

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

BEQVEZ 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genoma/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Fidanakogen elaparvovek je lijek za gensku terapiju koji se sastoji od rekombinantne virusne kapside dobivene iz prirodno prisutnog adeno-povezanog virusnog serotipa Rh74 (AAVRh74var) s upakiranim genomom koji sadrži transgen ljudskog faktora koagulacije IX (FIX) modificiranog da bude varijanta faktora IX visoke aktivnosti (Padua) poznata pod nazivom FIX-R338L.

Fidanakogen elaparvovek se proizvodi u stanicama bubrega ljudskog embrija tehnologijom rekombinantne DNA.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedan ml fidanakogen elaparvoveka sadrži $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genoma (vg).

Jedna bočica sadrži volumen od 1 ml koji se može izvući iz bočice.

Kvantitativne informacije u vezi stvarne koncentracije i izračuna doze za bolesnike dostupne su u Listu s informacijama o seriji priloženom uz lijek za liječenje.

Ukupan broj bočica u jednom pakiranju odgovara potrebama doziranja pojedinog bolesnika, ovisno o tjelesnoj težini bolesnika i stvarnoj koncentraciji (vidjeti dijelove 4.2 i 6.5).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 4,55 mg natrija po bočici.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago smeđa otopina s pH vrijednošću 6,8 – 7,8 i osmolarnošću od približno 348 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

BEQVEZ je indiciran za liječenje teške i umjereno teške hemofilije B (urođeni nedostatak faktora IX) u odraslih bolesnika bez inhibitora faktora IX u anamnezi i bez mjerljivih protutijela na varijantu AAV-a serotipa Rh74.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba primjenjivati liječnik iskusan u liječenju hemofilije u za to specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi. Preporučuje se da se ovaj lijek primjenjuje u okruženju u kojem je dostupno osoblje i oprema za liječenje mogućih reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Profilaktička doza nadomjesne terapije faktorom IX treba se dati prije infuzije fidanakogen elaparvoveka (vidjeti dio 4.4).

Odabir bolesnika

Potrebno je potvrditi podobnost za liječenje unutar 8 tjedana prije infuzije sljedećim rezultatima testova:

- negativan rezultat na postojeća protutijela na AAVRh74var treba procijeniti medicinskim proizvodom s oznakom „CE” za *in vitro* dijagnostiku (IVD) s odgovarajućom namjenom. Ako medicinski proizvod s oznakom „CE” za IVD nije dostupan, potrebno je koristiti zamjenski validirani test.
- odsutnost klinički značajne bolesti jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
- negativan rezultat na inhibitore faktora IX na temelju anamneze i rezultat testa < 0,6 Bethesda jedinica (engl. *Bethesda Units*, BU).
- odsutnost aktivnih infekcija, bilo akutnih (kao što su akutne respiratorne infekcije ili akutni hepatitis) ili nekontroliranih kroničnih infekcija (kao što je aktivni kronični hepatitis B, hepatitis C ili infekcija virusom humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus infection*, HIV) (vidjeti dio 4.3).

Doziranje

Preporučena doza lijeka BEQVEZ je jednokratna doza od 5×10^{11} vektorskih genoma po kilogramu (vg/kg) tjelesne težine.

Kako biste odredili dozu za bolesnika, treba slijediti sljedeće korake za izračunavanje doze:

Izračun tjelesne težine prema kojoj se određuje doza bolesnika

Doza lijeka BEQVEZ temelji se na indeksu tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) bolesnika izraženom u kg/m^2 .

Tablica 1. Prilagodba tjelesne težine prema kojoj se određuje doza bolesnika ovisno o BMI-u

BMI bolesnika	Prilagodba tjelesne težine prema kojoj se određuje doza bolesnika (kg)
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Tjelesna težina prema kojoj se određuje doza = stvarna tjelesna težina
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Odredite primjenom sljedećeg izračuna: Tjelesna težina prema kojoj se određuje doza (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{visina (m)}]^2$

Napomena:

- Srednji izračun visine (m^2) se NE SMIJE zaokružiti.
- Tjelesna težina prema kojoj se određuje doza treba se zaokružiti na 1 decimalno mjesto.

Izračun bolesnikovog volumena doze u mililitrima (ml)

Tjelesna težina prema kojoj se određuje doza bolesnika u kilogramima (kg) \times ciljna doza po kilogramu (5×10^{11} vg/kg) = doza u vg koju je potrebno primijeniti

Doza u vg koju treba primijeniti \div stvarna koncentracija (vg/ml)* = volumen doze bolesnika u ml

*Vidjeti priloženi List s informacijama o seriji (engl. *Lot Information Sheet*, LIS) za informacije koje se odnose na stvarnu koncentraciju vg po bočici.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost fidanakogen elaparoveka nisu ispitane u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Fidanakogen elaparovek je kontraindiciran u bolesnika s uznapredovalom fibrozom jetre ili uznapredovalom cirozom jetre (vidjeti dio 4.3) i ne preporučuje se za primjenu u bolesnika s drugim značajnim poremećajima jetre i žuči (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji su pozitivni na HCV / pozitivni na HBV / pozitivni na HIV

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika koji su pozitivni na virus hepatitisa C (HCV), pozitivni na virus hepatitisa B (HBV) i/ili pozitivni na virus humane imunodeficijencije (HIV). Dostupni su ograničeni podaci u bolesnika s kontroliranim infekcijama HIV-om te aktivnim HCV-om i HBV-om u povijesti bolesti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Sigurnost i djelotvornost lijeka BEQVEZ nisu ispitane u bolesnika s klinički značajnim oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin > 2,0 mg/dl).

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost fidanakogen elaparoveka u bolesnika u dobi od ≥ 63 godine nisu ustanovljene. Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fidanakogen elaparoveka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

BEQVEZ se primjenjuje u obliku jednokratne doze intravenskom infuzijom tijekom približno 60 minuta u odgovarajućem volumenu za infuziju (vidjeti dio 6.6).

Ne infundirati u obliku brze intravenske injekcije niti u obliku bolusa. U slučaju reakcije na infuziju tijekom primjene, treba usporiti brzinu infuzije ili prekinuti infuziju kako bi se osigurala podnošljivost bolesnika. Ako se infuzija prekine, može se ponovno započeti sporijom brzinom nakon povlačenja reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.4).

Prije primjene treba provjeriti odgovara li bolesnikov identitet (ID) jedinstvenim podacima o bolesniku (tj. broju serije) na bočicama, unutarnjim kutijama, vanjskim kutijama i u priloženoj dokumentaciji. Ukupan broj bočica namijenjen za primjenu mora također biti potvrđen provjerom podataka specifičnih za bolesnika navedenih na LIS-u.

Za detaljne upute o pripremi, primjeni, mjerama koje se trebaju poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja i odlaganju lijeka, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivne infekcije, bilo akutne ili nekontrolirane kronične infekcije (vidjeti dio 4.4).

Uznapredovala fibroza jetre ili uznapredovala ciroza jetre (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Postojeći imunitet protiv AAVRh74var

Do stvaranja anti-AAVRh74var protutijela može doći nakon izlaganja virusu koji je vrlo sličan modificiranom virusu. Prije primjene potrebno je dokazati odsutnost protutijela na AAVRh74var primjenom na odgovarajući način validiranog testa (vidjeti dijelove 4.1 i 4.2). Preporučuje se da se bolesnici doziraju što je vremenski bliže moguće (npr. unutar 8 tjedana) nakon testiranja na protutijela koje potvrđuje odsutnost anti-AAVRh74var protutijela.

Procjena stanja jetre i žuči prije početka liječenja

Procjenom stanja jetre i žuči prije početka liječenja potrebno je potvrditi odsutnost klinički značajne bolesti jetre i žuči, definirane bilo kojim od opisa navedenih u nastavku.

- razine alanin transaminaze (ALT), aspartat transaminaze (AST) ili alkalne fosfataze (ALP) $> 2 \times$ gornje granice normale (GGN), imajući na umu da će biti potrebna najmanje 2 očitavanja za tumačenje varijabilnosti tijekom vremena (najviše unutar 4 tjedna)
- bilirubin $> 1,5 \times$ GGN (najviše unutar 4 tjedna)
- postojeća koagulopatija povezana s jetrom, hipoalbuminemija, perzistirajuća žutica, ciroza, aktivni virusni hepatitis
- portalna hipertenzija, splenomegalija ili jetrena encefalopatija u anamnezi
- negativna procjena fibroze (najviše 3 mjeseca prije infuzije)

U slučaju radioloških abnormalnosti jetre i/ili dugotrajnih povećanja jetrenih enzima, preporučuje se razmatranje savjetovanja s hepatologom radi ocjene ispunjavanja uvjeta za primjenu lijeka BEQVEZ.

Bolesnici s aktivnim infekcijama, bilo akutnim ili nekontroliranim kroničnim infekcijama

Nema kliničkog iskustva s primjenom fidanakogen elaparoveka u bolesnika s akutnim infekcijama (kao što su akutne respiratorne infekcije ili akutni hepatitis) ili nekontroliranim kroničnim infekcijama (kao što je aktivni kronični hepatitis B). Moguće je da takve akutne ili nekontrolirane infekcije mogu utjecati na odgovor na fidanakogen elaparovek i smanjiti njegovu djelotvornost i/ili uzrokovati nuspojave. U bolesnika s takvim infekcijama liječenje fidanakogen elaparovekom je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3). Ako postoje znakovi ili simptomi akutnih ili nekontroliranih kroničnih aktivnih infekcija, liječenje fidanakogen elaparovekom mora se odgoditi dok se infekcija ne povuče ili stavi pod kontrolu.

Dostupni su ograničeni klinički podaci u bolesnika s kontroliranom HIV infekcijom liječenih fidanakogen elaparovekom.

Reakcije povezane s infuzijom

Moguće su reakcije na infuziju, uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaksiju tijekom ili nedugo nakon infuzije fidanakogen elaparoveka. Bolesnike treba pomno pratiti radi moguće pojave reakcija na infuziju tijekom čitavog razdoblja primanja infuzije i najmanje tijekom 3 sata nakon završetka

infuzije. Potrebno je pomno se pridržavati preporučene brzine infuzije kako bi se osigurala podnošljivost bolesnika. Sumnja na reakciju na infuziju zahtijeva usporavanje ili trenutni prekid infuzije (vidjeti dio 4.2). Na temelju kliničke prosudbe, liječenje reakcija na infuziju treba provesti u skladu sa smjernicama za liječenje alergijskih reakcija, uključujući prekid primjene lijeka i/ili primjenu odgovarajućeg liječenja.

Kako bi se minimizirao rizik od akutnih reakcija preosjetljivosti, potrebno je pomno pratiti bolesnike radi moguće pojave kliničkih znakova i simptoma reakcija na infuziju i akutnih ili odgođenih reakcija preosjetljivosti. Bolesnike treba informirati o ranim simptomima i znakovima reakcija preosjetljivosti i savjetovati ih da se obrate svom liječniku i/ili odmah potraže hitnu medicinsku skrb ako se u njih pojavi reakcija povezana s infuzijom.

Prekid primjene koncentrata faktora IX

Nakon infuzije fidanakogen elaparoveka bolesnici trebaju prekinuti s primanjem profilakse kada se razine endogene koagulacijske aktivnosti faktora IX (engl. *factor IX coagulant activity*, FIX:C) budu smatrale dovoljnim za sprječavanje spontanog krvarenja.

Praćenje aktivnosti faktora IX i funkcije jetre

Nakon primjene fidanakogen elaparoveka u bolesnika se može razviti prolazno i asimptomatsko povećanje vrijednosti transaminaza (vidjeti dio 4.8). Iako nije još ustanovljena točna etiologija povećanja, vjeruje se da su imunološki posredovana povećanja vrijednosti u testovima jetrene funkcije rezultat odgovora potaknutog kapsidom AAV-a s naknadnom lizom hepatocita i upalom.

Potrebno je pratiti razine ALT-a/AST-a i aktivnosti faktora IX nakon primjene fidanakogen elaparoveka (vidjeti tablicu 2). Preporučuje se praćenje razina kreatin fosfokinaze radi procjene alternativnih uzroka povišenja vrijednosti ALT-a (uključujući potencijalno hepatotoksične lijekove ili sredstva, konzumiranje alkohola ili naporne vježbe). Kako bi se kontrolirale jetrene reakcije i spriječio ili ublažilo moguće smanjenje ekspresije transgena, potrebno je započeti s liječenjem kortikosteroidima kao odgovor na povišene vrijednosti aminotransferaza (vidjeti tablicu 3 i tablicu 4).

Tijekom prvih šest mjeseci nakon primjene lijeka BEQVEZ, svrha praćenja funkcije jetre i faktora IX je otkrivanje povećanja vrijednosti transaminaza, koje može upućivati na smanjenu aktivnost faktora IX ili biti popraćeno njom, te koje može ukazivati na potrebu za uvođenjem liječenja kortikosteroidima. Istekom prvih šest mjeseci nakon primjene lijeka BEQVEZ, praćenje jetrene funkcije i faktora IX je potrebno za ocjenu zdravlja jetre i rizika od krvarenja.

