter med tidligere faktor IX-hemmere.

En vedvarende økning i nøytraliserende anti-AAVRh74var-antistoffer har blitt observert etter administrering av fidanakogenelaparvovek hos alle pasienter som deltok i kliniske studier og ble undersøkt med tanke på nøytraliserende antistoffer. I den kliniske fase 3-studien var gjennomsnittlig titerverdi av nøytraliserende anti-AAVRh74var-antistoffer i uke 52 på 28 531,10 og forble generelt forhøyet ved vurdering i uke 156.

Pasienter behandlet med fidanakogenelaparvovek ble testet for cellulære immunresponser mot den totale kapsidpoolen og den totale faktor IX-poolen ved hjelp av IFN- γ ELISpot-analyse. ELISpot-resultatene viste ingen trend for antatt T-cellerespons (basert på positiv ELISpot) som en funksjon av tid i løpet av 1 år etter infusjon, verken i den kliniske fase 3-studien eller i de kliniske fase 1/2-studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen data fra kliniske studier er tilgjengelige når det gjelder overdosering av fidanakogenelaparvovek. Nøye klinisk observasjon og overvåkning av laboratorieparametere (inkludert klinisk kjemi og hematologi) med tanke på systemisk immunrespons anbefales (se pkt. 4.4). Symptomatisk og støttende behandling, slik det anses nødvendig av behandlende lege, er tilrådelig ved overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodkoagulasjonsfaktorer, ATC-kode: <ennå ikke tildelt>

Virkningsmekanisme

Fidanakogenelaparvovek er en genterapi som er utviklet for å introdusere en funksjonell kopi av høyaktivitets-Padua-varianten av faktor IX-genet (FIX-R338L) i de transduserte cellene for å håndtere den monogeniske underliggende årsaken til hemofili B.

Fidanakogenelaparvovek er en ikke-replikerende rekombinant AAV-vektor som bruker AAVRh74var-kapsid til å levere et stabilt, humant faktor IX-transgen. AAVRh74var-kapsid er i stand til å transducere hepatocytter, det naturlige stedet for faktor IX-syntese. Faktor IX-genet som er til stede i fidanakogenelaparvovek er utviklet for hovedsakelig å holde seg som episomalt DNA i

transduserte celler, og uttrykk av transgenet er drevet av en leverspesifikk promoterende faktor, som fører til vevsspesifikk, kontinuerlig og vedvarende faktor IX-proteinuttrykk.

Behandling med fidanakogenelaparvovek resulterer i målbar vektor-avledet koagulasjonsfaktor IX-aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av fidanakogenelaparvovek ble evaluert i en åpen multisenter fase 3-studie (C0371002, N = 45). Studien besto av voksne mannlige pasienter i alderen 18 til 62 år med moderat alvorlig til alvorlig hemofili B (faktor IX-aktivitet ≤ 2 %) som var negative for nøytraliserende antistoffer (nAb) mot AAVRh74var, og som fikk en enkelt intravenøs infusjonsdose med fidanakogenelaparvovek på 5×10^{11} vg/kg kroppsvekt. Pasientene vil følges opp etter infusjon, i totalt 6 år per pasient. Alle pasientene fullførte en innføringsstudie på minst 6 måneder for å innhente baseline-data om blødning og infusjon der pasientene fikk profylakse som vanlig behandling. Disse dataene fungerte som kontroll for sammenligning med effektdata etter infusjon av fidanakogenelaparvovek.

Studien ekskluderte pasienter med aktiv hepatitt B- eller C-infeksjon, ALAT/ASAT/ALP $> 2 \times$ ULN, bilirubin $> 1,5 \times$ ULN, ustabil lever- eller gallesykdom og signifikant leverfibrose. Trettitre av 45 (73,3 %) pasienter var hvite, 7 (15,6 %) var asiatiske, 1 (2,2 %) var mørkhudete av afrikansk opprinnelse eller afroamerikanske, og 4 (8,9 %) var ikke rapportert.

Primært effektendepunkt var årlig blødningsrate (ABR) for totale blødninger (behandlede og ubehandlede) fra uke 12 til måned 15 versus faktor IX-profylakseerstatningsregime som vanlig behandling, der man gjorde en sammenligning av før og etter infusjon med fidanakogenelaparvovek.

Sekundære endepunkt omfattet ABR for behandlede blødninger, årlig infusjonshastighet (AIR) for eksogen faktor IX, og årlig FIX-bruk, – alle fra uke 12 til måned 15. Vektor-avledet faktor IX-aktivitet er presentert frem til 36 måneder.

ABR og årlig bruk av eksogen faktor IX

ABR_{total} innsamlet i innføringsperioden før vektorinfusjon mens pasientene fikk profylakseregime som rutinemessig behandling, var 4,50 (95 % KI: 1,84; 7,16), og ABR_{total} fra uke 12 til måned 15 etter infusjon med fidanakogenelaparvovek var 1,44 (95 % KI: 0,57; 2,31). Fidanakogenelaparvovek førte til statistisk signifikant reduksjon i ABR_{total} (behandlingsforskjell og 95 % KI: $-3,06$ [$-5,34$; $-0,78$], tosidig $p = 0,0084$) sammenlignet med faktor IX-profylakse.

Seks av 45 (13,3 %) pasienter har gjenopptatt faktor IX-profylakse etter infusjon med fidanakogenelaparvovek (hovedårsak: 5 grunnet lav FIX:C og 1 grunnet blødningsfrekvens), med tid til gjenopptagelse fra 5,1 måneder til 20,5 måneder.

Effektresultatene av fidanakogenelaparvovek med hensyn til ABR_{total}, ABR_{treat}, ABR_{total} av bestemte typer (spontan, ledd, aktuelt ledd), AIR og årlig FIX-bruk er vist i tabell 7.

Tabell 7. C0371002-studien: årlig blødningsrate, årlige faktorinfusjoner og årlig faktor IX-bruk

	Faktor IX-profylakse (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR_{total}*		
Modellbasert estimat (95 % KI)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Behandlingsforskjell (95 % KI)		-3,06 (-5,34; -0,78)
p-verdi for behandlingsforskjell		0,0084
Prosent reduksjon (95 % KI)		68,0 % (44,3 %; 81,7 %)
n (%) av pasienter uten noen blødninger	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{treat}		
Modellbasert estimat (95 % KI)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Behandlingsforskjell (95 % KI)		-2,61 (-4,27; -0,96)
p-verdi for behandlingsforskjell		0,0020
Prosent reduksjon (95 % KI)		78,2 % (51,6 %; 90,1 %)
n (%) av pasienter uten noen blødninger	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{total} av spontan blødning		
Modellbasert estimat (95 % KI)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
p-verdi for behandlingsforskjell		0,0191
Prosent reduksjon (95 % KI)		78,9 % (56,0 %; 89,9 %)
n (%) av pasienter uten noen blødninger	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{total} av blødning i ledd		
Modellbasert estimat (95 % KI)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
p-verdi for behandlingsforskjell		0,0100
Prosent reduksjon (95 % KI)		77,2 % (57,4 %; 87,8 %)
n (%) av pasienter uten noen blødninger	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{total} av blødning i aktuelt ledd		
Modellbasert estimat (95 % KI)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
p-verdi for behandlingsforskjell		0,0372
Prosent reduksjon (95 % KI)		84,8 % (68,8 %; 92,6 %)
n (%) av pasienter uten noen blødninger	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Gjennomsnitt (SD)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Median (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Prosent reduksjon		92,3 %
n (%) av pasienter uten noen infusjoner	0	29 (64,4)
Årlig faktor IX-bruk (IE/kg)		
Gjennomsnitt (SD)	3 168,56 (1 635,545)	239,39 (539,617)
Median (Q1, Q3)	2 350,07 (2 010,78; 4 353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Prosent reduksjon		92,4 %

* Blødningshendelser som oppsto etter at profylaksen ble gjenopptatt, ble inkludert i analysen fra uke 12 til måned 15.