Tablica 2. Preporučeno praćenje funkcije jetre (vrijednosti ALT i AST) i aktivnosti faktora IX*

Vremensko razdoblje	Učestalost praćenja ^a
Od 1. do 12. tjedna	Jednom ili dvaput tjedno
Od 13. do 18. tjedna	Tjedno
Od 19. do 52. tjedna (kraj 1. godine)	U 24., 32., 42. i 52. tjednu
Od 2. godine do kraja 3. godine ^b	Tromjesečno
Od 4. godine do kraja 6. godine	Dvaput godišnje
Nakon 6. godine	Godišnje

*Gdje je to moguće, preporučuje se korištenje istog laboratorija za praćenje tijekom vremena, osobito tijekom razdoblja za donošenje odluke o liječenju kortikosteroidima, radi minimiziranja utjecaja varijabilnosti među laboratorijima.

^a Tijekom postupnog smanjivanja doze kortikosteroida preporučuje se tjedno praćenje i prema kliničkoj potrebi. Prilagodba učestalosti praćenja može također biti indicirana, ovisno o situaciji u pojedinog bolesnika.

^b S početkom u 65. tjednu

Varijabilnost testova aktivnosti faktora IX

S obzirom na praćenje aktivnosti faktora IX, rezultati terenskog ispitivanja ukazuju na varijabilnost među laboratorijima kod svih različitih jednofaznih reagensa korištenih u ispitivanju, uz više varijabilnosti pri nižim razinama (0,025 IU/ml). Navedeni rezultati podržavaju prethodne podatke koji pokazuju razlike u aktivnosti faktora IX iz varijante FIX-R338L, dobivene od transgena, u različitim

jednofaznim testovima i kromogenim testovima, uz dosljedno veću aktivnost faktora IX zabilježenu kod jednofaznih testova temeljenih na silicijevom dioksidu.

Gdje je to moguće, preporučuje se korištenje istog laboratorija (kromogeni ili jednofazni testovi) za praćenje aktivnosti faktora IX tijekom vremena, osobito tijekom razdoblja za donošenje odluke o liječenju kortikosteroidima, radi minimiziranja utjecaja varijabilnosti među laboratorijima.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, varijanta proteina FIX-R338L transgena u uzorcima plazme ispitanika liječenih fidanakogen elaparvovekom nije utjecala na detekciju aktivnosti FIX-a proizvoda FIX-a dobivenih iz plazme, rekombinantnih ili rekombinantnih produljenog poluvijeka, koji su bili dodani u uzorke plazme i ocijenjeni s dva jednofazna testa (Actin FSL i SynthASil), kao i kromogenim testom koji koristi Rox FIX. Glikol pegilirani rekombinantni proizvodi FIX-a nisu bili ocijenjeni u ispitivanju. Ne preporučuje se korištenje testa aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (engl. *activated partial thromboplastin time*, aPTT) temeljenog na silicijevom dioksidu za mjerenje FIX:C-a u prisutnosti (rekombinantnih) proizvoda FIX-a. Kada se koriste (rekombinantni) proizvodi FIX-a, potrebno je potražiti smjernice za praćenje u njihovim informacijama o lijeku.

Uvođenje i primjena kortikosteroida

Potrebno je početi s liječenjem kortikosteroidima ako se opaze povišenja vrijednosti aminotransferaza ili smanjenje aktivnosti faktora IX kako bi se održala ekspresija transgena putem transduciranih hepatocita (vidjeti tablice 3 i 4). Ograničeni su podaci o koristi uvođenja novog ciklusa kortikosteroida nakon prvih 6 mjeseci nakon primjene lijeka BEQVEZ.

Tablica 3 prikazuje preporučeni ciklus smanjenja peroralno primijenjenih kortikosteroida (tj. prednizona/prednizolona), koji će se prvi uzeti u obzir za supresiju abnormalnih laboratorijskih vrijednosti vezanih uz funkciju jetre. Preporučuje se informacije o rizicima i potrebnim mjerama opreza potražiti u informacijama o lijeku za kortikosteroid. U nedostatku alternativne etiologije, liječenje kortikosteroidima bi se posebno preporučilo za hepatitis izazvan vektorom ako su ispunjeni bilo koji od sljedećih kriterija:

Povećane vrijednosti transaminaza (ALT i AST)

- Vrijednost transaminaze $2 \times$ GGN ili pojedinačno povećanje $\geq 1,5$ puta od zadnje vrijednosti dobivene prije infuzije (vidjeti dio 4.2).
- Uzastopna povećanja.

Smanjenje aktivnosti faktora IX

- Pojedinačno značajno smanjenje koje bi moglo potaknuti nastanak rizika od krvarenja, koje nije povezano s nedavnom infuzijom vanjskog lijeka s faktorom IX ili inhibitora faktora IX.
- Uzastopna smanjenja ako se pojavljuju tijekom prvih 120 dana nakon infuzije.

Tablica 3. Preporučeni režim liječenja za peroralno primijenjene kortikosteroide

Raspored (režim liječenja za peroralno primijenjene kortikosteroide)	Prednizolon/prednizon (mg/dan)
1. tjedan	~60 do 100 ovisno o tjelesnoj težini
2. tjedan	60*
3. tjedan	40
4. tjedan	30
5. tjedan	30
Doza održavanja dok se vrijednost ALT/AST ne vrati na početnu razinu	20
Postupno smanjujte dozu nakon što je postignuta početna razina	Smanjujte za 5 mg/dan dok nije postignuta doza od 10 mg/dan te nakon toga smanjujte dozu za 2,5 mg/tjedan do 5 mg dnevno.

* Naknadno postupno smanjivanje doza prednizolona/prednizona ne smije započeti dok se vrijednosti ALT-a i/ili AST-a nisu smanjile u najmanje 2 uzastopna laboratorijska vađenja krvi ili se vratile na približno početne razine (prije primjene) i dok bilo koje smanjenje aktivnosti faktora IX nije dostiglo plato.

Ako nema znakova povlačenja povećanja transaminaza ili smanjenja aktivnosti faktora IX nakon prvog tjedna liječenja peroralno primijenjenim kortikosteroidima, potrebno je razmotriti primjenu kombinacije intravenski primijenjenog metilprednizolona i peroralno primijenjenih kortikosteroida i prema potrebi se savjetovati s hepatologom (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4. Preporučeni režim liječenja za kombinaciju intravenski i peroralno primijenjenih kortikosteroida

Raspored (režim liječenja kortikosteroidima)	Peroralno primijenjen prednizolon/prednizon (mg/dan)	Intravenski primijenjen metilprednizolon (mg/dan)
1.* do 3. dan	nije primjenjivo	1000
4. do 7. dan	20	nije primjenjivo
2. tjedan	60	nije primjenjivo
3. tjedan	60	nije primjenjivo
4. tjedan	40	nije primjenjivo
5. tjedan	30	nije primjenjivo
6. tjedan	30	nije primjenjivo
7. tjedan	20	nije primjenjivo
8. tjedan	10	nije primjenjivo
9. tjedan	5	nije primjenjivo

* 1. dan pojačavanja liječenja

Praćenje za razvoj inhibitora faktora IX

Nisu dostupni klinički podaci u bolesnika s mjerljivim inhibitorima faktora IX liječenih fidanakogen elaparvovekom. Lijek BEQVEZ nije indiciran za primjenu u bolesnika s inhibitorima faktora IX u anamnezi (vidjeti dio 4.1).

Bolesnike je potrebno pratiti nakon primjene lijeka BEQVEZ putem odgovarajućih kliničkih opažanja i laboratorijskih testova radi mogućeg razvoja inhibitora faktora IX. Potrebno je provesti test koji otkriva inhibitore faktora IX u slučaju nekontroliranog krvarenja ili smanjenja razina aktivnosti faktora IX u plazmi.

Rizik od zloćudne bolesti u vezi s integriranjem vektora u DNA stanica tijela

S obzirom da postoji teoretski rizik od zloćudne transformacije koja dovodi do raka uslijed integracije u DNA stanice domaćina posredovane AAV-om, treba razmotriti redovito dugoročno praćenje (vidjeti „Dugoročno praćenje“).

Preporučuje se da bolesnici s postojećim čimbenicima rizika za hepatocelularni karcinom (kao što je hepatička fibroza, bolest hepatitis C ili B, bolest nealkoholne masne jetre) budu podvrgnuti redovitim pregledima jetre ultrazvukom i da se redovito prate radi mogućeg povećanja alfa-fetoproteina (AFP) na godišnjoj bazi tijekom najmanje 5 godina nakon primjene lijeka BEQVEZ (vidjeti dio 4.3).

U slučaju pojave zloćudne bolesti, zdravstveni radnik koji provodi liječenje treba kontaktirati nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kako bi dobio upute o prikupljanju uzoraka bolesnika za ispitivanje potencijalnog integriranja vektora i analizu mjesta integracije.

Mjere povezane s izlučivanjem transgenske DNA

Muške bolesnike treba informirati o potrebi za poduzimanjem kontracepcijskih mjera za njih ili njihove partnerice reproduktivne dobi. Primjena lijeka BEQVEZ se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi (vidjeti dio 4.6).

BEQVEZ se može prenijeti na osobe koje nisu bolesnici koji primaju liječenje, putem ekskreta i sekreta bolesnika (vidjeti dio 5.2). Do privremenog izlučivanja vektora intravenski primijenjenih genskih terapija koje se temelje na AAV-u dolazi primarno kroz urin te, u nekoj mjeri, slinu i sluz.

Kako bi se minimizirao rizik prijenosa na druge osobe, bolesnike treba uputiti o pravilnoj higijeni ruku kada se dođe u izravan kontakt sa sekretima ili ekskretima bolesnika.

Navedene mjere opreza potrebno je slijediti tijekom 6 mjeseci nakon infuzije lijeka BEQVEZ, osobito u slučaju trudnoće ili imunodeficijencije bliskih kontakata.

Rizik od tromboembolijskih događaja

U bolesnika s hemofilijom B s postojećim čimbenicima rizika za tromboembolijske događaje, kao što su kardiovaskularna ili kardiometabolička bolest u anamnezi, arterioskleroza, hipertenzija, dijabetes, uznapredovala životna dob, mogući rizik od trombogenosti može biti veći nakon liječenja.

Potrebno je pregledati bolesnike prije i nakon primjene fidanakogen elaparvoveka radi čimbenika rizika od pojave tromboze i općih čimbenika kardiovaskularnog rizika. Ovisno o postignutim razinama aktivnosti faktora IX bolesnike treba savjetovati prema njihovom vlastitom stanju. Bolesnici trebaju odmah potražiti hitnu medicinsku skrb ako opaze znakove ili simptome koji ukazuju na trombotički događaj.

Imunokompromitirani bolesnici

Nijedan imunokompromitirani bolesnik, uključujući bolesnike podvrgnute imunosupresivnom liječenju unutar 30 dana prije infuzije fidanakogen elaparvoveka, nije bio uključen u klinička ispitivanja fidanakogen elaparvoveka.

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u navedenih bolesnika nisu ustanovljene. Primjena u imunokompromitiranih bolesnika temelji se procjeni zdravstvenog radnika, koja uzima u obzir opće zdravlje bolesnika i potencijal za korištenje kortikosteroida nakon liječenja fidanakogen elaparvovekom.

Korištenje koncentrata faktora IX ili hemostatskih lijekova nakon liječenja fidanakogen elaparvovekom

Nakon primjene fidanakogen elaparvoveka:

- Koncentrati faktora IX/hemostatski lijekovi mogu se koristiti u upravljanju perioperativnim uvjetima i u slučaju invazivnih postupaka, kirurških zahvata, trauma ili krvarenja, u skladu s važećim smjernicama za liječenje hemofilije i na temelju trenutnih razina aktivnosti faktora IX u bolesnika.

- Ako su bolesnikove razine aktivnosti faktora IX konstantno ≤ 2 IU/dl, a bolesnik ima ponavljajuće epizode spontanog krvarenja, liječnici bi trebali razmotriti korištenje koncentrata faktora IX kako bi se takve epizode minimizirale, u skladu s važećim smjernicama za liječenje hemofilije. Ciljne zglobove treba liječiti u skladu s relevantnim smjernicama za liječenje.

Prilikom praćenja hemostatske aktivnosti u bolesnika, laboratorijske pretrage nakon infuzije lijeka BEQVEZ potražiti u dijelu 4.4.

Ponavljanje liječenja i utjecaj na druge terapije posredovane AAV-om

Još nije poznato može li se i pod kojim uvjetima ponoviti liječenje fidanakogen elaparvovekom te u kojoj mjeri razvijena endogena križno reaktivna protutijela mogu stupiti u interakciju s kapsidama AAV vektora korištenih u drugim genskim terapijama, utječući potencijalno na djelotvornost njihovog liječenja.

Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni ovim lijekom ne smiju donirati krv, organe, tkivo i stanice za transplantaciju. Navedena informacija se nalazi u Kartici za bolesnika koju bolesnik treba dobiti nakon liječenja.

Dugoročno praćenje

Očekuje se da će bolesnici biti uključeni u registar za praćenje bolesnika s hemofilijom tijekom 15 godina nakon infuzije, kako bi se bolje razumjela dugoročna sigurnost i djelotvornost navedene genske terapije.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

BEQVEZ će se razrijediti otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dio 6.6) te to treba uzeti u obzir u vezi s ukupnim unosom natrija iz svih izvora koji će bolesnik primiti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Hepatotoksični lijekovi ili tvari

Iskustvo s primjenom fidanakogen elaparvoveka u bolesnika koji primaju hepatotoksične lijekove ili koriste hepatotoksične tvari je ograničeno. Potreban je oprez kod primjene potencijalno hepatotoksičnih lijekova, biljnih dodataka prehrani i alkohola u bolesnika liječenih fidanakogen elaparvovekom, jer se djelotvornost fidanakogen elaparvoveka može smanjiti, a rizik od pojave ozbiljnih jetrenih reakcija povećati nakon primjene fidanakogen elaparvoveka.

Prije primjene fidanakogen elaparvoveka potrebno je uzeti u obzir postojeće istodobno primijenjene lijekove bolesnika kako bi se odredilo trebaju li se prilagoditi radi sprječavanja mogućih predviđenih interakcija.

Nakon primjene fidanakogen elaparvoveka treba pratiti istodobno primijenjene lijekove bolesnika, osobito tijekom prve godine, te treba procijeniti potrebu za promjenom istodobno primijenjenih lijekova temeljenu na zdravstvenom statusu jetre bolesnika i riziku. Prilikom početka primjene novog lijeka, preporučuje se pomno praćenje razina ALT-a i aktivnosti faktora IX (npr. tjedno do svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca) radi ocjene potencijalnog učinka na obje razine.

Interakcije s lijekovima koji mogu smanjiti ili povećati koncentracije kortikosteroida u plazmi

Lijekovi koji mogu smanjiti ili povećati koncentracije kortikosteroida u plazmi (npr. lijekovi koji induciraju ili inhibiraju citokrom P450 3A4) mogu smanjiti djelotvornost režima kortikosteroida ili povećati njihove nuspojave (vidjeti dio 4.4).

Cijepljenja

Prije infuzije fidanakogen elaparoveka potrebno je potvrditi da je bolesnik primio sva potrebna cjepiva. Možda će biti potrebna prilagodba rasporeda provedbe cijepljenja bolesnika kako bi se uvela istodobna imunomodulacijska terapija. Živa cjepiva se ne smiju primjenjivati u bolesnika dok primaju imunomodulacijsku terapiju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Nisu provedena posebna ispitivanja plodnosti/embriofetalna ispitivanja na životinjama kako bi se potvrdilo može li primjena u žena reproduktivne dobi i tijekom trudnoće biti štetna za novorođenče (teoretski rizik integracije virusnog vektora u fetusne stanice kroz vertikalni prijenos). Osim toga, nema dostupnih podataka za davanje preporuka o konkretnom trajanju primjene kontracepcijskih mjera u žena reproduktivne dobi. Stoga se primjena lijeka BEQVEZ ne preporučuje u žena reproduktivne dobi.

Kontracepcija nakon primjene u muškaraca

Tijekom 6 mjeseci nakon primjene fidanakogen elaparoveka, liječeni bolesnici s reproduktivnim potencijalom i njihove partnerice reproduktivne dobi moraju spriječiti ili odgoditi trudnoću primjenom mehaničke metode kontracepcije i izbjegavati kontakt sa spermom. Muškarci liječeni fidanakogen elaparovekom ne smiju donirati spermu kako bi se minimizirao potencijalni rizik od prijenosa očevom zametnom linijom (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Nema iskustva s primjenom ovog lijeka tijekom trudnoće. Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama. Fidanakogen elaparovek nije preporučen za primjenu tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se fidanakogen elaparovek u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. BEQVEZ se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupne informacije o učincima fidanakogen elaparoveka na plodnost u žena ili muškaraca (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Infuzija fidanakogen elaparoveka može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućih nuspojava, kao što su glavobolje i omaglica, koje su se pojavile neposredno nakon primjene fidanakogen elaparoveka, bolesnike je potrebno savjetovati da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima i strojevima dok ne budu sigurni da navedeni lijek nema nepovoljan utjecaj na njih (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivana nuspojava nakon primjene bile su povišene vrijednosti transaminaza (43,3 %).

Tablični sažetak nuspojava

Sigurnost primjene fidanakogen elaparoveka procijenjena je u 60 bolesnika koji su primali preporučenu dozu (5×10^{11} vektorskih genoma/kg) u 2 otvorena klinička ispitivanja. Nuspojave utvrđene kod primjene fidanakogen elaparoveka prikazane su u tablici 5.

Nuspojave su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti. Kategorije učestalosti su dodijeljene na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su poredane od više prema manje ozbiljnim.

Tablica 5. Tablični prikaz nuspojava na fidanakogen elaparovek

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica	Često
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu **, mučnina	Često
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti transaminaza*	Vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija, astenija	Često
Pretrage	povišene vrijednosti kreatinina u krvi, povišene vrijednosti laktat-dehidrogenaze u krvi	Često

* Uključuje pojmove: povišene vrijednosti alanin transaminaze (ALT), povišene vrijednosti aspartat transaminaze (AST), povišene vrijednosti jetrenih enzima, abnormalna funkcija jetre, abnormalni rezultati testa jetrene funkcije, povišene vrijednosti transaminaza.

** Uključuje bol u abdomenu i epigastričnu bol.

Opis odabranih nuspojava

Abnormalne laboratorijske vrijednosti vezane uz funkciju jetre

Četrdeset i tri od 60 (71,7 %) bolesnika je imalo povećan ALT, dok je 44 od 60 (73,3 %) bolesnika imalo povećan AST. Trideset i sedam od 60 (61,7 %) bolesnika s povećanim ALT-om ujedno je imalo povećan AST. Medijan vremena do pojave prvog povećanja ALT-a iznosio je 39 dana (raspon: od 2 do 2186 dana), dok je medijan vremena do povlačenja prvog povećanja ALT-a iznosio 13 dana (raspon: od 4 do 1373 dana). Povukle su se sve epizode povećanja ALT-a (52/52) u svih ispitanika (36/36) koje su započele unutar 120 dana od infuzije fidanakogen elaparoveka. Trideset i jedan ispitanik imao je 58 epizoda povećanja ALT-a nakon 120. dana, a 83 % epizoda se već povuklo u vrijeme završetka prikupljanja podataka. Od epizoda koje se nisu povukle, samo su u 3 bolesnika ostale > GGN.

Trideset i jedan od 60 (51,7 %) bolesnika primao je kortikosteroide. Srednja vrijednost vremena do uvođenja kortikosteroida iznosila je 46 dana. Srednja vrijednost trajanja liječenja kortikosteroidima iznosila je 112 dana (raspon: 41 do 276 dana). Nijedan od bolesnika koji su primali kortikosteroide (n = 31) nije imao povećanje ALT-a ili bilirubina 3. ili višeg stupnja, kako je prikazano u tablici 6 u nastavku.

Tablica 6. Broj (%) bolesnika s povećanjem ALT-a ili bilirubina i promjenom stupnja povećanja od razdoblja prije uvođenja kortikosteroida do razdoblja nakon prekida liječenja kortikosteroidima

	N = 31* n (%)		
Povećanje ALT-a ≥ 3. stupnja prije liječenja kortikosteroidima[^]	0 (0 %)		
Povećanje ALT-a ≥ 3. stupnja nakon prekida liječenja kortikosteroidima^{&}	0 (0 %)		
Povećanje bilirubina ≥ 3. stupnja prije liječenja kortikosteroidima[^]	0 (0 %)		
Povećanje bilirubina ≥ 3. stupnja nakon prekida liječenja kortikosteroidima^{&}	0 (0 %)		
	Nakon prekida liječenja kortikosteroidima^{&}		
Prije liječenja kortikosteroidima	Normalno	1. stupanj	2. stupanj
Povećanje ALT-a			
Normalno	16 (51,6 %)	4 (12,9 %)	0
1. stupanj	8 (25,8 %)	2 (6,5 %)	0
2. stupanj	1 (3,2 %)	0	0
Povećanje bilirubina			
Normalno	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)	0
1. stupanj	0	0	0

* Ispitanici koji su primali kortikosteroide

[^] Zadnji rezultati jetrenog enzima ALT i bilirubina prije uvođenja liječenja kortikosteroidima.

[&] Vršni rezultati jetrenog enzima ALT i bilirubina nakon prekida liječenja kortikosteroidima.

Stupnjevi prema CTCAE-u (Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje) za povećanje ALT-a: 1. stupanj: > GGN do 3,0 × GGN ako je početna vrijednost bila normalna; 1,5 do 3,0 × početna vrijednost ako je početna vrijednost bila abnormalna. 2. stupanj: > 3,0 do 5,0 × GGN ako je početna vrijednost bila normalna; > 3,0 do 5,0 × početna vrijednost ako je početna vrijednost bila abnormalna. 3. stupanj: > 5,0 do 20,0 × GGN ako je početna vrijednost bila normalna; > 5,0 do 20,0 × početna vrijednost ako je početna vrijednost bila abnormalna. 4. stupanj: > 20,0 × GGN ako je početna vrijednost bila normalna; > 20,0 × početna vrijednost ako je početna vrijednost bila abnormalna.

Stupnjevi prema CTCAE-u za povećanje bilirubina: 1. stupanj: > GGN do 1,5 × GGN ako je početna vrijednost bila normalna; 1,0 do 1,5 × početna vrijednost ako je početna vrijednost bila abnormalna. 2. stupanj: > 1,5 do 3,0 × GGN ako je početna vrijednost bila normalna; > 1,5 do 3,0 × početna vrijednost ako je početna vrijednost bila abnormalna. 3. stupanj: > 3,0 do 10,0 × GGN ako je početna vrijednost bila normalna; > 3,0 do 10,0 × početna vrijednost ako je početna vrijednost bila abnormalna. 4. stupanj: > 10,0 × GGN ako je početna vrijednost bila normalna; > 10,0 × početna vrijednost ako je početna vrijednost bila abnormalna.

Imunogenost

Primjena fidanakogen elaparoveka ima potencijal stvaranja imuniteta u obliku neutralizirajućih protutijela na kapsidu vektora, transgen (faktor IX dobiven iz virusa) i staničnog odgovora protiv transduciranih stanica koje proizvode faktor IX.

U nijednog od bolesnika nisu se razvili inhibitori faktora IX tijekom kliničkih ispitivanja u kojima se koristio fidanakogen elaparovek. Trenutno nema podataka vezanih uz djelotvornost fidanakogen elaparoveka kada se primjenjivao u bolesnika s inhibitorima faktora IX u anamnezi.

Zabilježeno je dugotrajno povećanje neutralizirajućih anti-AAVRh74var protutijela nakon primjene fidanakogen elaparoveka u svih ispitanika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima i u kojih su

procijenjena neutralizirajuća protutijela. U kliničkom ispitivanju faze 3 je srednja vrijednost titra neutralizirajućih anti-AAVRh74var protutijela u 52. tjednu iznosila 28 531,10 i uglavnom ostala povećana prilikom procjene u 156. tjednu.

Bolesnici liječeni fidanakogen elaparvovekom bili su testirani na stanične imunodne odgovore na ukupni potencijal kapsida i ukupni potencijal faktora IX primjenom testa IFN- γ ELISpot. Rezultati testa ELISpot nisu pokazali tendenciju predviđenog odgovora T-stanica (na temelju pozitivnog rezultata testa ELISpot) kao funkcije vremena tijekom 1-godišnjeg razdoblja nakon infuzije u kliničkim ispitivanjima bilo faze 3 ili faze 1/2.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja vezani za predoziranje fidanakogen elaparvovekom. Preporučuje se pomno kliničko nadziranje i praćenje laboratorijskih parametara (uključujući kliničku kemiju i hematološke pretrage) za sistemski imunodni odgovor (vidjeti dio 4.4). U slučaju predoziranja savjetuje se primjena simptomatskog i suportivnog liječenja, prema procjeni liječnika koji provodi liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: faktori zgrušavanja krvi, ATK oznaka: **nije još dodijeljena**

Mehanizam djelovanja

Fidanakogen elaparvovek je genska terapija namijenjena uvođenju funkcionalne kopije Padua varijante gena faktora IX (FIX-R338L) velike aktivnosti u transducirane stanice kako bi se djelovalo na monogenski uzrok nastanka hemofilije B.

Fidanakogen elaparvovek je nereplicirajući rekombinantni AAV vektor koji koristi AAVRh74var kapsidu kako bi isporučio stabilan ljudski transgen faktora IX. AAVRh74var kapsida može transducirati hepatocite, prirodno mjesto sinteze faktora IX. Gen faktora IX prisutan u fidanakogen elaparvoveku dizajniran je da uglavnom ostane kao episomalna DNA unutar transduciranih stanica te je ekspresija transgena vođena promotorom specifičnim za jetru, što dovodi do kontinuirane i održane ekspresije proteina faktora IX specifične za tkivo.