Analyseperioden var fra uke 12 til måned 15 etter infusjon av BEQVEZ. Ingen deltakere trakk seg fra studien for måned 15.

Modellbaserte ABR-estimer og tosidig p-verdi for behandlingsforskjell fra en generalisert lineær modell (GLM) for gjentatte målinger med negativ binomial fordeling og identitetslenkefunksjon.

Prosent reduksjon for ABR fra en GLM for gjentatte målinger med negativ binomial fordeling og log-lenkefunksjon.

ABR_{total} = årlig blødningsrate for alle blødninger (behandlede og ubehandlede med faktor IX, ekskludert blødninger under inngrep).

ABR_{treat} = årlig blødningsrate for behandlede blødninger (behandlet med faktor IX, ekskludert blødninger under inngrep).

KI = konfidensintervall.

AIR = årlig infusjonsrate (av alle årsaker, inkludert perioperative infusjoner).

Q1: Første kvartal.

Q3: Tredje kvartal.

Faktor IX-aktivitet

Fra uke 12 og fremover forble nivåene av faktor IX stabile. Faktor IX-aktivitetsnivå over tid etter analyse er vist i tabell 8.

Tabell 8. C0371002-studien: faktor IX-aktivitet over tid etter analyse

				Endring fra baseline ^s		
Kontroll	n	Gjennom- snitt (SD)	Median (min., maks.)	Minste kvadraters gjennom- snitt (SE) [^]	95 % KI	Ensidig p-verdi [^]
Ett-trinnsanalyse (SynthASil-reagens)*						
Uke 12	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
Måned 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
Måned 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
Måned 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
Måned 36	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001
Ett-trinnsanalyse (Actin-FSL-reagens)						
Uke 12	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
Måned 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
Måned 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
Måned 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
Måned 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001
Kromogen analyse						
Uke 12	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
Måned 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
Måned 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001
Måned 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
Måned 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Eventuelle prøver tatt innen 7 dager (14 dager hvis et produkt med forlenget halveringstid ble brukt) før/etter eksogen FIX-erstatningsterapi, kvalifiserte ikke.

Hvis en deltaker trakk tilbake samtykket, droppet ut tidlig fra studien eller gjenopptok FIX-profylakse, ble undersøkelsene under besøkene etter samtykketilbaketrekking/utdropping/gjenopptagelse tilskrevet som 1,9 % basert på sykdommens alvorlighetsgrad ved baseline (0,9 % hvis alvorlig og 1,9 % hvis moderat alvorlig).

* Silikabasert ett-trinnsanalyse

§ FIX:C ved baseline ble tilskrevet basert på sykdommens rapportert alvorlighetsgrad ved baseline. Hvis deltakeren var i kategorien alvorlig (FIX:C < 1 %), ble FIX:C ved baseline tilskrevet som 0,9 %. Hvis deltakeren var i kategorien moderat alvorlig (FIX:C 1 til ≤ 2 %), ble FIX:C ved baseline tilskrevet som 1,9 %.

^ Minste kvadraters gjennomsnitt, standardfeil (SE), 95 % KI og ensidig p-verdi var fra lineær blandet effektmodellen (MMRM-modellen) med gjentatte tiltak, med deltaker som den tilfeldige effekten og studiebesøk som en fast effekt. Studiebesøk med $n \geq 10$ ble inkludert i modellen.

Andelene av deltakerne i studie C0371002 som oppnådde spesifikke terskelverdier for faktor IX-aktivitetsnivå over tid etter analyse, er vist i tabell 9.

Ved måned 15 var 85 % av pasientene (33 av 39) i eller over området mild (FIX-aktivitet ≥ 5 %) basert på ett-trinns SynthASil-analyse, og henholdsvis 67 % og 71 % basert på ett-trinns Actin-FSL-analyse og kromogen analyse. Ved måned 24 var 82 % av pasientene (32 av 39) i eller over området mild (FIX-aktivitet ≥ 5 %) basert på ett-trinns SynthASil-analyse, og henholdsvis 71 % og 69 % basert på ett-trinns Actin-FSL-analyse og kromogen analyse.

Tabell 9. Deltakere som oppnådde faktor IX-aktivitetskategori i studie C0371002 over tid

		BEQVEZ (N = 45)		
Kontroll	FIX:C-kategori	Ett-trinnsanalyse (SynthASil-reagens)* n (%)	Ett-trinnsanalyse (Actin-FSL-reagens) n (%)	Kromogen analyse n (%)
Uke 12	Totalt	44	44	44
	0–< 5 %	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5–< 15 %	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15–< 40 %	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40–< 150 %	10 (22,7)	0	0
	≥ 150 %	0	0	0
Måned 6	Totalt	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
Måned 15	Totalt	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
Måned 24	Totalt	39	38	39
	0–< 5 %	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5–< 15 %	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15–< 40 %	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40–< 150 %	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	≥ 150 %	0	0	0
Måned 36	Totalt	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

Eventuelle prøver tatt innen 7 dager (14 dager hvis et produkt med forlenget halveringstid brukes) før/etter eksogen FIX-erstatningsterapi, kvalifiserte ikke.

Hvis en deltaker trakk tilbake samtykket, droppet ut tidlig fra studien eller gjenopptok FIX-profylakse, ble undersøkelsene under besøkene etter samtykketilbaketrekking/utdropping/gjenopptagelse tilskrevet basert på sykdommens alvorlighetsgrad ved baseline (0,9 % hvis alvorlig og 1,9 % hvis moderat alvorlig).

* Silikabasert ett-trinnsanalyse

Langtidseffekt

I studie C0371002 var effekten stabil i løpet av år 2 til år 4 etter infusjon med fidanakogenelaparvovek (tabell 10).

Tabell 10. Oppsummering av ABR_{total}, AIR og årlig faktor IX-bruk over tid*

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

* Pasientene hadde varierende lengde på oppfølging etter infusjon av fidanakogenelaparvovek, og blødnings- og infusjonsratene ble annualisert innenfor hver tidsperiode.

[#] Fra uke 12 til 30. august 2023

^s Fem (5) deltakere gjenopptok FIX-profylakse mellom måned 5 og måned 15.

Hvis profylakse-FIX-regime ble gjenopptatt for en pasient, ble tidsperioden etter gjenopptagelsen av profylakseregimet ekskludert fra beregningen av ABR-endepunkt, men fremdeles inkludert i AIR-beregningen.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med BEQVEZ i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av medfødt faktor IX-mangel (hemofili B). Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere denne preparatomtalen etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Vektor-DNA-nivå for fidanakogenelaparvovek ble målt og kvantifisert i blod og ulike utskillingsmatriser ved hjelp av en qPCR-analyse (kvantitativ polymerase-kjedereaksjon). Denne analysen er sensitiv og spesifikk for vektor-DNA for fidanakogenelaparvovek, men kan også påvise DNA-fragmenter.

Klinisk farmakokinetikk og utskilling («shedding»)

Vektorutskilling etter infusjon med fidanakogenelaparvovek ble undersøkt hos 60 pasienter på flere tidspunkt i kliniske studier (C0371005/C0371003 og C0371002). Vektor-DNA ble utskilt i perifere mononukleære blodceller (PBMC), spytt, urin, sæd og serum/plasma. Generelt oppsto de høyeste nivåene av vektor-DNA i løpet av de første to ukene etter infusjon. De høyeste vektor-DNA-konsentrasjonene ble funnet i serum/plasma sammenlignet med de andre væskematriksene (spytt, urin, sæd). I plasma (kun målt i C0371002) ble det observert en gjennomsnittlig vektor-DNA-toppkonsentrasjon på $2,008 \times 10^9$ vg/ml. Gjennomsnittlig vektor-DNA-toppkonsentrasjon i alle utskillingsmatrisene var $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Full clearance av vektor-DNA ble definert som 3 påfølgende negative resultater (dvs. under kvantifiseringsgrensen, BQL). Vektor-DNA oppnådde full clearance i serum, plasma, spytt og sæd innenfor et gjennomsnitt på 1–4 måneder etter infusjon, og PBMC var den tregeeste væsken og oppnådde full clearance innenfor et gjennomsnitt på 12 måneder. Urin var den høyeste vektor-DNA-konsentrasjonen svært lav i forhold til plasma og gikk ned til full clearance innenfor et gjennomsnitt på 4 uker etter infusjon. På tvers av studier var maksimal observert tid til full clearance av vektor-DNA i spytt, urin og sæd henholdsvis 105 dager, 87 dager og 154 dager.

For å karakterisere det utskilte materialet ytterligere ble spytt-, sæd- og urinprøver fra et delsett på 17 pasienter i studie C0371002 testet ved hjelp av nukleasebehandling (MNase) før DNA-ekstrahering. Nukleasebehandling trekker ut det frittflytende vektor-DNA-et slik at det ikke kan kvantifiseres. Materialet som kvantifiseres etter uttrekking er dermed kun innkapslet virus-DNA. Etter nukleasebehandling og påfølgende DNA-ekstrahering ble mengden fidanakogenelaparvovek målt ved hjelp av qPCR. I spytt var gjennomsnittskonsentrasjonene i undergruppene med og uten MNase-behandling like frem til uke 2, mens alle deltakerne hadde konsentrasjoner på BQL-nivå innen uke 9. I sæd var gjennomsnittskonsentrasjonen ca. 33 % lavere i undergruppen som fikk MNase-behandling frem til uke 3, og BQL for alle deltakerne innen uke 11. I urin var gjennomsnittskonsentrasjonen ca. 30 % lavere i undergruppen som fikk MNase-behandling frem til 72 timer etter infusjon, og var BQL for alle deltakerne innen uke 2.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

Ingen negative funn ble observert i en 90-dagers generell toksisitetsstudie med intravenøs enkeltdose hos cynomolgus-aper ved doser på opptil 5×10^{12} vg/kg (10 ganger den anbefalte dosen til mennesker).

I en studie av biodistribusjon hos aper ble det samlet inn 22 vevsprøver, 30 og 92 dager etter behandling. De høyeste nivåene av vektor-DNA ble funnet i lever, med nivå omtrent 20 ganger høyere enn i milt, organet med de nest høyeste nivåene av genomisk DNA. Det var svært liten biodistribusjon til testiklene.

Gentoksisitet

I en 2-årig vektorintegrasjonsstudie av cynomolgus-aper som fikk administrert 5×10^{12} vg/kg (10 ganger den anbefalte dosen til mennesker), var det ingen indikasjon på at integrasjon av vektor-DNA i vertscelle-DNA resulterte i endret leverfunksjon eller hepatocellulær hyperplasi og karsinom i opptil 2 år. Integrasjonsprofilen ble ansett som benign, ettersom integrasjonene generelt var tilfeldige med lav frekvens som var under publiserte estimater av spontan mutasjonsrate for

leveren, og grunnet fraværet av signifikant klonal ekspansjon. Prekliniske sikkerhetsdata tilgjengelig utover 2 år har ikke blitt fastslått.

Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier. Resultatene av integrasjonsstedsanalysen gjennomført hos cynomolgus-aper og hunder med hemofili B tydet på en benign profil, og det var ingen tegn til klonal ekspansjon. Det var ingen tegn til hepatocellulær hyperplasi hos aper under 92-dagers eller 2-års nekropsier, og heller ikke hos mus i den 1-årige studien.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Ingen dedikerte studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet, inkludert embryoføtale undersøkelser og fertilitetsundersøkelser, ble utført med fidanakogenelaparvovek, ettersom flertallet av pasientpopulasjonen som skal behandles med fidanakogenelaparvovek består av menn. Potensialet for kimbaneoverføring har blitt evaluert hos hannkaniner, og vektor var ikke lenger mulig å påvise i sæd 5 måneder etter administrering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339)
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat (E339)
Natriumklorid
Poloksamer 188
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede fryste hetteglass

3 år

Uåpnede tinte hetteglass

Fryste hetteglass i inneresken tar opptil 1 time å tine ved romtemperatur (opptil 30 °C).

Den totale tiden i romtemperatur mellom uttak av hetteglass fra fryseren til start av dosetilberedning skal ikke overstige 3 timer.

Etter tining skal legemidlet ikke fryses på nytt, men kan oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i inneresken i 24 timer.

Fortynnet infusjonsvæske, oppløsning

Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, med 0,25 % humant serumalbumin (HSA) er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 2 °C til 30 °C. Administrering av fidanakogenelaparvovek-dosen til pasienten skal fullføres innen 24 timer etter dosetilberedning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved -90°C til -60°C , og transporteres ved -100°C til -60°C . Originalpakninger tatt ut av fryseren (-90°C til -60°C) kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30°C) i opptil 5 minutter i forbindelse med overføring mellom ulike ultralave temperaturmiljøer.

Oppbevares stående i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr til bruk, administrasjon eller implantasjon

BEQVEZ leveres i et 2 ml hetteglass av syklisk olefin-kopolymer med en elastomerpropp og et klikk på-lokk av plast. Hvert hetteglass inneholder tilstrekkelig med volum til å sikre 1 ml med ekstraherbart volum.

Totalt antall hetteglass i hver ferdige pakke samsvarer med dosekravet til den enkelte pasient, avhengig av kroppsvekt og faktisk konsentrasjon, og står oppgitt på pakken. Den ferdige pakken består av hetteglass som er inkludert i den indre esken og plassert i den ytre esken (pasientspesifikk pakke).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

På institusjonen skal BEQVEZ transporteres i lukkede, knusesikre og lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte organismer.

BEQVEZ skal håndteres aseptisk under sterile forhold.

Personlig verneutstyr (inkludert hansker, vernebriller, labfrakk og ermer) skal brukes ved håndtering eller administrering av BEQVEZ.

Tining

- Oppbevares i originalpakningen for å unngå eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys.
- BEQVEZ skal oppbevares stående i originalpakningen.
- Ta inneresken ut av ytteresken.
- BEQVEZ-hetteglass tines stående i inneresken i 1 time ved romtemperatur (15°C til 30°C).
- Hetteglassene kan snurres lett rundt, men skal ikke ristes eller vendes opp ned.
- Den totale tiden i romtemperatur mellom uttak av hetteglass fra fryseren til start av dosetilberedning skal ikke overstige 3 timer.
- Undersøk hetteglassene visuelt for partikler og misfarging før bruk. Sørg for at det ikke er synlige iskrystaller i oppløsningen. Ikke bruk hetteglass som inneholder synlige partikler. Den tinte oppløsningen i hetteglasset skal være klar til lett blakket, fargeløs til svakt brun.
- Hetteglass skal ikke fryses på nytt.

Klargjøring før administrasjon

Dette legemidlet tilberedes til intravenøs infusjon ved fortynning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, med 0,25 % humant serumalbumin (HSA).