Liječenje fidanakogen elaparvovekom dovodi do mjerljive aktivnosti koagulacijskog faktora IX dobivenog od vektora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost fidanakogen elaparvoveka procijenjena je u otvorenom ispitivanju faze 3 koje je obuhvatilo više lokacija (C0371002, N = 45). Ispitivanje je obuhvatilo odrasle muške bolesnike u dobi od 18 do 62 godine s umjereno teškom do teškom hemofilijom B (aktivnost faktora IX $\leq 2\%$) koji su bili negativni na neutralizirajuća protutijela (nAb) na AAVRh74var i koji su primili jednokratnu intravensku dozu infuzije fidanakogen elaparvoveka od 5×10^{11} vg/kg tjelesne težine. Nastavit će se praćenje bolesnika nakon infuzije tijekom ukupno 6 godina po bolesniku. Svi su bolesnici završili sudjelovanje u uvodnom ispitivanju od najmanje 6 mjeseci, namijenjenom prikupljanju početnih

podataka o krvarenju i infuziji, u kojem su bolesnici primali profilaksu kao uobičajenu skrb. Navedeni podaci su poslužili kao kontrola za usporedbu s podacima djelotvornosti nakon infuzije fidanakogen elaparvoveka.

Ispitivanje nije uključilo bolesnike s aktivnom infekcijom hepatitisom B ili C, vrijednosti ALT/AST/ALP > 2 × GGN, bilirubinom > 1,5 × GGN, nestabilnom bolešću jetre ili žuči i značajnom fibrozom jetre. Trideset tri od 45 (73,3 %) bolesnika su bila bijele rase, 7 (15,6 %) azijske rase, 1 (2,2 %) crne rase ili Amerikanci afričkog porijekla, dok za 4 (8,9 %) nije prijavljeno.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je anualizirana stopa krvarenja (engl. *annualised bleeding rate*, ABR) za ukupna krvarenja (liječena i neliječena) od 12. tjedna do 15. mjeseca naspram zamjenskog režima profilakse faktorom IX prema uobičajenoj skrbi, pri čemu su se uspoređivali rezultati prije i nakon infuzije fidanakogen elaparvoveka.

Mjere sekundarnog ishoda uključivale su ABR za liječena krvarenja, anualiziranu stopu infuzije (engl. *annualised infusion rate*, AIR) egzogenog faktora IX (FIX) i anualiziranu potrošnju FIX-a, sve u razdoblju od 12. tjedna do 15. mjeseca. Razina aktivnosti faktora IX dobivenog od vektora prikazana je do najviše 36 mjeseci.

ABR i anualizirana potrošnja egzogenog faktora IX

ABR_{total} prikupljen u uvodnom razdoblju prije infuzije vektora, tijekom primanja režima profilakse u sklopu redovite skrbi, iznosio je 4,50 (95 %-tni CI: 1,84; 7,16), dok je ABR_{total} od 12. tjedna do 15. mjeseca nakon infuzije fidanakogen elaparvoveka iznosio 1,44 (95 %-tni CI: 0,57; 2,31). Primjena fidanakogen elaparvoveka dovela je do statistički značajnog smanjenja vrijednosti ABR_{total} (terapijska razlika i 95 %-tni CI: -3,06 [-5,34; -0,78], dvostrani p = 0,0084), u odnosu na profilaksu faktorom IX.

Šest od 45 (13,3 %) bolesnika je nastavilo primati profilaksu faktorom IX nakon infuzije fidanakogen elaparvoveka (primarni razlog: 5 zbog niskog FIX:C i 1 zbog učestalosti krvarenja), pri čemu se vrijeme do nastavka primjene kretalo u rasponu od 5,1 mjesec do 20,5 mjeseci.

Rezultati djelotvornosti fidanakogen elaparvoveka s obzirom na vrijednosti ABR_{total}, ABR_{treat}, ABR_{total} određenih vrsta (spontano, u zglobu, u ciljnom zglobu), AIR i anualizirana potrošnja FIX-a prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Ispitivanje C0371002: anualizirana stopa krvarenja, anualizirane infuzije faktora i anualizirana potrošnja faktora IX

	Profilaksa faktorom IX (N=45)	BEQVEZ (N=45)
ABR_{total}*		
Procjena temeljena na modelu (95 %-tni CI)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Terapijska razlika (95 %-tni CI)		-3,06 (-5,34; -0,78)
p-vrijednost za terapijsku razliku		0,0084
Postotak smanjenja (95 %-tni CI)		68,0 % (44,3 %; 81,7 %)
n (%) bolesnika bez ikakvih krvarenja	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{treat}		
Procjena temeljena na modelu (95 %-tni CI)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Terapijska razlika (95 %-tni CI)		-2,61 (-4,27; -0,96)
p-vrijednost za terapijsku razliku		0,0020
Postotak smanjenja (95 %-tni CI)		78,2 % (51,6 %; 90,1 %)
n (%) bolesnika bez ikakvih krvarenja	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{total} spontanog krvarenja		
Procjena temeljena na modelu (95 %-tni CI)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
p-vrijednost za terapijsku razliku		0,0191

	Profilaksa faktorom IX (N=45)	BEQVEZ (N=45)
Postotak smanjenja (95 %-tni CI)		78,9 % (56,0 %; 89,9 %)
n (%) bolesnika bez ikakvih krvarenja	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{total} krvarenja u zglobu		
Procjena temeljena na modelu (95 %-tni CI)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
p-vrijednost za terapijsku razliku		0,0100
Postotak smanjenja (95 %-tni CI)		77,2 % (57,4 %; 87,8 %)
n (%) bolesnika bez ikakvih krvarenja	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{total} krvarenja u ciljnom zglobu		
Procjena temeljena na modelu (95 %-tni CI)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
p-vrijednost za terapijsku razliku		0,0372
Postotak smanjenja (95 %-tni CI)		84,8 % (68,8 %; 92,6 %)
n (%) bolesnika bez ikakvih krvarenja	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Srednja vrijednost (SD)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Medijan (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Postotak smanjenja		92,3 %
n (%) bolesnika bez ikakvih infuzija	0	29 (64,4)
Anualizirana potrošnja faktora IX (IU/kg)		
Srednja vrijednost (SD)	3168,56 (1635,545)	239,39 (539,617)
Medijan (Q1, Q3)	2350,07 (2010,78; 4353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Postotak smanjenja		92,4 %

* Događaji krvarenja do kojih je došlo nakon nastavka primjene profilakse uključeni su u analizu u trajanju od 12. tjedna do 15. mjeseca.

Razdoblje analize traje od 12. tjedna do 15. mjeseca nakon infuzije lijeka BEQVEZ. Nijedan od ispitanika se nije povukao iz ispitivanja prije 15. mjeseca.

Procjene ABR-a temeljene na modelu i dvostrana p-vrijednost za terapijsku razliku od generaliziranog linearnog modela (GLM) ponovljenih mjera s negativnom binomijalnom distribucijom i funkcijom identity link.

Postotak smanjenja za ABR iz GLM-a ponovljenih mjerenja s negativnom binomijalnom distribucijom i funkcijom log link.

ABR_{total} = anualizirana stopa krvarenja (engl. *Annualised Bleed Rate*) za sva krvarenja (liječena i neliječena faktorom IX, isključujući krvarenja kod zahvata).

ABR_{treat} = anualizirana stopa krvarenja za sva liječena krvarenja (liječena faktorom IX, isključujući krvarenja kod zahvata). CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*).

AIR = anualizirana stopa infuzija (engl. *Annualised Infusion Rate*) (zbog bilo kojeg razloga, uključujući perioperativne infuzije).

Aktivnost faktora IX

Od 12. tjedna nadalje razine faktora IX ostale su stabilne. Razina aktivnosti faktora IX tijekom vremena prema testu prikazana je u tablici 8.

Tablica 8. Ispitivanje C0371002: aktivnost faktora IX tijekom vremena prema testu

Posjet	n	Srednja vrijednost (SD)	Medijan (min., maks.)	Promjena od početne vrijednosti [§]		
				Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (LS) (standardna pogreška) [^]	95 %-tni CI [^]	Jednostrana p-vrijednost [^]
Jednofazni test (reagens SynthASil)*						
12. tjedan	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
6. mjesec	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
15. mjesec	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
24. mjesec	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
36. mjesec	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001
Jednofazni test (reagens Actin FSL)						
12. tjedan	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
6. mjesec	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
15. mjesec	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
24. mjesec	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
36. mjesec	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001
Kromogeni test						
12. tjedan	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
6. mjesec	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
15. mjesec	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001
24. mjesec	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
36. mjesec	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Bilo koji uzorci uzeti unutar 7 dana (14 dana ako se koristi lijek produljenog poluvijeka) nadomjesne terapije egzogenim FIX-om nisu ispunjavali uvjete za uključivanje u ispitivanje.

Ako je ispitanik povukao pristanak, rano izašao iz ispitivanja ili nastavio s profilaksom FIX-om, kod posjeta nakon povlačenja / izlaska / nastavka procjenama se dodjeljuje 1,9 %, na temelju njihove početne težine bolesti (0,9 % ako je teška i 1,9 % ako je umjereno teška).

* Jednofazni test temeljen na silicijevom dioksidu

[§] Početni FIX:C dodijeljen je na temelju prijavljene razine početne težine bolesti. Ako je ispitanik bio u teškoj kategoriji (FIX:C < 1 %), početnom FIX:C-u dodijeljeno je 0,9 %. Ako je ispitanik bio u umjereno teškoj kategoriji (FIX:C 1 do ≤ 2 %), početnom FIX:C-u dodijeljeno je 1,9 %.

[^] Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (LS), standardna pogreška (engl. *standard error*, SE), 95 %-tni CI i jednostrana p-vrijednost dobiveni su primjenom miješanog linearnog modela s ponovljenim mjerenjima

učinka (MMRM) s ispitanikom kao nasumičnim učinkom i posjetom u ispitivanju kao fiksnim učinkom. Posjeti tijekom ispitivanja s $n \geq 10$ uključeni su u model.

Udjeli ispitanika u ispitivanju C0371002 koji su dosegli specifične pragove razina aktivnosti faktora IX tijekom vremena prema rezultatima testa prikazani su u tablici 9.

U 15. mjesecu je 85 % (33 od 39) bolesnika bilo unutar ili iznad blagog raspona (aktivnost FIX ≥ 5 %) na temelju jednofaznog testa SynthASil te 67 % i 71 % na temelju jednofaznog testa Actin FSL odnosno kromogenog testa. U 24. mjesecu je 82 % bolesnika (32 od 39) bilo unutar ili iznad blagog raspona (aktivnost FIX ≥ 5 %) na temelju jednofaznog testa SynthASil te 71 % i 69 % na temelju jednofaznog testa Actin FSL odnosno kromogenog testa.

Tablica 9. Ispitanici koji su dosegli kategoriju aktivnosti faktora IX u ispitivanju C0371002 tijekom vremena

Posjet	Kategorija FIX:C	BEQVEZ (N = 45)		
		Jednofazni test (reagens SynthASil)* n (%)	Jednofazni test (reagens Actin FSL) n (%)	Kromogeni test n (%)
12. tjedan	Ukupno	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
	$\geq 150\%$	0	0	0
6. mjesec	Ukupno	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)
	$\geq 150\%$	0	0	0
15. mjesec	Ukupno	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)
	$\geq 150\%$	0	0	0
24. mjesec	Ukupno	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)
	$\geq 150\%$	0	0	0
36. mjesec	Ukupno	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)
	$\geq 150\%$	0	0	0

Bilo koji uzorci uzeti unutar 7 dana (14 dana ako se koristi lijek produljenog poluvijeka) nadomjesne terapije egzogenim FIX-om nisu ispunjavali uvjete za uključivanje u ispitivanje.

Ako je ispitanik povukao pristanak, rano izašao iz ispitivanja ili nastavio s profilaksom FIX-om, kod posjeta nakon povlačenja/izlaska/nastavka procjene se dodjeljuju na temelju njihove početne težine bolesti (0,9 % ako je teška i 1,9 % ako je umjereno teška).

* Jednofazni test temeljen na silicijevom dioksidu

Dugoročni učinak

U ispitivanju C0371002 je djelotvornost ostala stabilna od 2. do 4. godine nakon infuzije fidanakogen elaparvoveka (tablica 10).

Tablica 10. Sažeti prikaz vrijednosti ABR_{total}, AIR i analizirane potrošnje faktora IX tijekom vremena*

	2. godina (od 15. do 24. mjeseca) (N=44)	3. godina (od 24. do 36. mjeseca) (N=40)	4. godina (od 36. do 48. mjeseca) (N=15)	Ukupno praćenje[#] (N=45)
ABR_{total}				
Broj (%) bolesnika bez ikakvih krvarenja	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Srednja vrijednost (SD)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Medijan (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				
Broj (%) bolesnika bez ikakvih infuzija	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Srednja vrijednost (SD)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Medijan (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)
Anualizirana potrošnja FIX-a (IU/kg)				
Srednja vrijednost (SD)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Medijan (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)
Broj ispitanika koji su nastavili primati profilaksu FIX-om (n)	1 [†]	0	0	6 [§]

* U bolesnika je trajanje praćenja nakon infuzije fidanakogen elaparvoveka variralo te su stope krvarenja i infuzija bile analizirane za svako vremensko razdoblje.

[#] Od 12. tjedna do 30. kolovoza 2023.

[§] Pet (5) ispitanika nastavilo je s profilaksom FIX-om između 5. i 15. mjeseca.

Ako je režim profilakse FIX-om bio nastavljen u bolesnika, vremensko razdoblje nakon nastavka primjene režima profilakse bilo bi isključeno iz izračuna mjere ishoda ABR-a, ali ipak uključeno u izračun AIR-a.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka BEQVEZ u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju urođenog nedostatka faktora IX (hemofilija B). Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izmjerene su i kvantificirane razine vektorske DNA fidanakogen elaparvoveka u krvi i raznim matricama izlučivanja korištenjem testa kvantitativne lančane reakcije polimeraze (engl. *quantitative polymerase chain reaction*, qPCR). Test je osjetljiv i specifičan za vektorsku DNA fidanakogen elaparvoveka, ali može ujedno detektirati fragmente DNA.

Klinička farmakokinetika i izlučivanje

Izlučivanje vektora nakon infuzije fidanakogen elaparvoveka procijenjeno je u 60 bolesnika u više navrata u kliničkim ispitivanjima (C0371005/C0371003 i C0371002). Vektorska DNA se izlučuje u mononuklearne stanice periferne krvi (engl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), slinu, urin, spermu i serum/plazmu. U pravilu, vršne razine vektorske DNA pojavile su se unutar prva dva tjedna nakon infuzije. Najviše vršne koncentracije vektorske DNA pronađene su u serumu/plazmi u usporedbi s drugim tekućim matricama (slina, urin, sperma). U plazmi (mjereno samo u ispitivanju C0371002) je zabilježena srednja vrijednost vršne koncentracije vektorske DNA od $2,008 \times 10^9$ vg/ml. Srednja vrijednost vršne koncentracije vektorske DNA u bilo kojoj matrici izlučivanja iznosila je $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Potpuni klirens vektorske DNA definiran je kao 3 uzastopna negativna rezultata (tj. ispod granice kvantifikacije (engl. *below quantification limit*, BQL)). Vektorska DNA se potpuno očistila u serumu, plazmi, slini i spermi unutar srednje vrijednosti od 1 do 4 mjeseca nakon infuzije te je PBMC bila tekućina u kojoj je najsporije došlo do postizanja potpunog klirensa unutar srednje vrijednosti od 12 mjeseci. U urinu je vršna koncentracija vektorske DNA bila vrlo niska u odnosu na plazmu te je pala na potpuni klirens unutar srednje vrijednosti od 4 tjedna nakon infuzije. U svim ispitivanjima najdulje zabilježeno vrijeme za potpuni klirens vektorske DNA u slini, urinu i spermi iznosilo je 105 dana, 87 dana odnosno 154 dana.

Kako bi se dodatno definirao izlučeni materijal, uzorci sline, sperme i urina, dobiveni od podskupine od 17 bolesnika u ispitivanju C0371002, su bili testirani primjenom tretiranja nukleazom (MNaza) prije ekstrakcije DNA. Tretiranje nukleazom razgrađuje slobodno plutajući DNA vektora tako da se ne može kvantificirati, osiguravajući da je jedini materijal koji se kvantificira nakon razgradnje učahurena DNA virusa. Nakon tretiranja nukleazom i naknadne ekstrakcije DNA, količina fidanakogen elaparvoveka bila je izmjerena pomoću qPCR-a. U slini su srednje vrijednosti koncentracija do 2. tjedna bile slične između podskupina koje su tretirane i onih koje nisu tretirane MNazom, dok su svi ispitanici imali koncentracije BQL do 9. tjedna. U spermi su srednje vrijednosti koncentracija bile približno 33 % niže u podskupini tretiranoj MNazom do 3. tjedna i BQL za sve ispitanike do 11. tjedna. U urinu su srednje vrijednosti koncentracija bile približno 30 % niže u podskupini tretiranoj MNazom do 72 h nakon infuzije i bile su BQL za sve ispitanike do 2. tjedna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksičnost

Nisu zabilježeni nepovoljni nalazi u 90-dnevnom ispitivanju opće toksičnosti jednokratne intravenske doze u cynomolgus (makaki) majmuna pri dozama do 5×10^{12} vg/kg (10 puta većim od preporučene doze u ljudi). U ispitivanju biodistribucije na majmunima prikupljena su 22 uzorka tkiva 30 i 92 dana nakon liječenja. Najveće razine DNA vektora pronađene su u jetri te su bile približno 20 puta veće nego u slezeni, organu s drugim najvećim razinama genomske DNA. U testisima je biodistribucija bila vrlo mala.

Genotoksičnost

U 2-godišnjem ispitivanju integracije vektora u cynomolgus (makaki) majmuna koji su primili 5×10^{12} vg/kg (10 puta veća od preporučene doze u ljudi), nije bilo indikacija da je integracija DNA vektora u DNA stanice domaćina dovela do promijenjene funkcije jetre ili hepatocelularne hiperplazije

i karcinoma u razdoblju do 2 godine. Profil integracije se smatrao benignim jer su integracije uglavnom bile nasumične s niskom učestalošću koja je bila ispod objavljenih procijenjenih stopa spontanijih mutacija za jetru te zbog odsutnosti značajne klonske ekspanzije. Neklinički podaci o sigurnosti primjene dostupni nakon isteka 2 godine nisu ustanovljeni.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti. Rezultati analize mjesta integracije provedene u cynomolgus (makaki) majmuna i pasa s hemofilijom B pokazali su benigni profil te nije bilo znakova klonske ekspanzije. Nije bilo znakova hepatocelularne hiperplazije u obduciranih majmuna nakon 92 dana ili 2 godine niti u miševa u 1-godišnjem ispitivanju.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena posebna ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti s fidanakogen elaparvovekom, uključujući embriofetalne procjene i procjene plodnosti, jer muškarci sačinjavaju većinu populacije bolesnika koja se liječi fidanakogen elaparvovekom. Procijenjen je potencijal za prijenos zametnom linijom u mužjaka kunića te se vektor nije više mogao otkriti u spermiji 5 mjeseci nakon primjene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339)
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339)
natrijev klorid
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene zamrznute bočice

3 godine.

Neotvorene odmrznute bočice

Zamrznutim bočicama u unutarnjoj kutiji trebat će najviše 1 sat da se odmrznu na sobnoj temperaturi (do 30 °C). Ukupno vrijeme provedeno na sobnoj temperaturi, od vađenja bočica iz zamrznutog spremnika do početka pripreme doze, ne smije biti dulje od 3 sata.

Kada se odmrzne, lijek se ne smije ponovno zamrzavati te se može čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u unutarnjoj kutiji tijekom 24 sata.

Razrijeđena otopina za infuziju

Nakon razrijeđivanja u otopini natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) s 0,25 %-tnim ljudskim serumskim albuminom, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka

tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 30 °C. Primjena doze fidanakogen elaparvoveka u bolesnika treba se obaviti unutar 24 sata nakon pripreme doze.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi od –90 °C do –60 °C i transportirati na temperaturi od –100 °C do –60 °C. Originalna pakiranja izvađena iz zamrznutog spremnika (–90 °C do –60 °C) mogu se držati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) do najviše 5 minuta za prijenos između okruženja s ultraniskim temperaturama.

Čuvati uspravno u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

BEQVEZ se isporučuje u bočici od cikloolefinskog kopolimera od 2 ml s elastomernim čepom i plastičnim „snap-fit“ zatvaračem. Jedna bočica sadrži dostatan volumen za dobivanje 1 ml volumena koji se može izvući.

Ukupan broj bočica u jednom dovršenom pakiranju odgovara potrebama doziranja pojedinog bolesnika, ovisno o tjelesnoj težini i stvarnoj koncentraciji, i naveden je na pakiranju i u LIS-u. Gotovo pakiranje će se sastojati od bočica koje se nalaze u unutarnjoj kutiji i vanjskoj kutiji (pakiranje namijenjeno pojedinom bolesniku).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje se trebaju poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

BEQVEZ treba transportirati unutar ustanove u zatvorenim, neslomljivim i nepropusnim spremnicima.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.

Lijekom BEQVEZ treba rukovati aseptički u sterilnim uvjetima.

Potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (uključujući rukavice, zaštitne naočale, laboratorijsku kutu i rukave) prilikom rukovanja lijekom BEQVEZ ili njegove primjene.

Odmrzavanje

- Čuvati u originalnom pakiranju radi izbjegavanja izlaganja izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom svjetlu.
- Čuvati BEQVEZ uspravno u originalnom pakiranju.
- Izvadite unutarnju kutiju iz vanjske kutije.
- Odmrznite bočice lijeka BEQVEZ dok stoje uspravno u unutarnjoj kutiji tijekom 1 sata na sobnoj temperaturi (15 °C do 30 °C).
- Bočice se mogu lagano zavrtiti, ali se ne smiju tresti niti preokrenuti.
- Ukupno vrijeme provedeno na sobnoj temperaturi, od vađenja bočica iz zamrznutog spremnika do početka pripreme doze, ne smije biti dulje od 3 sata.
- Prije korištenja vizualno pregledajte bočice na prisutnost čestica i promjenu boje. Provjerite da nisu prisutni vidljivi ledeni kristali u otopini. Ne koristite bočice koje sadrže vidljive čestice.

Odmrznuta otopina u bočici treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago smeđa otopina.

- Bočice se ne smiju ponovno zamrzavati.

Priprema prije primjene

Ovaj lijek se priprema za intravensku infuziju razrjeđivanjem u otopini natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) s 0,25 %-tnim ljudskim serumskim albuminom (engl. *human serum albumin*, HSA).

Priprema otopine za razrjeđivanje (otopina natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) s 0,25 %-tnim HSA)

- HSA koji se koristi za pripremu ovog lijeka mora biti komercijalno dostupan. Preporučuje se bilo 20 % w/v ili 25 % w/v HSA.
- Izračunajte volumen HSA potreban za postizanje konačne koncentracije od 0,25 % w/v HSA u 200 ml volumena za konačnu infuziju.
- Izračunajte volumen lijeka potreban za liječenje pojedinog bolesnika.
 - Vidjeti priloženi LIS za informacije o koncentraciji vektorskih genoma po bočici i za korake izračunavanja količine lijeka.
 - Napomena: Koncentracija vektorskih genoma u LIS-u je stvarna koncentracija jedne bočice koja se treba koristiti za izračune kod pripreme doze.
- Izračunajte volumen otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) potreban za postizanje konačnog volumena za infuziju od 200 ml, kada se pomiješa s lijekom i HSA.
- Pomiješajte izračunati volumen HSA s izračunatim volumenom otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) u odgovarajućem spremniku za intravensku infuziju.
- Pažljivo promiješajte otopinu za razrjeđivanje. Ne tresti. Inkubirajte otopinu za razrjeđivanje u spremniku za infuziju na sobnoj temperaturi (15 °C do 30 °C) najmanje 10 minuta prije dodavanja lijeka BEQVEZ.

Priprema otopine za infuziju

- Prije primjene vizualno pregledajte otopljeni lijek na prisutnost čestica. Ne koristite bočice koje sadrže vidljive čestice.
- Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.
- Izvucite izračunati volumen lijeka BEQVEZ iz bočica primjenom aseptičke tehnike i sterilnih komponenata.
- Pomiješajte izvučeni volumen lijeka BEQVEZ s otopinom za razrjeđivanje (0,9 %-tna otopina natrijevog klorida s 0,25 %-tnim HSA) za ukupan volumen za infuziju od 200 ml.
- Lagano promiješajte otopinu za infuziju. Ne tresti.
- Otopina za infuziju se treba izjednačiti sa sobnom temperaturom prije primjene u bolesnika.

Primjena otopine za infuziju

- Za intravensku primjenu.
- Ne infundirati u obliku brze intravenske injekcije niti u obliku bolusa.
- Za primjenu se može koristiti ugrađeni (in-line) intravenski filtar promjera 0,2 µm.
- Otopina za infuziju se treba primijeniti u bolesnika tijekom približno 60 minuta.
- U slučaju pojave reakcije na infuziju tijekom njezine primjene, treba usporiti brzinu infuzije ili prekinuti infuziju (vidjeti dio 4.4).

Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

Mora se izbjeći nehotično izlaganje lijeku BEQVEZ. U slučaju izlaganja kože, zahvaćena područja se trebaju temeljito očistiti sapunom i vodom u skladu s lokalnim postupcima. U slučaju izlaganja očiju, zahvaćena područja se trebaju temeljito ispirati vodom najmanje 15 minuta.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

Neiskorišteni lijek i materijale za jednokratnu uporabu koji su možda došli u kontakt s lijekom BEQVEZ (npr. bočice, svi materijali korišteni za injekcije, uključujući igle i bilo koji neiskorišteni lijek) potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za farmaceutski otpad.

Ako se lijek BEQVEZ prolije, mora se obrisati upijajućom kompresom od gaze, a područje na kojem se prolio mora se dezinficirati korištenjem otopine izbjeljivača te nakon toga alkoholnim maramicama. Svi materijali korišteni za čišćenje moraju se spremati u duple vrećice i zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje farmaceutskim otpadom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1838/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. srpnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije plasiranja lijeka BEQVEZ u svakoj od zemalja članica nositelj odobrenja se mora usuglasiti s nacionalnim nadležnim tijelom u vezi sadržaja i formata edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijski program ima za cilj pružiti informacije o sigurnom korištenju lijeka BEQVEZ i informirati o važnim rizicima povezanim s primjenom lijeka BEQVEZ.