Klargjøring av fortynningsoppløsning (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, med 0,25 % HSA)

- HSA brukt til klarlegging av dette legemidlet må være kommersielt tilgjengelig. Det anbefalte er enten 20 % v/v eller 25 % v/v HSA.
- Beregn volumet av HSA som trengs for å oppnå en endelig konsentrasjon på 0,25 % v/v HSA i totalt 200 ml infusjonsvolum.
- Beregn volumet av legemidlet som trengs til den pasientspesifikke behandlingen.
 - Se det medfølgende LIS for informasjon om konsentrasjonen av vektorgenomer per hetteglass og for fremgangsmåte for beregning av legemiddel.
 - Merk: Konsentrasjonen av vektorgenomer i LIS er den faktiske konsentrasjonen i hvert hetteglass som skal brukes til beregninger av dosetilberedning.
- Beregn volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som trengs for å oppnå et endelig infusjonsvolum på 200 ml når det er kombinert med legemidlet og HSA.
- Kombiner det beregnede volumet av HSA med det beregnede volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i en beholder som er egnet til intravenøs infusjon.
- Bland fortynningsoppløsningen forsiktig. Skal ikke ristes. Inkuber fortynningsoppløsningen i infusjonsbeholderen ved romtemperatur (15 °C til 30 °C) i minst 10 minutter før du tilsetter BEQVEZ.

Klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning

- Inspiser tint produkt visuelt for partikler før administrering. Ikke bruk hetteglass som inneholder synlige partikler.
- Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.
- Trekk opp det beregnede volumet av BEQVEZ fra hetteglassene ved hjelp av aseptisk teknikk og sterile komponenter.
- Kombiner det opptruckne volumet av BEQVEZ med fortynningsoppløsningen (0,9 % natriumklorid med 0,25 % HSA) slik at det totale infusjonsvolumet blir 200 ml.
- Bland infusjonsvæskeoppløsningen forsiktig. Skal ikke ristes.
- Infusjonsvæskeoppløsningen bør nå romtemperatur før administrering til pasienten.

Administrering av infusjonsvæske, oppløsning

- Til intravenøs bruk.
- Skal ikke infuseres som en intravenøs støt- eller bolusdose.
- Et 0,2 mikrometer intravenøst in-line-filter kan brukes til administrering.

- Det er sterkt anbefalt at infusjonsvæskeoppløsningen administreres til pasienten i løpet av ca. 60 minutter.
- Hvis det oppstår en infusjonsreaksjon under administrering, skal infusjonshastigheten reduseres eller stoppes (se pkt. 4.4).

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Utilsiktet eksponering for BEQVEZ må unngås. Ved hudeksponering må det berørte området rengjøres grundig med såpe og vann i henhold til lokale prosedyrer. Ved eksponering i øyne må det berørte området skylles grundig med vann i minst 15 minutter.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendte legemidler og engangsmateriell som kan ha kommet i kontakt med BEQVEZ (f.eks. hetteglass, alt materiell brukt til injeksjon, inkludert kanyler og eventuelt ubrukt legemiddel), må destrueres i samsvar med lokale retningslinjer for farmasøytisk avfall.

Alt søl av BEQVEZ må tørkes opp med absorberende gasbind, og området med søl må desinfiseres med et klorbasert rengjøringsmiddel etterfulgt av spritservietter. Alt materiell brukt til rengjøring må legges i doble poser og kastes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av farmasøytisk avfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1838/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24 juli 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG H

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før markedsføring av BEQVEZ i det enkelte medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet med nasjonale myndigheter om innhold og format av opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmetoder samt ethvert annet aspekt ved opplæringsprogrammet.

Formålet med opplæringsprogrammet er å gi informasjon om sikker bruk av BEQVEZ og å informere om viktige risikoer forbundet med BEQVEZ.

Innehaver av markedsføringstillatelsen må, i ethvert medlemsland hvor BEQVEZ markedsføres, sørge for at alt helsepersonell og pasienter/pårørende som forventes enten å forskrive, bruke eller føre tilsyn med administreringen av BEQVEZ, har tilgang til/får følgende opplæringspakke. Disse dokumentene oversettes til lokalt språk for å sikre at leger og pasienter forstår de foreslåtte risikominimeringsaktivitetene:

- Opplæringsmateriell til lege
- Informasjonsmateriell til pasient

Opplæringsmateriale til lege består av:

- Preparatomtale
- Veiledning til helsepersonell
- Pasientveiledning
- Pasientkort

Veiledning til helsepersonell:

- Pasienter skal selekteres til behandling med BEQVEZ basert på fravær av eksisterende antistoffer mot AAVRh74var ved hjelp av en validert analyse og status for levertilstand basert på laboratoriedata og bildediagnostikk.
- Veiledningen skal informere om viktige identifiserte risikoer for levertoksisitet og viktige potensielle risikoer for utvikling av faktor IX-hemmere, tromboemboliske hendelser, risiko for malignitet relatert til vektorintegrasjon i DNA-et til kroppsceller, overføring til tredjeparter (horisontal overføring) og kimbaneoverføring, manglende informasjon om langtidssikkerhet, og gi opplysninger om hvordan disse risikoene kan minimeres.
- Før det tas en avgjørelse om behandling, skal helsepersonell diskutere risikoene, fordelene og usikkerhetene med BEQVEZ med pasienten når BEQVEZ presenteres som et behandlingsalternativ, inkludert:
 - At det ikke er identifisert noen prediktive faktorer for pasienter som ikke responderer eller som har lav respons på behandlingen. At pasienter som ikke responderer, likevel er utsatt for langsiktige risikoer.
 - At de langsiktige behandlingseffektene ikke kan forutsies.
 - At det ikke vil foreligge noen plan for gjentatt administrering av legemidlet hos pasienter som ikke responderer eller som har mistet responsen.

- At det er viktig for pasientene å delta i en registerstudie for oppfølging av langtidseffekter.
- At BEQVEZ i enkelte tilfeller krever samtidig administrering av kortikosteroider for å behandle leverskaden som dette legemidlet kan indusere. Dette krever tilstrekkelig overvåking av pasienter og grundig vurdering av andre legemidler som tas samtidig, urtebaserte kosttilskudd og/eller alkohol for å minimere risikoen for levertoksisitet og potensielt redusert behandlingseffekt av BEQVEZ.
- At pasienten må testes regelmessig for utvikling av faktor IX-hemmere etter BEQVEZ-behandling.
- At pasienten får pasientveiledningen og pasientkortet av helsepersonellet.

Informasjonsmateriell til pasienten består av

- Pakningsvedlegget
- Pasientveiledningen
- Pasientkortet

Pasientveiledningen:

- Det er viktig å forstå fullt ut hvilke fordeler og risikoer BEQVEZ-behandling innebærer, og hva som er kjent og ikke ennå kjent om langtidsvirkninger, både når det gjelder effekt og sikkerhet.
- Legen vil derfor diskutere følgende med pasienten før det tas en avgjørelse om å starte behandlingen:
 - BEQVEZ krever i enkelte tilfeller samtidig behandling med kortikosteroider for å håndtere leverskaden som dette legemidlet kan gi, og legen skal sikre at pasientene er tilgjengelige for regelmessige blodprøver for å kontrollere responsen på BEQVEZ og vurdere levertilstanden. Pasienter må informere helsepersonellet om gjeldende bruk av kortikosteroider eller andre immundepende legemidler. Hvis pasienten ikke kan ta kortikosteroider, kan legen anbefale alternative legemidler for å behandle leverproblemer.
 - Ikke alle pasienter har nytte av behandling med BEQVEZ, og årsakene til dette er ikke fastslått. Pasienter som ikke responderer på behandlingen er likevel utsatt for langtidsrisikoer ved BEQVEZ.
 - Opplysninger om hvordan viktige potensielle risikoer for utvikling av faktor IX-hemmere, tromboemboliske hendelser, risiko for malignitet relatert tilvektorintegrasjon i DNA-et til kroppsceller, overføring til tredjeparter (horisontal overføring) og kimbaneoverføring kan gjenkjennes og minimeres gjennom regelmessig overvåkning, som anbefalt av leger.
 - Pasienten må oppsøke lege umiddelbart ved eventuelle symptomer som kan tyde på en tromboembolisk hendelse.
 - Mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere må bruke barriereprevensjon i seks måneder etter administrering av BEQVEZ.