Nositelj odobrenja mora osigurati da je svim zdravstvenim radnicima i bolesnicima/skrbnicima od kojih se očekuje propisivanje, korištenje ili nadziranje primjene lijeka BEQVEZ u svim zemljama članicama u kojima je lijek BEQVEZ stavljen u promet, dostupan/isporučen sljedeći paket edukacijskih materijala. Navedeni dokumenti će biti prevedeni na lokalni jezik kako bi se osiguralo da će liječnici i bolesnici razumjeti predložene mjere za ublažavanje:

- Edukacijski materijali za liječnike
- Paket s informacijama za bolesnika

Edukacijski materijali za liječnike sastoje se od:

- Sažetka opisa svojstava lijeka
- Vodiča za zdravstvene radnike
- Vodiča za bolesnika
- Kartice za bolesnika.

Vodič za zdravstvene radnike:

- Bolesnici se trebaju birati za liječenje lijekom BEQVEZ na temelju nedostatka postojećih protutijela na AAVRh74var potvrđenog korištenjem validiranog testa i zdravstvenog statusa jetre određenog na temelju laboratorijskih podataka i podataka oslikavanja.
- Služi za informiranje o važnim prepoznatim rizicima od pojave hepatotoksičnosti i važnim potencijalnim rizicima od razvoja inhibitora faktora IX, tromboembolijskih događaja, rizika od zloćudnih bolesti u vezi s integracijom vektora u DNA stanica tijela, prijenosa na treće osobe (horizontalni prijenos) i prijenosa zametnom linijom i o informacijama o dugoročnoj sigurnosti primjene koje nedostaju te pojedinostima o tome kako se navedeni rizici mogu minimizirati.
- Prije nego se donese odluka o liječenju, zdravstveni radnik treba razgovarati o rizicima, koristima i nesigurnostima primjene lijeka BEQVEZ s bolesnikom prilikom predstavljanja lijeka BEQVEZ kao mogućnosti za liječenje te ujedno i:
 - o tome da nisu prepoznati prediktivni čimbenici za izostanak odgovora na terapiju ili za slab odgovor na terapiju. O tome da su bolesnici koji nemaju odgovor na terapiju ipak izloženi dugoročnim rizicima.
 - o tome da se ne mogu predvidjeti dugoročni učinci liječenja.
 - o tome da neće biti planova za ponovnu primjenu lijeka u bolesnika koji nemaju odgovor na terapiju ili koji su izgubili odgovor na terapiju.
 - da podsjetite bolesnike na važnost uključivanja u registar za praćenje dugoročnih učinaka.
 - o tome da će primjena lijeka BEQVEZ u nekim slučajevima zahtijevati istodobnu primjenu kortikosteroida za liječenje oštećenja jetre koje ovaj lijek može izazvati. To zahtijeva odgovarajući nadzor bolesnika i pažljivo razmatranje istodobne primjene drugih

lijekova, biljnih dodataka prehrani i/ili alkohola radi minimiziranja rizika od hepatotoksičnosti i mogućeg smanjenja terapijskog učinka lijeka BEQVEZ.

- o tome da se bolesnik treba redovito testirati na razvoj inhibitora faktora IX nakon liječenja lijekom BEQVEZ.
- o tome da će bolesnik dobiti Vodič za bolesnika i Karticu za bolesnika od zdravstvenog radnika.

Paket s informacijama za bolesnika sastoji se od

- Upute o lijeku
- Vodiča za bolesnika
- Kartice za bolesnika.

Vodič za bolesnika:

- Radi važnosti potpunog razumijevanja koristi i rizika liječenja lijekom BEQVEZ, što je poznato i što još nije poznato o dugoročnim učincima povezanim sa sigurnošću i djelotvornošću primjene lijeka.
- Stoga, prije nego se donese odluka o početku terapije liječnik će s bolesnikom razgovarati o sljedećem:
 - da će primjena lijeka BEQVEZ u nekim slučajevima zahtijevati istodobno liječenje kortikosteroidima za rješavanje oštećenja jetre koje ovaj lijek može uzrokovati i da će liječnik osigurati da bolesnici budu dostupni za redovite krvne pretrage, kako bi se provjerili odgovori na terapiju lijekom BEQVEZ i procijenilo zdravlje jetre. Bolesnici trebaju informirati zdravstvenog radnika o trenutnoj primjeni kortikosteroida ili drugih imunosupresiva. Ako bolesnik ne može uzimati kortikosteroide, liječnik može preporučiti zamjenske lijekove za liječenje problema s jetrom.
 - da možda neće svi bolesnici imati koristi od liječenja lijekom BEQVEZ i da razlozi za to nisu ustanovljeni. Bolesnici koji nemaju odgovor na liječenje će ipak biti izloženi dugoročnim rizicima od primjene lijeka BEQVEZ.
 - pojedinostima o tome kako se mogu prepoznati važni potencijalni rizici od razvoja inhibitora faktora IX, tromboembolijskih događaja, rizici od zloćudnih bolesti u vezi s integracijom vektora u DNA stanica tijela, prijenosa na treće osobe (horizontalni prijenos) i prijenosa zametnom linijom te isti minimizirati redovitim nadzorom prema preporuci liječnika.
 - Bolesnik treba potražiti hitan medicinski savjet u vezi bilo kojih simptoma koji ukazuju na tromboembolijski događaj.
 - Muški bolesnici ili njihove partnerice trebaju koristiti mehaničku metodu kontracepcije tijekom šest mjeseci nakon primjene lijeka BEQVEZ.
 - Da BEQVEZ ima komponentu virusnog vektora i da može biti povezan s povećanim rizikom od zloćudnog tumora. Potrebno je redovito nadziranje stanja jetre tijekom najmanje 5 godina nakon liječenja lijekom BEQVEZ u bolesnika s postojećim čimbenicima rizika od pojave hepatocelularnog karcinoma.
 - Bolesnici ne smiju donirati krv, spermu ili organe, tkiva i stanice za transplantaciju.

- da bolesnik uvijek treba nositi Karticu za bolesnika sa sobom i pokazati je bilo kojem liječniku ili medicinskoj sestri kad god ima zakazan liječnički pregled.
- važnost sudjelovanja u registru bolesnika za dugoročni nadzor u trajanju od 15 godina.

Kartica za bolesnika:

- Ova kartica služi za informiranje zdravstvenih radnika o tome da je bolesnik primio BEQVEZ za liječenje hemofilije B.
- Bolesnik treba pokazati Karticu za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri kad god ima pregled.
- Bolesnik treba potražiti medicinski savjet u vezi bilo kojih simptoma koji ukazuju na tromboembolijski događaj.
- Informira da bolesnik treba obavljati redovite krvne pretrage i preglede, prema uputama svog liječnika.
- Ova kartica treba upozoriti zdravstvene radnike na to da će bolesnik možda trebati primiti liječenje kortikosteroidima radi minimiziranja rizika od hepatotoksičnosti kod primjene lijeka BEQVEZ.
- Bolesnik ne smije donirati krv, spermu, organe, tkiva i stanice za transplantaciju.
- Muški bolesnici se trebaju pobrinuti da koriste mehaničku metodu kontracepcije tijekom 6 mjeseci nakon što su primili lijek BEQVEZ.
- **Obveze provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno definirala dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene lijeka BEQVEZ u odraslih osoba s teškom i umjereno teškom hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX) bez inhibitora faktora IX i bez mjerljivih protutijela na varijantu AAV serotipa Rh74 u anamnezi, nositelj odobrenja treba voditi i podnijeti konačne rezultate ispitivanja C0371007 temeljenog na registru, prema dogovorenom protokolu.	31. prosinca 2045.
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno definirala dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene lijeka BEQVEZ u odraslih osoba s teškom i umjereno teškom hemofilijom B, nositelj odobrenja treba dostaviti konačne rezultate ispitivanja C0371017, koje obuhvaća bolesnike koji su liječeni lijekom BEQVEZ u svim kliničkim ispitivanjima koja je sponzorirao nositelj odobrenja.	31. ožujka 2040.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost primjene lijeka BEQVEZ u odraslih osoba s teškom i umjereno teškom hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX) bez inhibitora faktora IX i bez mjerljivih protutijela na varijantu AAV serotipa Rh74 u anamnezi, nositelj odobrenja treba podnijeti interim rezultate (podatke prikupljene tijekom 6 godina) pivotalnog ispitivanja C0371002 na 45 ispitanika	31. prosinca 2028.

Opis	Do datuma
koji su primili dozu izračunatu primjenom stvarne koncentracije serije i najmanje 34-mjesečne podatke o bolesnicima koji su primali dozu na temelju doziranja nominalne koncentracije.	
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost primjene lijeka BEQVEZ u odraslih osoba s teškom i umjereno teškom hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX) bez inhibitora faktora IX i bez mjerljivih protutijela na varijantu AAV serotipa Rh74 u anamnezi, nositelj odobrenja treba podnijeti konačne rezultate (podatke prikupljene tijekom 5 godina) ispitivanja dugoročnog praćenja C0371003 na 14 ispitanika koji su primili 5×10^{11} vektorskih genoma po kg (vg/kg) tjelesne težine.	31. siječnja 2025.

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genoma/ml koncentrat za otopinu za infuziju
fidanakogen elaparvovek

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genoma fidanakogen elaparvoveka u 1 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339), natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339), natrijev klorid, poloksamer 188 i vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku radi dodatnih informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

Vidjeti stvarnu koncentraciju i List s informacijama o seriji za izračun doze za bolesnika.

Stvarna koncentracija vg/ml

Broj bočica bočica. Jedna bočica sadrži 1 ml volumena koji se može izvući.

Pakiranje namijenjeno određenom bolesniku sadrži dovoljnu količinu bočica za doziranje jednog bolesnika.

5. NAČIN I PUT(BVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ i transportirati na temperaturi od $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Čuvati uspravno u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon odmrzavanja nemojte ponovno zamrzavati. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije o čuvanju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.
Zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za farmaceutski otpad.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1838/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genoma/ml koncentrat za otopinu za infuziju
fidanakogen elaparvovek

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genoma fidanakogen elaparvoveka u 1 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339), natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339), natrijev klorid, poloksamer 188 i vodu za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku radi dodatnih informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

Vidjeti stvarnu koncentraciju i List s informacijama o seriji za izračun doze za bolesnika.

Stvarna koncentracija vg/ml

Broj bočica bočica. Jedna bočica sadrži 1 ml volumena koji se može izvući.

Pakiranje namijenjeno određenom bolesniku sadrži dovoljnu količinu bočica za doziranje jednog bolesnika.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ i transportirati na temperaturi od $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Čuvati uspravno u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon odmrzavanja nemojte ponovno zamrzavati. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije o čuvanju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.
Zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za farmaceutski otpad.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1838/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI (KONCENTRAT)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genoma/ml sterilni koncentrat
fidanakogen elaparvovek
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI U LISTU S INFORMACIJAMA O SERIJI (LIS)
PRILOŽENOM UZ SVAKU POŠILJKU ZA POJEDNOG BOLESNIKA**

1. NAZIV LIJEKA

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genoma/ml koncentrat za otopinu za infuziju
fidanakogen elaparvovek

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genoma fidanakogen elaparvoveka u 1 ml.
Stvarna koncentracija navedena u nastavku se treba koristiti za izračunavanje doze za bolesnika.

**3. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA I DOZA
LIJEKA**

IZRAČUN DOZE ZA BOLESNIKA

Jedna bočica sadrži 1 ml volumena koji se može izvući.

Preporučena doza lijeka BEQVEZ je jednokratna doza od 5×10^{11} vektorskih genoma po kilogramu (vg/kg) tjelesne težine koja se primjenjuje kao intravenska infuzija nakon razrjeđivanja

Tjelesna težina bolesnika (kg): _____ Visina (m): _____ BMI (kg/m²): _____

Kako biste odredili dozu za bolesnika, treba slijediti sljedeće korake za izračunavanje doze:

1. Izračun tjelesne težine prema kojoj se određuje doza bolesnika

Doziranje lijeka BEQVEZ temelji se na indeksu tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) bolesnika izraženom u kg/m².

Prilagodba tjelesne težine prema kojoj se određuje doza bolesnika ovisno o BMI-u

BMI bolesnika	Prilagodba tjelesne težine prema kojoj se određuje doza bolesnika
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Tjelesna težina prema kojoj se određuje doza = stvarna tjelesna težina
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Odredite primjenom sljedećeg izračuna: Tjelesna težina prema kojoj se određuje doza (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{visina (m)}]^2$

Napomena:

- Srednji izračun visine (m²) NE smije se zaokružiti.
- Tjelesnu težinu prema kojoj se određuje doza treba zaokružiti na 1 decimalno mjesto.

2. Izračun bolesnikovog volumena doze u mililitrima (ml)

Tjelesna težina prema kojoj se određuje doza bolesnika u kg \times doza po kilogramu (5×10^{11} vg/kg) = doza u vg koju je potrebno primijeniti

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

Doza u vg koju treba primijeniti ÷ stvarna koncentracija (vg/ml) = volumen doze bolesnika u ml

_____ vg ÷ _____ (vg/ml) = _____ ml

4. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

5. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sačuvajte ovaj dokument i neka Vam bude dostupan kada budete pripremali lijek BEQVEZ za primjenu.