- BEQVEZ har en virusvektorkomponent, og den kan være forbundet med økt risiko for malign tumor. Regelmessig overvåkning av leveren i minst 5 år etter BEQVEZ-behandling er nødvendig hos pasienter med eksisterende risikofaktorer for hepatocellulært karsinom.
- Pasienter skal ikke donere blod, sæd, organer, vev eller celler for transplantasjon.
- Pasienten bør ha med seg pasientkortet til enhver tid, og dette skal fremvises til lege eller sykepleier ved alle legetimer.
- Det er viktig for pasientene å delta i registerstudien for langsiktig overvåkning i 15 år.

Pasientkortet:

- Dette kortet skal informere helsepersonell om at pasienten har fått BEQVEZ mot hemofili B.
- Pasienten skal vise frem pasientkortet ved hvert besøk hos lege eller sykepleier.
- Pasienten må oppsøke lege ved eventuelle symptomer som kan tyde på en tromboembolisk hendelse.
- Pasienten skal ta regelmessige blodprøver og gjennomgå regelmessige undersøkelser, som anvist av legen.
- Kortet skal advare helsepersonell om at pasienten kan komme til å gjennomgå behandling med kortikosteroider for å redusere risikoen for levertoksisitet med BEQVEZ.
- Pasienten skal ikke donere blod, sæd, organer, vev eller celler til transplantasjon.
- Mannlige pasienter skal sørge for at de bruker en barriereprevensjon i 6 måneder etter at de har fått BEQVEZ.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Effektstudie etter markedsføring (PAES): For ytterligere å karakterisere langtidseffekt og -sikkerhet av BEQVEZ hos voksne med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel) uten tidligere faktor IX-hemmere og uten påvisbare antistoffer mot variant AAV-serotype Rh74, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn endelige resultater av registerstudie C0371007 i henhold til avtalt protokoll.	31. desember 2045
Effektstudie etter markedsføring (PAES): For ytterligere å karakterisere langtidseffekt og -sikkerhet av BEQVEZ hos pasienter med hemofili B, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn endelige resultater fra studie C0371017, som inkluderer pasienter som har blitt behandlet med BEQVEZ i alle kliniske studier hvor innehaver av markedsføringstillatelsen er sponsor.	31. mars 2040

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekt og sikkerhet av BEQVEZ hos voksne med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel) uten tidligere faktor IX-hemmere og uten påvisbare antistoffer mot variant AAV-serotype Rh74, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn midlertidige resultater (6 år med data) fra den pivotale studien C0371002 med 45 deltakere som fikk en dose beregnet ved hjelp av faktisk batch-konsentrasjon, og minst 34 måneder med data fra pasienter som fikk en dose basert på nominell konsentrasjonsdosering.	31. desember 2028
For å bekrefte effekt og sikkerhet av BEQVEZ hos voksne med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel) uten tidligere faktor IX-hemmere og uten påvisbare antistoffer mot variant AAV-serotype Rh74, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn endelige resultater (5 år med data) av langtidsoppfølgingsstudie C0371003 med 14 deltakere som fikk 5×10^{11} vektorgenomer per kg (vg/kg) kroppsvekt.	31. januar 2025

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorgenomer/ml, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
fidanakogenelaparvovek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 0,79–1,21 × 10¹³ vektorgenomer av fidanakogenelaparvovek i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339), dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat (E339), natriumklorid, poloksamer 188 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Se faktisk konsentrasjon og Lot-informasjonsarket for beregning av pasientdose.

Faktisk konsentrasjon vg/ml

Antall hetteglass hetteglass. Hvert hetteglass inneholder 1 ml leverbart volum.

Pasientspesifikk pakke med tilstrekkelig antall hetteglass til hver enkelt pasients dose.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter fortynning.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved -90 °C til -60 °C og transporteres ved -100 °C til -60 °C.

Oppbevares stående i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses på nytt etter tining. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon om oppbevaring.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte organismer.

Destrueres i samsvar med lokale retningslinjer for farmasøytisk avfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1838/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INDRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorgenomer/ml, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
fidanakogenelaparvovek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 0,79–1,21 × 10¹³ vektorgenomer av fidanakogenelaparvovek i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339), dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat (E339), natriumklorid, poloksamer 188 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Se faktisk konsentrasjon og Lot-informasjonsarket for beregning av pasientdose.

Faktisk konsentrasjon vg/ml

Antall hetteglass hetteglass. Hvert hetteglass inneholder 1 ml leverbart volum.

Pasientspesifikk pakke med tilstrekkelig antall hetteglass til hver enkelt pasients dose.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter fortynning.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved -90 °C til -60 °C og transporteres ved -100 °C til -60 °C.

Oppbevares stående i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses på nytt etter tining. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon om oppbevaring.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte organismer.

Destrueres i samsvar med lokale retningslinjer for farmasøytisk avfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1838/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT (KONSENTRAT)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorgenomer/ml sterilt konsentrat
fidanakogenelaparvovek
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL VISES PÅ LOT-INFORMASJONSARKET (LIS) SOM ER MED HVER FORSENDELSE FOR ÉN PASIENT

1. LEGEMIDLETS NAVN

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorgenomer/ml, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
fidanakogenelaparvovek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorgenomer av fidanakogenelaparvovek i 1 ml.

Den faktiske konsentrasjonen angitt nedenfor skal brukes til å beregne pasientdosen.

3. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER AV LEGEMIDLET

BEREGNING AV PASIENTDOSE

Hvert hetteglass inneholder 1 ml leverbart volum.

Den anbefalte dosen BEQVEZ er en enkeltdose på 5×10^{11} vektorgenomer per kg (vg/kg) kroppsvekt, administrert som intravenøs infusjon etter fortynning

Pasientvekt (kg): _____ høyde (m): _____ BMI (kg/m^2): _____

Følgende beregningstrinn må utføres for å fastslå pasientens dose:

1. Beregning av pasientens dosevekt

Doseringen av BEQVEZ er basert på pasientens kroppsmasseindeks (BMI) i kg/m^2 .

Pasientens dosevekt-justering i henhold til BMI

Pasientens BMI	Pasientens dosevekt-justering
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Dosevekt = faktisk kroppsvekt
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Fastslå ved hjelp av følgende beregning: Dosevekt (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{høyde (m)}]^2$

Merk:

- Mellomberegningen av høyde (m^2) skal IKKE avrundes.
- Dosevekt bør avrundes til 1 desimal.

2. Beregning av pasientens dosevolum i milliliter (ml)

Pasientens dosevekt i kg $\times$ dose per kilogram (5×10^{11} vg/kg) = dose i vg som skal administreres

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

Dose i vg som skal administreres $\div$ faktisk konsentrasjon (vg/ml) = pasientens dosevolum i ml

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

4. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

5. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta vare på dette dokumentet, og ha det tilgjengelig når administrasjon av BEQVEZ forberedes.

6. OPPBEVARINGSBETINGELSER

7. UTLØPSDATO OG ANNEN PARTISPESIFIKK INFORMASJON

INFORMASJON OM LEVERT LOT

Følgende lot ble produsert og inkludert i denne forsendelsen:

Lot-nummer

Antall hetteglass

Faktisk konsentrasjon (vektorgenomer/ml)

Utløpsdato

8. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte organismer.

Destrueres i samsvar med lokale retningslinjer for farmasøytisk avfall.

9. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

11. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1838/001

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorgenomer/ml, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
fidanakogenelaparvovek

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Legen din vil gi deg et pasientkort. Les det nøye, og følg instruksjonene på det.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva **BEQVEZ** er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får **BEQVEZ**
3. Hvordan **BEQVEZ** gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan **BEQVEZ** oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva **BEQVEZ** er og hva det brukes mot

BEQVEZ er et genterapeutisk legemiddel som inneholder virkestoffet fidanakogenelaparvovek. Et genterapeutisk legemiddel fungerer ved å tilføre et gen i kroppen for å korrigere en genetisk defekt.

BEQVEZ brukes til behandling av alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel) hos voksne som verken har eller har hatt hemmere av faktor IX, og som ikke har antistoffer mot virusvektor AAV-serotype Rh74var.

Personer med hemofili B er født med en endret form av et gen som er nødvendig for å produsere faktor IX. Faktor IX er et protein som er essensielt for at blodet skal koagulere og stoppe blødninger. Personer med hemofili B har for lavt nivå av faktor IX og er utsatt for indre og ytre blødningsepisoder.

Hvordan **BEQVEZ** virker

Virkestoffet i **BEQVEZ**, fidanakogenelaparvovek, tilfører kroppen en fungerende versjon av faktor IX-genet for å korrigere den genetiske defekten som forårsaker blødningsproblemene. Genet er integrert i et virus som er modifisert slik at det ikke kan spre seg i kroppen, men kan tilføre en kopi av faktor IX-genet i levercellene dine. Dette gjør at levercellene kan produsere faktor IX-protein og øke nivået av fungerende faktor IX i blodet. Dette bidrar til at blodet koagulerer bedre og forhindrer eller reduserer blødningsepisoder.

2. Hva du må vite før du får **BEQVEZ**

Du skal ikke få **BEQVEZ**

- dersom du er allergisk overfor fidanakogenelaparvovek eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en pågående infeksjon som enten er akutt (kortvarig) eller kronisk (langvarig), og infeksjonen ikke er kontrollert med legemidler (se avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler).

- dersom du har fremskreden leverfibrose (arrdannelse i og fortykning av levervevet) eller fremskreden levercirrhose (arrdannelse på grunn av langvarig leverskade) (se avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler).

Hvis noe av det ovenstående gjelder for deg, eller hvis du er usikker på noe av det ovenstående, bør du snakke med legen din før du får BEQVEZ.

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen vil utføre flere tester før du får BEQVEZ-behandling.

Antistoff-blodprøver

Legen vil ta blodprøver på forhånd for å undersøke om du har antistoffer (proteiner) rettet mot virustypen som brukes til å lage dette legemidlet. Disse antistoffene kan forhindre at legemidlet virker som det skal.

Tester for å kontrollere leverhelsen

Faktor IX produseres i leverceller etter behandling med BEQVEZ. Snakk med legen din dersom du har eller har hatt problemer med leveren.

Dette legemidlet kan føre til en økning i enkelte enzymer (proteiner som finnes i kroppen) som leveren normalt produserer når den er skadet.

For å finne ut om dette legemidlet er egnet for deg, vil legen ta prøver for å kontrollere tilstanden til leveren din før du starter behandling. Dette omfatter:

- blodprøver for å kontrollere nivået av leverenzymmer og bilirubin (et nedbrytningsprodukt av røde blodceller)
- prøver for å kontrollere fibrose (arrdannelse og fortykkelse av vevet) i leveren.

Snakk med legen din om hva du kan gjøre for å bedre og opprettholde leverens tilstand, inkludert å være bevisst på hvordan eventuelle andre legemidler du tar, kan påvirke leveren (se avsnitt 2, Andre legemidler og BEQVEZ).

Etter behandling med BEQVEZ

Infusjonsrelaterte bivirkninger

Infusjonsrelaterte bivirkninger, inkludert overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner), kan oppstå under eller kort tid etter at du har fått BEQVEZ-infusjonen (via drypp). Legen din vil overvåke deg under og i minst 3 timer etter at du har fått infusjonen.

Symptomer på infusjonsrelaterte bivirkninger kan være lavt blodtrykk, feber, hjertebank, kvalme, oppkast, frysninger eller hodepine. Fortell det til legen **umiddelbart** hvis du opplever disse eller noen andre symptomer under eller rett etter behandlingsinfusjonen.

Avhengig av symptomene dine kan infusjonen få redusert hastighet eller bli avbrutt. Hvis infusjonen avbrytes, kan den startes på nytt med lavere hastighet når infusjonsreaksjonen er over. Legen din kan også vurdere om du bør få legemidler for å håndtere infusjonsreaksjonen.

Regelmessige blodprøver

Etter behandling med BEQVEZ vil legen fortsette å følge med på helsen din. Det er viktig at du diskuterer tidsplanen for disse blodprøvene med legen, slik at de kan tas når det er nødvendig. I løpet av det første året vil legen din ta prøver for å måle leverenzymmer og faktor IX én eller to ganger i uken de første 12 ukene, deretter hver uke fra uke 13 til 18, og deretter i uke 24, 32, 42 og 52. Fra år 2 til

slutten av år 3 vil prøvene tas fire ganger i året, og deretter to ganger i året fra år 4 til slutten av år 6, og årlig etter år 6.

Leverenzymmer

BEQVEZ utløser en respons i immunforsvaret (kroppens naturlige forsvarssystem). Dette kan føre til økt nivå av visse leverenzymmer i blodet kalt transaminaser. Legen vil overvåke leverenzymnivået ditt jevnlig for å sikre at legemidlet fungerer som det skal:

- Hvis du får en økning i leverenzymmer, kan det hende du må ta hyppigere blodprøver for å kontrollere nivået av leverenzymmer til det går tilbake til normalnivå.
- Ved behov, og etter konsultasjon med spesialist i leversykdommer, kan legen ta flere prøver for å utelukke andre årsaker til økning i leverenzymmer.
- Tillegg av legemiddel: Det kan hende du må ta et annet legemiddel (kortikosteroider) i 2 måneder eller mer etter at du har startet behandlingen, for å håndtere transaminaseøkninger eller en reduksjon i faktor IX-aktivitet oppdaget i laboratorieprøver. Legen kan justere dosen av dette legemidlet avhengig av blodprøveresultatene dine og responsen din.

Faktor IX-nivå

Legen vil regelmessig kontrollere faktor IX-nivået ditt for å se om behandlingen med BEQVEZ virker. Hvis du får en økning i leverenzymmer eller trenger å ta et annet legemiddel (f.eks. kortikosteroider), må du ta hyppigere blodprøver for å kontrollere faktor IX-nivået frem til leverenzymene går tilbake til normalverdien eller du stopper å ta det andre legemidlet.

Nøytraliserende antistoffer mot faktor IX-proteiner (faktor IX-hemmere)

Etter at du har fått BEQVEZ er det en risiko for at kroppen din utvikler nøytraliserende antistoffer mot faktor IX. Hvis dette skjer kan det hindre faktor IX i å virke som det skal. Legen kan ta blodprøver for å sjekke om du har disse antistoffene, hvis det oppstår blødningsepisoder som ikke kan kontrolleres.

Risiko for malignitet som kanskje kan ha sammenheng med BEQVEZ

Behandling med BEQVEZ gjør at nytt DNA settes inn i levercellene dine. Selv om det ikke er noe bevis på dette i de kliniske studiene med BEQVEZ, kan dette DNA-et i teorien integreres i DNA-et til leverceller eller DNA-et til andre kroppsceller. Dette kan bidra til en risiko for kreft, for eksempel leverkreft (hepatocellulært karsinom). Du bør derfor snakke med legen din om dette.

Etter behandling med BEQVEZ forventes det at du deltar i en oppfølgingsstudie for å undersøke langtidseffekten av behandlingen i 15 år, hvor godt den fortsetter å virke og eventuelle bivirkninger som kan være knyttet til behandlingen. Hvis du får kreft, kan legen din ta en prøve av kreften (biopsi) for å kontrollere om BEQVEZ er satt inn i celle-DNA-et.