6. POSEBNE MJERE ČUVANJA

7. ROK VALJANOSTI I DRUGE INFORMACIJE SPECIFIČNE ZA SERIJU

INFORMACIJE O ISPORUČENOJ SERIJI

Sljedeća serija je proizvedena i uključena u ovu pošiljku:

Broj serije

Broj bočica

Stvarna koncentracija (vektorski genomi/ml)

Rok valjanosti

8. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.

Zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za farmaceutski otpad.

9. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

10. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

11. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1838/001

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genoma/ml koncentrat za otopinu za infuziju fidanakogen elaparvovek

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Liječnik će Vam dati Karticu za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute na njoj.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je **BEQVEZ** i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite **BEQVEZ**
3. Kako se daje **BEQVEZ**
4. Moguće nuspojave
5. Kako se čuva **BEQVEZ**
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je **BEQVEZ** i za što se koristi

BEQVEZ je lijek za gensku terapiju koji sadrži djelatnu tvar fidanakogen elaparvovek. Lijek za gensku terapiju djeluje na način da dostavlja gen u tijelo kako bi ispravio genetski poremećaj.

BEQVEZ se koristi za liječenje teške i umjereno teške hemofilije B (urođenog nedostatka faktora IX) u odraslih osoba koje nemaju trenutne ili prošle inhibitore faktora IX i koji nemaju protutijela na virusni vektor AAV serotipa Rh74var.

Osobe koje boluju od hemofilije B rođene su s izmijenjenim oblikom gena potrebnog za stvaranje faktora IX, proteina koji ima ključnu ulogu u zgrušavanju krvi i zaustavljanju bilo koje vrste krvarenja. Osobe s hemofilijom B nemaju dostatne razine faktora IX i sklone su epizodama unutarnjeg ili vanjskog krvarenja.

Kako **BEQVEZ** djeluje

Djelatna tvar u lijeku **BEQVEZ**, fidanakogen elaparvovek, dostavlja funkcionalnu verziju gena faktora IX u tijelo kako bi ispravio genetsku manu koja uzrokuje probleme s krvarenjem. Gen je ugrađen u virus koji je modificiran tako da se ne može širiti u tijelu, ali može dostaviti kopiju gena faktora IX u stanice Vaše jetre. To omogućuje stanicama jetre da proizvedu protein faktora IX i podignu razine funkcionalnog faktora IX u krvi. To pomaže krvi da se bolje zgrušava i sprječava ili smanjuje epizode krvarenja.

2. Što morate znati prije nego primite **BEQVEZ**

Ne smijete primiti **BEQVEZ**

- ako ste alergični na fidanakogen elaparvovek ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako bolujete od aktivne infekcije koja je akutna (kratkoročna) infekcija ili kronična (dugoročna) infekcija koja nije kontrolirana lijekovima (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“),

- ako imate uznapredovalu fibrozu jetre (ožiljkasto zacjeljivanje i zadebljavanje tkiva jetre) ili uznapredovalu cirozu jetre (ožiljkasto zacjeljivanje zbog dugoročnog oštećenja jetre) (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“).

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni u vezi bilo čega gore navedenog, obratite se svom liječniku prije nego primite BEQVEZ.

Upozorenja i mjere opreza

Liječnik će obaviti nekoliko testova prije nego započnete liječenje lijekom BEQVEZ.

Krvne pretrage na protutijela

Liječnik će unaprijed obaviti krvne pretrage kako bi to provjerio imate li protutijela (proteine) usmjerene na vrstu virusa koji je korišten u proizvodnji ovog lijeka. Ta protutijela mogu spriječiti lijek da pravilno djeluje.

Pretrage za provjeru zdravlja jetre

Faktor IX se proizvodi u stanicama jetre nakon liječenja lijekom BEQVEZ. Obratite se svom liječniku ako imate ili ste ikad imali bilo kakvih problema s jetrom.

Ovaj lijek može dovesti do povećanja razine određenih enzima (proteina pronađenih u tijelu) koje jetra obično proizvodi kada je oštećena.

Kako bi odredio je li ovaj lijek prikladan za Vas, liječnik će obavljati pretrage kako bi provjeravao zdravlje Vaše jetre prije nego počnete s liječenjem. To uključuje:

- krvne pretrage za provjeru razina jetrenih enzima i bilirubina (produkt razgradnje crvenih krvnih stanica),
- pretrage za provjeru postojanja fibroze (ožiljkasto zacjeljivanje i zadebljavanje tkiva) Vaše jetre.

Obratite se svom liječniku da saznate što možete napraviti kako biste poboljšali i održali zdravlje svoje jetre i informirali se o tome kako drugi lijekovi koje ćete možda uzeti mogu utjecati na jetru (pogledajte dio 2. „Drugi lijekovi i BEQVEZ“).

Nakon liječenja lijekom BEQVEZ

Nuspojave povezane s infuzijom

Nuspojave povezane s infuzijom, koje uključuju (alergijske) reakcije preosjetljivosti, mogu se pojaviti tijekom ili neposredno nakon što primite infuziju (primjenu kapi) lijeka BEQVEZ. Liječnik će Vas pratiti tijekom infuzije i najmanje 3 sata nakon infuzije.

Simptomi nuspojava povezanih s infuzijom mogu uključivati niski krvni tlak, vrućicu, osjećaj lupanja srca, mučninu, povraćanje, zimicu ili glavobolju. **Odmah** obavijestite svog liječnika ako dobijete ove ili neke druge simptome tijekom ili neposredno nakon infuzije u sklopu liječenja.

Ovisno o Vašim simptomima, brzina infuzije se može usporiti ili se infuzija može prekinuti. U slučaju prekida infuzije, može se započeti ponovo sporijom brzinom kada se povuku reakcije na infuziju. Liječnik će možda također razmotriti davanje lijekova koji će pomoći u liječenju reakcije na infuziju.

Redovite krvne pretrage

Nakon liječenja lijekom BEQVEZ liječnik će nastaviti provjeravati Vaše zdravlje. Važno je da razgovarate sa svojim liječnikom o rasporedu tih krvnih pretraga tako da se mogu obavljati prema potrebi. Tijekom prve godine liječnik će ponoviti pretrage na jetrene enzime i faktor IX jednom ili dvaput tjedno tijekom prvih 12 tjedana, tjedno od 13. do 18. tjedna i u 24., 32., 42. i 52. tjednu. Nakon toga će se pretrage obavljati od 2. godine do kraja 3. godine tromjesečno te će se preći na pretrage dvaput godišnje od 4. godine do kraja 6. godine i jednom godišnje nakon 6. godine.

Jetreni enzimi

BEQVEZ će izazvati odgovor unutar Vašeg imunskog sustava (prirodna obrana tijela). To može dovesti do povećane razine određenih jetrenih enzima u Vašoj krvi koji se zovu transaminaze. Liječnik će redovito pratiti razine Vaših jetrenih enzima kako bi bio siguran da lijek djeluje kako bi trebao:

- Ako se u Vas povećaju razine jetrenih enzima, možda ćete češće obavljati krvne pretrage kako biste provjeravali razine Vaših jetrenih enzima dok se ne vrate na normalne vrijednosti.
- Ako je to potrebno, liječnik može ujedno obaviti dodatne pretrage kako bi isključio druge uzroke povećanja razina Vaših jetrenih enzima, uz savjetovanje sa specijalistom za jetrene bolesti.
- **Dodatni lijek:** Možda ćete trebati uzimati drugi lijek (kortikosteroidi) tijekom 2 mjeseca ili dulje nakon početka liječenja kako biste liječili povišene vrijednosti transaminaza ili smanjenje aktivnosti faktora IX vidljivo u laboratorijskim pretragama. Vaš liječnik može prilagoditi dozu ovog lijeka ovisno o rezultatima Vaših krvnih pretraga i odgovoru.

Razine faktora IX

Liječnik će redovito provjeravati Vaše razine faktora IX kako bi vidio je li liječenje lijekom BEQVEZ bilo uspješno. Ako se povećaju Vaši jetreni enzimi ili trebate uzeti drugi lijek (npr. kortikosteroide), češće ćete obavljati krvne pretrage radi provjere Vaših razina faktora IX, dok se Vaši jetreni enzimi ne vrate na normalne vrijednosti ili dok ne prestanete uzimati drugi lijek.

Neutralizirajuća protutijela protiv proteina faktora IX (inhibitori faktora IX)

Nakon što primite lijek BEQVEZ postoji rizik da Vaše tijelo razvije neutralizirajuća protutijela protiv faktora IX koja mogu spriječiti pravilno djelovanje faktora IX. Liječnik će možda obavljati krvne pretrage na ta protutijela ako se epizode krvarenja ne mogu kontrolirati.

Rizik od zloćudne bolesti potencijalno povezan s primjenom lijeka BEQVEZ

Liječenjem lijekom BEQVEZ nova DNA će ući u Vaše stanice jetre. Iako nema dokaza iz kliničkih ispitivanja lijeka BEQVEZ, ova DNA se u teoriji može ugraditi u DNA stanice jetre ili DNA drugih stanica u tijelu. To može pridonijeti riziku od raka, kao što je rak jetre (hepatocelularni karcinom). Stoga biste trebali o tome razgovarati sa svojim liječnikom.

Nakon liječenja lijekom BEQVEZ očekivat će se od Vas da se uključite u ispitivanje praćenja kako biste pomogli u ispitivanju dugoročnog učinka liječenja u trajanju od 15 godina, koliko dobro nastavlja djelovati i bilo kojih nuspojava koje mogu biti povezane s liječenjem. U slučaju pojave raka, liječnik će možda uzeti uzorak Vašeg raka (biopsija) kako bi provjerio je li se lijek BEQVEZ ugradio u staničnu DNA.

Ako ste bolesnik s postojećim čimbenicima rizika za pojavu hepatocelularnog karcinoma (npr. ako imate fibrozu jetre ili hepatitis B, hepatitis C ili masnu jetru (nealkoholna bolest masne jetre), liječnik će redovito (npr. svake godine) pratiti dugoročno zdravlje Vaše jetre tijekom najmanje 5 godina nakon što primite lijek BEQVEZ i obaviti sljedeće pretrage:

- godišnji ultrazvuk jetre i
- godišnje krvne pretrage za provjeru povećanja alfa-fetoproteina.

Rizik od neuobičajenih krvnih ugrušaka

Faktor IX je protein potreban za stvaranje stabilnih ugrušaka u Vašoj krvi. Nakon liječenja lijekom BEQVEZ u Vas se treba povećati razina proteina faktora IX. U nekih bolesnika se može neko vrijeme povećati do razina iznad normalnog raspona.

Neuobičajeno povećane razine faktora IX mogu dovesti do toga da se Vaša krv neuobičajeno zgrušava, što povećava rizik od krvnih ugrušaka, kao što su ugrušci u plućima (plućna tromboembolija) ili u krvnoj žili noge (venska ili arterijska tromboza). Možete biti izloženi riziku od

neuobičajenog zgrušavanja krvi ako imate od ranije postojeće probleme s Vašim srcem i krvnim žilama (npr. srčanu bolest u povijesti bolesti (kardiovaskularna bolest), zadebljane i krute arterije (ateroskleroza), visoki krvni tlak (hipertenzija), imate šećernu bolest ili imate više od 50 godina).

Odmah se obratite svom liječniku za savjet ako opazite znakove neuobičajenog zgrušavanja, kao što je iznenadna bol u prsnom košu, nedostatak zraka, iznenadna pojava slabosti u mišićima, gubitak osjeta i/ili ravnoteže, smanjena svijest, otežan govor ili oticanje jedne ili obje noge.

Imunokompromitirani bolesnici ili bolesnici s HIV-om ili drugom infekcijom

Ako ste imunokompromitirani (kada je Vaš imunosni sustav oslabljen, što dovodi do smanjene sposobnosti borbe protiv infekcija), ako ste podvrgnuti ili ćete biti podvrgnuti liječenju koje suzbija Vaš imunosni sustav ili ako imate HIV ili neku drugu novu ili nedavnu infekciju, liječnik će odlučiti hoćete li moći primiti BEQVEZ. Primjena lijeka BEQVEZ je kontraindicirana u bolesnika s aktivnim infekcijama koje su bilo akutne (kratkotrajne) infekcije ili kronične (dugotrajne) infekcije koje se ne kontroliraju lijekovima (pogledajte dio 2. „Ne smijete primiti BEQVEZ“).

Primjena drugih terapija za hemofiliju

Nakon primjene lijeka BEQVEZ, razgovarajte sa svojim liječnikom o tome trebate li ili kada biste trebali prekinuti Vaša druga liječenja hemofilije i osmislite plan liječenja kojim ćete odrediti što napraviti u slučaju kirurškog zahvata, ozljede, krvarenja ili bilo kojeg postupka koji bi potencijalno mogao povećati rizik od krvarenja. Vrlo je važno da nastavite sa svojim praćenjem i posjetima liječniku kako biste ustanovili trebate li druge terapije za liječenje hemofilije. Odmah se obratite svom liječniku u slučaju pojave ponovljenih ili nekontroliranih epizoda krvarenja.

Primanje genske terapije ponovno u budućnosti

Nakon što ste primili BEQVEZ, Vaš imunosni sustav će proizvesti protutijela na proteine koji se nalaze na ovojnici adeno-povezanog virusa (AAV) u lijeku BEQVEZ. Nije još poznato može li se uopće ili pod kojim uvjetima se može ponoviti terapija lijekom BEQVEZ. Ako je Vaše tijelo izloženo lijeku po drugi put, nije poznato hoće li navedena protutijela prepoznati virus i spriječiti lijek da djeluje. Ujedno nije još poznato je li uopće moguća ili pod kojim uvjetima je moguća naknadna primjena druge genske terapije AAV-om.

Izbjegavanje doniranja krvi i doniranja za transplantacije

Djelatna tvar u lijeku BEQVEZ se može privremeno izlučivati putem Vaše krvi, sperme ili tjelesnih izlučevina, a taj proces se zove izlučivanje (pogledajte također dio 2. „Korištenje kontracepcije“).

Kako bi se osiguralo da ljudi bez hemofilije B nisu izloženi DNA lijeka BEQVEZ, ne smijete donirati krv, spermu ili organe, tkiva i stanice za transplantaciju nakon što ste bili liječeni lijekom BEQVEZ.

Djeca i adolescenti

BEQVEZ se ne smije primjenjivati u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina jer još nije ispitan u ovoj populaciji.

Drugi lijekovi i BEQVEZ

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove i/ili biljne dodatke prehrani, jer mogu utjecati na pravilno funkcioniranje ovog lijeka.

Neki lijekovi, biljni dodaci prehrani ili alkohol utječu na jetru, što može utjecati na odgovor na ovaj lijek te mogu povećati rizik od oštećenja jetre. Trebate obavijestiti svog liječnika o novim lijekovima s čijom ste primjenom započeli nakon liječenja, jer ti lijekovi mogu utjecati na Vašu jetru.

Možda će Vam biti potrebna terapija kortikosteroidima nakon liječenja lijekom BEQVEZ (pogledajte dio 2., „Upozorenja i mjere opreza“). Budući da kortikosteroidi mogu utjecati na imunski sustav tijela, cjepiva možda neće pravilno djelovati. Važno je da ste primili svoja cjepiva prije nego što primite lijek BEQVEZ. Liječnik može prilagoditi vrijeme cijepljenja i može Vas savjetovati da ne primete određena cjepiva dok se liječite kortikosteroidima. Drugi lijekovi također mogu utjecati na liječenje kortikosteroidima. Obratite se svom liječniku ako imate kakvih pitanja.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite BEQVEZ.

- BEQVEZ se ne preporučuje ženama koje mogu ostati trudne ili koje su trudne. Nije poznato može li se BEQVEZ sigurno koristiti u tih bolesnica, jer nisu poznati učinci na trudnoću i nerođeno dijete.
- BEQVEZ se ne preporučuje tijekom trudnoće. Nije poznato može li ovaj lijek naškoditi Vašem nerođenom djetetu kada ga primite tijekom trudnoće.
- BEQVEZ se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Korištenje kontracepcije

Muški bolesnici se trebaju pobrinuti da koriste mehaničku metodu kontracepcije tijekom 6 mjeseci nakon liječenja lijekom BEQVEZ te partneri moraju izbjegavati kontakt sa spermom tijekom navedenog razdoblja. Također ne smiju donirati spermu nakon što su primili liječenje.

To je radi sprječavanja teoretskog rizika da se gen faktora IX dobiven putem očevog liječenja lijekom BEQVEZ ne prenese na dijete ili bolesnikovu spolnu partnericu uz nepoznate posljedice. Razgovarajte sa svojim liječnikom o prikladnim metodama kontracepcije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Osobe koje su primile lijek BEQVEZ dobile su nuspojave, kao što su prolazne glavobolje i omaglica, koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako ste i Vi dobili navedene nuspojave, trebate biti oprezni dok ne budete sigurni da one ne utječu nepovoljno na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate kakvih pitanja.

BEQVEZ sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje BEQVEZ

Liječnik koji ima iskustva u liječenju poremećaja zgrušavanja krvi će Vam dati terapiju u bolnici ili zdravstvenoj ustanovi za liječenje hemofilije.

Liječnik će odrediti količinu lijeka koju ćete primiti ovisno o Vašoj težini (5×10^{11} vg/kg). Liječenje lijekom BEQVEZ sastoji se od jedne infuzije (kapanja) u venu. Infuzija će se davati tijekom 1 sata. Možda će brzina Vaše infuzije biti smanjena ako se u Vas pojave simptomi reakcije na infuziju (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza“).

Dodatni lijekovi koji će Vam možda biti potrebni

Liječnik će Vam možda dati drugi lijek (kortikosteroide) kako bi prilagodio imunski odgovor tijela protiv virusa. Uzmite ovaj lijek prema uputama liječnika. Možda će Vam također propisati liječenje faktorom IX prije infuzije.

Prekid liječenja faktorom IX vanjskog podrijetla

Možda će trebati proći nekoliko tjedana nakon infuzije lijeka BEQVEZ prije nego što se postigne poboljšana kontrola krvarenja.

Liječnik će redovito pratiti razine aktivnost faktora IX u Vašoj krvi, tj. jednom ili dvaput tjedno tijekom prvih 12 tjedana i nakon toga u pravilnim vremenskim razmacima, te odlučiti trebate li i kada biste trebali primiti, smanjiti ili prekinuti Vašu terapiju faktorom IX vanjskog podrijetla (pogledajte dio 2., „Upozorenja i mjere opreza“).

Ako imate bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom lijeka BEQVEZ, obratite se svom liječniku.

Ako primite više lijeka BEQVEZ nego što ste trebali

Nije vjerojatno da ćete primiti previše ovog lijeka jer se doza primjenjuje u bolnici. Međutim, ako primite previše lijeka BEQVEZ, liječnik Vam može propisati više krvnih pretraga i liječiti Vas prema potrebi.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- povećane razine transaminaza (jetrenih enzima) vidljive u krvnim pretragama.

Česte nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- glavobolja,
- bol u trbuhu (abdomenu),
- omaglica,
- mučnina,
- vrućica (pireksija),
- slabost (astenija),
- povećane razine kreatinina (produkt razgradnje mišića) vidljive u krvnim pretragama,
- povećane razine laktat dehidrogenaze (pokazatelj oštećenja tkiva) vidljive u krvnim pretragama.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako dobijete bilo koju drugu nuspojavu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako se čuva BEQVEZ

Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima koji će pripremati i dati lijek.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na bočici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

BEQVEZ se mora čuvati uspravno i u svom originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati na temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ i transportirati na temperaturi od $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pakiranja izvađena iz zamrznutog spremnika ($-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) mogu se držati na sobnoj temperaturi (do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) do najviše 5 minuta za prijenos između okruženja s ultraniskim temperaturama.

Nakon odmrzavanja nemojte ponovno zamrzavati.

Zamrznutim bočicama u unutarnjoj kutiji trebat će najviše 1 sat da se odmrznu na sobnoj temperaturi (do 30 °C). Ukupno vrijeme provedeno na sobnoj temperaturi, od vađenja bočica iz zamrznutog spremnika do početka pripreme doze, ne smije biti dulje od 3 sata.

Kada se odmrzne, lijek se ne smije ponovno zamrzavati te se može čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u unutarnjoj kutiji tijekom 24 sata. Rok valjanosti nakon razrjeđivanja je 24 sata.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što BEQVEZ sadrži

- Djelatna tvar je fidanakogen elaparvovek. Jedan ml bočice sadrži približnu koncentraciju od 0,79 - 1,21 × 10¹³ vektorskih genoma/ml.
- Drugi sastojci su: natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339), natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339), natrijev klorid, poloksamer 188 i voda za injekcije (pogledajte dio 2, „BEQVEZ sadrži natrij“).

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.

Kako BEQVEZ izgleda i sadržaj pakiranja

BEQVEZ je koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

BEQVEZ se isporučuje u plastičnoj bočici od 2 ml s volumenom od 1 ml koji se može izvući iz bočice.

Kada se odmrzne, BEQVEZ je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago smeđa otopina.

BEQVEZ se isporučuje u kutiji koja sadrži broj bočica potrebnih za dozu pojedinog bolesnika.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka prije korištenja.

Mjere opreza koje se trebaju poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

BEQVEZ treba transportirati unutar ustanove u zatvorenim, neslomljivim i nepropusnim spremnicima.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.

Lijekom BEQVEZ treba rukovati aseptički u sterilnim uvjetima.

Potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (uključujući rukavice, zaštitne naočale, laboratorijsku kutu i rukave) prilikom rukovanja lijekom BEQVEZ ili njegove primjene.

Odmrzavanje

- Čuvati u originalnom pakiranju radi izbjegavanja izlaganja izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom svjetlu.
- Čuvati BEQVEZ uspravno u originalnom pakiranju.
- Izvadite unutarnju kutiju iz vanjske kutije.
- Odmrznite bočice lijeka BEQVEZ dok stoje uspravno u unutarnjoj kutiji tijekom 1 sata na sobnoj temperaturi (15 °C do 30 °C).
- Bočice se mogu lagano zavrtiti, ali se ne smiju tresti niti preokrenuti.
- Ukupno vrijeme provedeno na sobnoj temperaturi, od vađenja bočica iz zamrznutog spremnika do početka pripreme doze, ne smije biti dulje od 3 sata.
- Prije korištenja vizualno pregledajte bočice na prisutnost čestica i promjenu boje. Provjerite da nisu prisutni vidljivi ledeni kristali u otopini. Ne koristite bočice koje sadrže vidljive čestice. Odmrznuta otopina u bočici treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago smeđa.
- Bočice se ne smiju ponovno zamrzavati.

Priprema prije primjene

Ovaj lijek se priprema za intravensku infuziju razrjeđivanjem u otopini natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) s 0,25 %-tnim ljudskim serumskim albuminom (engl. *human serum albumin*, HSA).

Priprema otopine za razrjeđivanje (otopina natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) s 0,25 %-tnim HSA)

- HSA koji se koristi za pripremu ovog lijeka mora biti komercijalno dostupan. Preporučuje se bilo 20 % w/v ili 25 % w/v HSA.

- Izračunajte volumen HSA potreban za postizanje konačne koncentracije od 0,25 % w/v HSA u 200 ml volumena za konačnu infuziju.
- Izračunajte volumen lijeka potreban za liječenje pojedinog bolesnika.
 - Vidjeti priloženi List s informacijama o seriji (engl. *Lot Information Sheet*, LIS) za informacije o koncentraciji vektorskih genoma po bočici i za korake izračunavanja količine lijeka.
 - Napomena: Koncentracija vektorskih genoma u LIS-u je stvarna koncentracija jedne bočice koja se treba koristiti za izračune kod pripreme doze.
- Izračunajte volumen otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) potreban za postizanje konačnog volumena za infuziju od 200 ml, kada se pomiješa s lijekom i HSA.
- Pomiješajte izračunati volumen HSA s izračunatim volumenom otopine natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) u odgovarajućem spremniku za intravensku infuziju.
- Pažljivo promiješajte otopinu za razrjeđivanje. Ne tresti. Inkubirajte otopinu za razrjeđivanje u spremniku za infuziju na sobnoj temperaturi (15 °C do 30 °C) najmanje 10 minuta prije dodavanja lijeka BEQVEZ.

Priprema otopine za infuziju

- Prije primjene vizualno pregledajte otopljeni lijek na čestice. Ne koristite bočice koje sadrže vidljive čestice.
- Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.
- Izvucite izračunati volumen lijeka BEQVEZ iz bočica primjenom aseptičke tehnike i sterilnih komponenata.
- Pomiješajte izvučeni volumen lijeka BEQVEZ s otopinom za razrjeđivanje (0,9 %-tna otopina natrijevog klorida s 0,25 %-tnim HSA) za ukupan volumen za infuziju od 200 ml.
- Lagano promiješajte otopinu za infuziju. Ne tresti.
- Otopina za infuziju se treba izjednačiti sa sobnom temperaturom prije primjene u bolesnika.

Primjena otopine za infuziju

- Za intravensku primjenu.
- Ne infundirati u obliku brze intravenske injekcije niti u obliku bolusa.
- Za primjenu se može koristiti ugrađeni (in-line) intravenski filter promjera 0,2 µm.
- Otopina za infuziju se treba primijeniti u bolesnika tijekom približno 60 minuta.
- U slučaju reakcije na infuziju tijekom primjene, treba usporiti brzinu infuzije ili prekinuti infuziju (vidjeti dio 4.4).

Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

Mora se izbjeći nehotično izlaganje lijeku BEQVEZ. U slučaju izlaganja kože, zahvaćena područja se trebaju temeljito očistiti sapunom i vodom u skladu s lokalnim postupcima. U slučaju izlaganja očiju, zahvaćena područja se trebaju temeljito ispirati vodom najmanje 15 minuta.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

Neiskorišteni lijek i materijale za jednokratnu uporabu koji su možda došli u kontakt s lijekom BEQVEZ (npr. bočice, svi materijali korišteni za injekcije, uključujući igle i bilo koji neiskorišteni lijek) potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za farmaceutski otpad.

Ako se lijek BEQVEZ prolije, mora se obrisati upijajućom kompresom od gaze, a područje na kojem se prolio mora se dezinficirati korištenjem otopine izbjeljivača te nakon toga alkoholnim maramicama. Svi materijali korišteni za čišćenje moraju se spremiti u duple vrećice i zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje farmaceutskim otpadom.

Lijek koji više nije odobren