Hvis du er en pasient som allerede kan være mer utsatt for å få hepatocellulært karsinom (f.eks. hvis du har leverfibrose, hepatitt B, hepatitt C eller fettlever (ikke-alkoholisk fettleversykdom)), vil legen din regelmessig (f.eks. hvert år) overvåke din leverhelse over lang tid, i minst 5 år etter at du har fått BEQVEZ, og utføre følgende tester:

- Årlig ultralyd av leveren
- Årlig blodprøve for å se etter økninger i alfa-fetoprotein.

Risiko for unormal blodlevring

Faktor IX er et protein som er nødvendig for at blodet skal koagulere. Etter behandling med BEQVEZ bør nivået ditt av faktor IX-protein øke. Hos enkelte pasienter kan det i en periode øke til et nivå over normalområdet.

Unormalt høyt nivå av faktor IX kan føre til at blodet ditt koagulerer unormalt, noe som øker risikoen for blodpropp, f.eks. i lungene (lungeemboli) eller i en blodåre i benet (venøs eller arteriell trombose). Du kan være i risikozonen for unormal blodproppdannelse dersom du fra før har problemer med hjerte

og blodårer (f.eks. tidligere hjertesykdom (kardiovaskulær sykdom), tykke og stive blodårer (arteriosklerose), høyt blodtrykk (hypertensjon), eller dersom du har diabetes eller er over 50 år).

Kontakt lege umiddelbart dersom du merker tegn på unormal blodlevring, f.eks. plutselige brystmerter, kortpustethet, muskelsvakhet som kommer brått på, tap av følelse og/eller balanse, nedsatt årvåkenhet, talevansker eller hevelse i ett eller begge ben.

Pasienter med nedsatt immunforsvar eller pasienter med hiv-infeksjon eller annen infeksjon

Hvis du har nedsatt immunforsvar (når immunforsvaret er svekket har du redusert evne til å bekjempe infeksjoner), hvis du gjennomgår eller skal gjennomgå en behandling som undertrykker immunforsvaret, eller hvis du har en hiv-infeksjon eller en annen ny eller nylig infeksjon, vil legen avgjøre om du kan få BEQVEZ. BEQVEZ skal ikke brukes hos pasienter med pågående infeksjoner som er akutte (kortvarige) eller kroniske (langvarige), og infeksjonen ikke er kontrollert med legemidler (se avsnitt 2 Du skal ikke få BEQVEZ).

Bruk av andre behandlinger mot hemofili

Etter bruk av BEQVEZ må du snakke med legen om du skal, eller når du skal, stoppe de andre hemofilibehandlingene dine. Det må lages en behandlingsplan for hva som skal gjøres ved eventuell kirurgi, skader, blødninger eller ethvert inngrep som kanskje kan øke risikoen for blødning. Det er svært viktig å fortsette overvåkingen og gå til legen for å avgjøre om du må få andre behandlinger mot hemofili. Snakk med legen umiddelbart dersom du opplever stadige blødninger eller ukontrollerte blødninger.

Motta genterapi på nytt i fremtiden

Etter at du har fått BEQVEZ kommer immunforsvaret ditt til å produsere antistoffer mot proteinene som finnes på skallet til det adenoassosierte viruset (AAV) i BEQVEZ. Det er ennå ikke kjent om, eller under hvilke forhold, behandling med BEQVEZ kan gjenåpne. Hvis kroppen din utsettes for legemidlet en gang til, er det ikke kjent om disse antistoffene vil gjenkjenne viruset og hindre legemidlet i å virke. Det er heller ennå ikke kjent om, eller under hvilke forhold, senere bruk av annen AAV genterapi kan være mulig.

Unngå donasjon av blod og donasjoner til transplantasjoner

Virkestoffet i BEQVEZ kan utskilles midlertidig i blod, sæd eller avfallsstoffer fra kroppen, en prosess som kalles for «shedding» (se også avsnitt 2 Bruk av prevensjon).

Du skal ikke donere blod, sæd, organer, vev eller celler til transplantasjon etter at du har blitt behandlet med BEQVEZ. Dette er viktig for å sikre at personer uten hemofili B ikke eksponeres for BEQVEZ-DNA.

Barn og ungdom

BEQVEZ bør ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år fordi det ennå ikke er undersøkt i denne populasjonen.

Andre legemidler og BEQVEZ

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler og/eller urtebaserte kosttilskudd, ettersom de kan føre til at dette legemidlet ikke fungerer som det skal.

Noen legemidler, urtebaserte kosttilskudd eller alkohol påvirker leveren, noe som kan påvirke responsen på dette legemidlet og kan øke risikoen for leverskade. Informer legen din dersom du begynner å ta noen nye legemidler etter at du har fått BEQVEZ, da noen legemidler kan påvirke leveren din.

Etter behandling med BEQVEZ kan det være at du trenger behandling med kortikosteroider (se avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler). Ettersom kortikosteroider kan påvirke kroppens immunforsvar, kan det hende at vaksiner ikke virker som de skal. Det er viktig at du har fått alle nødvendige vaksiner før du får BEQVEZ. Det kan hende legen vil endre tidspunktet for vaksinasjoner, og kanskje legen anbefaler at du ikke får visse vaksiner mens du behandles med kortikosteroider. Kortikosteroidbehandling kan også påvirkes av andre legemidler. Snakk med legen din hvis du har noen spørsmål.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du får BEQVEZ dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- BEQVEZ anbefales ikke hos kvinner som kan bli gravide, eller som er gravide. Det er ikke kjent om BEQVEZ er trygt å bruke hos disse pasientene, ettersom effekten på graviditet og det ufødte barnet ikke er kjent.
- BEQVEZ er ikke anbefalt under graviditet. Det er ikke kjent om dette legemidlet kan forårsake skade på det ufødte barnet ditt når det gis til deg i løpet av graviditeten.
- BEQVEZ skal ikke brukes under amming. Det er ikke kjent om dette legemidlet utskilles i morsmelk. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Bruk av prevensjon

Mannlige pasienter må sørge for at de bruker barriereprevensjon (som kondom) i 6 måneder etter behandling med BEQVEZ, og partnere må unngå kontakt med sæd i denne perioden. Mannlige pasienter skal heller ikke donere sæd etter å ha fått behandling.

Dette er for å forhindre den teoretiske risikoen for at faktor IX-genet fra en fars BEQVEZ-behandling overføres til et barn eller til pasientens seksualpartner, med ukjente konsekvenser. Diskuter med legen hvilke prevensjonsmetoder som er egnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Personer som har fått BEQVEZ har opplevd bivirkninger, som midlertidig hodepine og svimmelhet. Dette kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis du opplever slike bivirkninger, skal du utvise forsiktighet frem til du er sikker på at det ikke påvirker evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Snakk med lege dersom du har spørsmål.

BEQVEZ inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan BEQVEZ gis

Behandlingen blir gitt på sykehus eller på et senter for behandling av hemofili av en lege som har erfaring med behandling av blodkoagulasjonssykdommer.

Legen regner ut hvor mye behandling du vil få, basert på vekten din (5×10^{11} vg/kg). Behandling med BEQVEZ består av en engangsinfusjon (drypp) inn i en blodåre (en vene). Infusjonen vil vare i 1 time. Det kan være at infusjonen gis saktere dersom du får symptomer på en infusjonsreaksjon (se avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler).

Andre legemidler som du kanskje vil trenge

Legen kan komme til å gi deg et annet legemiddel (kortikosteroider) for å regulere kroppens immunrespons mot viruset. Ta dette legemidlet i henhold til legens anvisninger. Du kan også få noe faktor IX-behandling før infusjonen.

Avslutning av annen faktor IX-behandling

Det kan ta flere uker før bedret blødningskontroll oppnås etter infusjon av BEQVEZ.

Legen vil ta jevnlige blodprøver av deg for å overvåke faktor IX-aktivitetsnivået. Blodprøver vil bli tatt én eller to ganger i uken de første 12 ukene, og deretter med regelmessige intervaller. Legen vil avgjøre om og eventuelt når du skal få, redusere eller stoppe faktor IX-behandlingen (se avsnitt 2 Advarsler og forsiktighetsregler).

Snakk med lege hvis du har noen spørsmål om bruken av BEQVEZ.

Dersom du får for mye av BEQVEZ

Det er usannsynlig at du kommer til å få for mye av dette legemidlet, siden dosen gis på sykehuset. Hvis du likevel skulle få for mye av BEQVEZ, kan legen komme til å ta flere blodprøver og behandle deg etter behov.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- Økt nivå av transaminaser (leverenzymmer) påvist i blodprøver.

Vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer

- Hodepine
- Magesmerter
- Svimmelhet
- Uvelhet (kvalme)
- Feber
- Svakhhet
- Økt nivå av kreatinin (nedbrytningsprodukt fra musklene) i blodprøver
- Økt nivå av laktatdehydrogenase (en markør for skade på vev) i blodprøver

Si fra til lege eller sykepleier dersom du får andre bivirkninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan BEQVEZ oppbevares

Denne informasjonen er til helsepersonell som skal tilberede og gi legemidlet.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

BEQVEZ må oppbevares stående og i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevares ved -90°C til -60°C , og transporteres ved -100°C til -60°C . Pakninger tatt ut av fryseren (-90°C til -60°C) kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30°C) i opptil 5 minutter i forbindelse med overføring mellom ulike ultralave temperaturmiljøer.

Skal ikke fryses på nytt etter tining.

Det tar opptil 1 time å tine fryste hetteglass i inneresken t ved romtemperatur (opptil 30 °C). Total tid i romtemperatur mellom uttak av hetteglass fra fryseren til start av dosetilberedning skal ikke overstige 3 timer.

Når legemidlet først er tint, skal det ikke fryses på nytt, men kan oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i inneresken i 24 timer. Holdbarhet etter fortykning er 24 timer.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av BEQVEZ

- Virkestoff er fidanakogenelaparvovek. Hvert 1 ml hetteglass inneholder en omtrentlig konsentrasjon på $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorgenomer/ml.
- Andre innholdsstoffer er natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339), dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat (E339), natriumklorid, poloksamer 188 og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 BEQVEZ inneholder natrium).

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.

Hvordan BEQVEZ ser ut og innholdet i pakningen

BEQVEZ er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

BEQVEZ leveres i et 2 ml plasthetteglass med et uttrekkbart volum på 1 ml.

Når BEQVEZ er tint, er det en klar til lett blakket, fargeløs til svakt brun oppløsning.

BEQVEZ leveres i en eske som inneholder antallet hetteglass som trengs til én pasientdose.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

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 farmaceutске 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

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Viktig: Se preparatomtalen før bruk.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

På institusjonen bør BEQVEZ transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.

BEQVEZ skal håndteres aseptisk under sterile forhold.

Personlig verneutstyr (inkludert hansker, vernebriller, labfrakk og ermer) skal brukes ved håndtering eller administrering av BEQVEZ.

Tining

- Oppbevares i originalpakningen for å unngå eksponering for direkte sollys og ultrafiolett lys.
- BEQVEZ skal oppbevares stående i originalpakningen.
- Ta inneresken ut av ytteresken.
- BEQVEZ-hetteglass skal tines stående i inneremballasjen i 1 time ved romtemperatur (15 °C til 30 °C).
- Hetteglassene kan snurres lett rundt, men skal ikke ristes eller vendes opp ned.
- Total tid i romtemperatur mellom uttak av hetteglass fra fryseren til start av dosetilberedning skal ikke overstige 3 timer.
- Undersøk hetteglassene visuelt for partikler og misfarging før bruk. Sjekk at oppløsningen ikke inneholder synlige iskrystaller. Ikke bruk hetteglass som inneholder synlige partikler. Den tinte oppløsningen i hetteglasset skal være en klar til lett blakket, fargeløs til svakt brun oppløsning.
- Hetteglass skal ikke fryses på nytt.

Klargjøring før administrering

Dette legemidlet er klargjort til intravenøs infusjon ved fortynning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, med 0,25 % humant serumalbumin (HSA).

Klargjøring av fortynningsoppløsning (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, med 0,25 % HSA)

- HSA brukt til klargjøring av dette legemidlet må være kommersielt tilgjengelig. Det anbefalte er enten 20 % v/v eller 25 % v/v HSA.

- Beregn volumet av HSA som trengs for å oppnå en endelig konsentrasjon på 0,25 % v/v HSA i totalt 200 ml infusjonsvolum.
- Beregn volumet av legemidlet som trengs til den pasientspesifikke behandlingen.
 - Se det medfølgende Lot-informasjonsarket (LIS) for informasjon om konsentrasjonen av vektorgenomer per hetteglass og for fremgangsmåte for beregning av legemiddel.
 - Merk: Konsentrasjonen av vektorgenomer i LIS er den faktiske konsentrasjonen i hvert hetteglass som skal brukes til beregninger av dosetilberedning.
- Beregn volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, som trengs for å oppnå et endelig infusjonsvolum på 200 ml når det er kombinert med legemidlet og HSA.
- Kombiner det beregnede volumet av HSA med det beregnede volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, i en beholder som er egnet til intravenøs infusjon.
- Bland fortynningsoppløsningen forsiktig. Skal ikke ristes. Inkuber fortynningsoppløsningen i infusjonsbeholderen ved romtemperatur (15 °C til 30 °C) i minst 10 minutter før du tilsetter BEQVEZ.

Klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning

- Inspiser tint produkt visuelt for partikler før administrering. Ikke bruk hetteglass som inneholder synlige partikler.
- Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.
- Trekk opp det beregnede volumet av BEQVEZ fra hetteglassene ved hjelp av aseptisk teknikk og sterile komponenter.
- Kombiner det opptruckne volumet av BEQVEZ med fortynningsoppløsningen (0,9 % natriumklorid med 0,25 % HSA) slik at det totale infusjonsvolumet blir 200 ml.
- Bland infusjonsvæskeoppløsningen forsiktig. Skal ikke ristes.
- Infusjonsvæskeoppløsningen bør nå romtemperatur før administrering til pasienten.

Administrering av infusjonsvæske, oppløsning

- Til intravenøs bruk.
- Skal ikke infunderes som en intravenøs støt- eller bolusdose.
- Et 0,2 mikrometer intravenøst in-line-filter kan brukes til administrering.
- Infusjonsvæskeoppløsningen skal administreres til pasienten i løpet av ca. 60 minutter.
- Hvis det oppstår en infusjonsreaksjon under administrering, skal infusjonshastigheten reduseres eller stoppes (se pkt. 4.4 i preparatomtalen).

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Utilsiktet eksponering for BEQVEZ må unngås. Ved hudeksponering må det berørte området rengjøres grundig med såpe og vann i henhold til lokale prosedyrer. Ved eksponering i øyne må det

berørte området skylles grundig med vann i minst 15 minutter.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Ubrukt legemiddel og engangsmateriell som kan ha kommet i kontakt med BEQVEZ (f.eks. hetteglass, alt materiell brukt til injeksjon, inkludert kanyler og eventuelt ubrukt legemiddel), må destrueres i samsvar med lokale retningslinjer for farmasøytisk avfall.

Alt søl av BEQVEZ må tørkes opp med absorberende gasbind, og området med søl må desinfiseres med et klorbasert rengjøringsmiddel etterfulgt av spritservietter. Alt materiell brukt til rengjøring må legges i doble poser og kastes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av farmasøytisk avfall.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg