

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNACILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorskih genomov/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Fidanakogen elaparvovek je zdravilo za gensko zdravljenje, sestavljeno iz rekombinantne virusne kapside, pridobljene iz naravno prisotnega adenoasociacijskega virusa serotipa Rh74 (AAVRh74var) zapakiranega genoma, ki vsebuje transgen za humani koagulacijski faktor IX (FIX), spremenjen v različico (Padua) za faktor IX z veliko aktivnostjo, znano kot FIX-R338L.

Fidanakogen elaparvovek je pridobljen v človeških embrionalnih ledvičnih celicah s tehnologijo rekombinantne DNK.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

En ml fidanakogen elaparvoveka vsebuje 0,79–1,21 × 10¹³ vektorskih genomov (vg).

Ena viala vsebuje 1 ml ekstraktibilnega volumna.

Kvantitativne informacije o dejanski koncentraciji in izračun odmerka za bolnika so navedeni v dokumentu z informacijami o seriji (LIS – Lot Information Sheet), priloženem k zdravilu.

Skupno število vial v posameznem pakiranju ustreza zahtevam za odmerjanje pri posameznem bolniku glede na bolnikovo telesno maso in dejansko koncentracijo (glejte poglavji 4.2 in 6.5).

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 4,55 mg natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rjava raztopina s pH 6,8–7,8 in osmolarnostjo približno 348 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo BEQVEZ je indicirano za zdravljenje hude in zmerno hude hemofilije B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX) pri odraslih bolnikih brez zaviralcev faktorja IX v anamnezi in brez zaznavnih protiteles proti različici AAV serotipa Rh74.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora v kvalificirani zdravstveni ustanovi dajati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije. To zdravilo je priporočljivo dajati v okolju, kjer sta na voljo osebje in oprema za zdravljenje morebitnih reakcij, povezanih z infuzijo (glejte poglavje 4.4).

Pred infundiranjem fidanakogen elaparvoveka je treba dati profilaktični odmerek nadomestnega faktorja IX (glejte poglavje 4.4).

Izbira bolnikov

Primernost za zdravljenje je treba potrditi v 8 tednih pred infundiranjem na podlagi naslednjih rezultatov preiskav:

- negativen izvid za obstoječa protitelesa proti AAVRh74var je treba oceniti z *in vitro* diagnostičnim (IVD) pripomočkom z oznako CE z ustreznim predvidenim namenom. Če IVD pripomoček z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drug validiran test;
- odsotnost klinično pomembne bolezni jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4);
- negativen izvid za zaviralce faktorja IX v anamnezi in izvid preiskave, ki pokaže < 0,6 enote Bethesda (BU – Bethesda Unit);
- odsotnost aktivnih okužb, bodisi akutnih (kot so akutne okužbe dihal ali akutni hepatitis) ali neobvladanih kroničnih (kot je aktivni kronični hepatitis B, hepatitis C ali okužba z virusom človeške imunske pomanjkljivosti [HIV]) (glejte poglavje 4.3).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila BEQVEZ je enkratni odmerek 5×10^{11} vektorskih genomov na kg (vg/kg) telesne mase.

Bolnikov odmerek je treba določiti po naslednjih korakih izračuna:

Izračun bolnikove telesne mase za odmerek

Odmerek zdravila BEQVEZ temelji na bolnikovem indeksu telesne mase (ITM) v kg/m².

Preglednica 1. Prilagoditev bolnikove telesne mase za odmerek glede na ITM

Bolnikov ITM	Prilagoditev bolnikove telesne mase za odmerek (kg)
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	telesna masa za odmerek = dejanska telesna masa
$> 30 \text{ kg/m}^2$	določite po naslednjem izračunu: $\text{telesna masa za odmerek (kg)} = 30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{telesna višina (m)}]^2$

Opomba:

- Vmesnega izračuna telesne višine (m²) NE smete zaokrožiti.
- Telesno maso za odmerek je treba zaokrožiti na 1 decimalno mesto.

Izračun bolnikovega volumna za odmerek v mililitrih (ml)

Bolnikova telesna masa za odmerek (kg) $\times$ ciljni odmerek na kilogram (5×10^{11} vg/kg) = odmerek v vg, ki ga je treba dati

Odmerek v vg, ki ga je treba dati $\div$ dejanska koncentracija (vg/ml)* = bolnikov volumen za odmerek v ml

*Za informacije o dejanski koncentraciji vg na vialo glejte priloženi LIS.

Posebne populacije

Okvara jeter

Varnosti in učinkovitosti fidanakogen elaparvoveka pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso preučevali. Fidanakogen elaparvovek je kontraindiciran pri bolnikih z napredovalo fibrozo jeter ali napredovalo cirozo jeter (glejte poglavje 4.3) in ga ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z drugimi pomembnimi boleznimi jeter, žolčnika in žolčevodov (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, pozitivni za HCV / pozitivni za HBV / pozitivni za HIV

Prilagajanje odmerka pri bolnikih, ki so pozitivni za virus hepatitisa C (HCV), virus hepatitisa B (HBV) in/ali virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), ni potrebno. Pri bolnikih z obvladanimi okužbami s HIV in aktivnima HCV in HBV v pretekli anamnezi je na voljo le malo podatkov (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno. Varnosti in učinkovitosti zdravila BEQVEZ pri bolnikih s klinično pomembno okvaro ledvic niso preučevali (raven kreatina $> 2,0$ mg/dl).

Starejši bolniki

Varnost in učinkovitost fidanakogen elaparvoveka pri bolnikih, starih ≥ 63 let, nista bili dokazani. Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fidanakogen elaparvoveka pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

za intravensko uporabo po redčenju

Zdravilo BEQVEZ dajemo v obliki enkratne intravenske infuzije v trajanju približno 60 minut v ustreznem infuzijskem volumnu (glejte poglavje 6.6).

Ne infundirajte v obliki hitrega intravenskega infundiranja ali bolusa. Če se med dajanjem pojavi infuzijska reakcija, je treba infundiranje upočasnit ali ustaviti, da zagotovimo bolnikovo prenašanje zdravila. Če infundiranje ustavimo, lahko z njim ponovno nadaljujemo z manjšo hitrostjo, ko infuzijska reakcija izzveni (glejte poglavje 4.4).

Pred dajanjem je treba potrditi, da se bolnikova identiteta ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku (tj. številko lota) na vialah, notranjih škatlah, zunanjih škatlah in v spremni dokumentaciji. Tudi skupno število vial, ki jih je treba dati, je treba potrditi na podlagi informacij, specifičnih za bolnika, v LIS.

Za podrobna navodila o pripravi, uporabi, ukrepih, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti, in odstranjevanju zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne okužbe, bodisi akutne ali neobvladane kronične (glejte poglavje 4.4).

Napredovala fibroza jeter ali napredovala ciroza jeter (glejte poglavje 4.4).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Obstoječa imunost proti AAVRh74var

Protitelesa proti AAVRh74var lahko nastanejo po izpostavljenosti virusu, ki je zelo podoben spremenjenemu virusu. Pred dajanjem zdravila je treba dokazati odsotnost protiteles proti AAVRh74var z uporabo ustreznega validiranega testa (glejte poglavji 4.1 in 4.2). Priporočljivo je, da bolniki prejmejo odmerek časovno čim bližje (npr. v 8 tednih) testiranju protiteles za potrditev odsotnosti protiteles proti AAVRh74var.

Ocena stanja jeter, žolčnika in žolčevodov pred zdravljenjem

Z oceno stanja jeter, žolčnika in žolčevodov pred zdravljenjem je treba potrditi odsotnost klinično pomembne bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov, ki je opredeljena s čimerkoli od naslednjega:

- ravni alanin-transaminaze (ALT), aspartat-transaminaze (AST) ali alkalne fosfataze (ALP – alkaline phosphatase) $> 2 \times$ zgornja meja normale (ZMN), ob upoštevanju, da sta za interpretacijo časovne variabilnosti lahko potrebna vsaj 2 odčitka (znotraj največ 4 tednov);
- raven bilirubina $> 1,5 \times$ ZMN (znotraj največ 4 tednov);
- trenutna z jetri povezana koagulopatija, hipoalbuminemija, perzistentna zlatenica, ciroza, aktivni virusni hepatitis;
- portalna hipertenzija, splenomegalija ali jetrna encefalopatija v anamnezi;
- negativna ocena fibroze (največ 3 mesece pred infundiranjem).

V primeru nenormalnih izvidov radioloških preiskav jeter in/ali trajnih zvečanj vrednosti jetrnih encimov je priporočljivo razmisliti o posvetu s hepatologom, ki bo ocenil, ali je bolnik primeren za zdravljenje z zdravilom BEQVEZ.

Bolniki z aktivnimi okužbami, bodisi akutnimi ali neobvladanimi kroničnimi

Kliničnih izkušenj z dajanjem fidanakogen elaparoveka bolnikom z akutnimi okužbami (kot so akutne okužbe dihal ali akutni hepatitis) ali neobvladanimi kroničnimi okužbami (kot je aktivni kronični hepatitis B) ni. Možno je, da takšne akutne ali neobvladane okužbe lahko vplivajo na odziv na fidanakogen elaparovek in zmanjšajo njegovo učinkovitost in/ali povzročijo neželene učinke. Pri bolnikih s takšnimi okužbami je zdravljenje s fidanakogen elaparovekom kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Ob znakih ali simptomih akutne ali neobvladane kronične aktivne okužbe je treba zdravljenje s fidanakogen elaparovekom odložiti, dokler okužba ne izzveni ali ni obvladana.

Pri bolnikih z obvladano okužbo s HIV, ki so se zdravili s fidanakogen elaparovekom, je na voljo le malo kliničnih podatkov.

Z infuzijo povezane reakcije

Med infundiranjem fidanakogen elaparoveka ali kmalu po njem so možne infuzijske reakcije, vključno s preobčutljivostnimi reakcijami in anafilaksijo. Bolnike je treba ves čas infundiranja in še vsaj 3 ure po koncu infundiranja skrbno spremljati glede infuzijskih reakcij. Za zagotovitev bolnikovega prenašanja zdravila je treba natančno upoštevati priporočeno hitrost infundiranja. Ob sumu na infuzijsko reakcijo je treba infundiranje upočasniti ali ga nemudoma ustaviti (glejte

poglavje 4.2). Po klinični presoji je treba infuzijske reakcije obravnavati v skladu s smernicami za zdravljenje alergijskih reakcij, vključno s prekinitvijo zdravljenja in/ali zdravljenjem z ustreznim zdravilom.

Za zmanjšanje tveganja za akutne preobčutljivostne reakcije je treba bolnike skrbno spremljati glede kliničnih znakov in simptomov infuzijskih reakcij in akutnih ali zapoznelih preobčutljivostnih reakcij. Bolnike je treba seznaniti z zgodnjimi simptomi in znaki preobčutljivostnih reakcij ter jim naročiti, naj se ob pojavu z infuzijo povezane reakcije obrnejo na zdravnika in/ali poiščejo nujno zdravniško pomoč.

Prekinitev zdravljenja s koncentratu faktorja IX

Po infundiranju fidanakogen elaparoveka morajo bolniki prekiniti profilaktično zdravljenje, ko so ravni endogene aktivnosti faktorja FIX:C zadostne za preprečevanje spontanega krvavit.

Spremljanje aktivnosti faktorja IX in delovanja jeter

Po dajanju fidanakogen elaparoveka se pri bolnikih lahko pojavijo prehodna in asimptomatska zvečanja vrednosti transaminaz (glejte poglavje 4.8). Čeprav natančne etiologije zvečanj vrednosti še niso določili, domnevajo, da so imunsko posredovana zvečanja vrednosti testov jetrne funkcije posledica odziva, ki ga sproži kapsida AAV, s posledično lizo hepatocitov in vnetjem.

Po dajanju fidanakogen elaparoveka je treba spremljati ravni ALT/AST in aktivnosti faktorja IX (glejte preglednico 2). Priporočljivo je spremljanje ravni kreatin-fosfokinaze (CPK – creatine phosphokinase) za oceno drugih vzrokov zvečanja vrednosti ALT (vključno z morebitno hepatotoksičnimi zdravili ali učinkovinami, uživanjem alkohola ali naporno vadbo). V primeru zvečanja vrednosti aminotransferaz je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi za obvladovanje jetrnih reakcij in preprečevanje ali ublažitev morebitnega zmanjšanja ekspresije transgena (glejte preglednico 3 in preglednico 4).

V prvih 6 mesecih po dajanju zdravila BEQVEZ je namen spremljanja jeter in faktorja IX odkriti zvečanja vrednosti transaminaz, kar lahko kaže na zmanjšano aktivnost faktorja IX oziroma jih lahko spremlja zmanjšana aktivnost faktorja IX in lahko pomeni, da je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Po prvih 6 mesecih po dajanju zdravila BEQVEZ je spremljanje jeter in faktorja IX namenjeno oceni zdravstvenega stanja jeter in tveganja za krvavitev.

Preglednica 2. Priporočeno spremljanje delovanja jeter (ALT in AST) ter aktivnosti faktorja IX*

Časovni okvir	Pogostost spremljanja ^a
1.–12. teden	enkrat ali dvakrat na teden
13.–18. teden	tedensko
19.–52. teden (koniec 1. leta)	po 24, 32, 42 in 52 tednih
od 2. leta do konca 3. leta ^b	četrtno
od 4. leta do konca 6. leta	dvakrat na leto
po 6. letu	letno

*Kadar je mogoče, je za spremljanje skozi čas priporočljivo uporabiti isti laboratorij, zlasti v časovnem okviru za sprejetje odločitve o zdravljenju s kortikosteroidi, da se zmanjša vpliv variabilnosti med laboratoriji.

^a Med zmanjševanjem odmerkov kortikosteroidov je priporočljivo spremljanje enkrat na teden in kot je klinično indicirano. Prilagoditev pogostosti spremljanja je lahko indicirana tudi glede na situacijo pri posameznem bolniku.

^b z začetkom v 65. tednu

Variabilnost testov aktivnosti faktorja IX

Kar zadeva spremljanje aktivnosti faktorja IX, rezultati terenske študije kažejo, da obstaja variabilnost med laboratoriji pri različnih enostopenjskih reagentih, ki so jih uporabili v študiji, pri čemer je variabilnost večja pri nižjih ravneh aktivnosti faktorja IX (0,025 i.e./ml). Ti rezultati podpirajo predhodne podatke, ki so pokazali razlike v aktivnosti faktorja IX, pridobljenega iz različice transgena

FIX-R338L, pri različnih enostopenjskih testih in kromogenih testih, pri čemer so večjo aktivnost faktorja IX konsistentno opažali pri enostopenjskih testih na osnovi silicijevega dioksida.

Kadar je mogoče, je za spremljanje aktivnosti faktorja IX skozi čas priporočljivo uporabiti isti laboratorij (za kromogene ali enostopenjske teste), zlasti v časovnem okviru za sprejetje odločitve glede zdravljenja s kortikosteroidi, da se zmanjša vpliv variabilnosti med laboratoriji.

Na podlagi študije *in vitro* beljakovina iz različice transgena FIX-R338L v vzorcih plazme udeležencev, ki so prejeli fidanakogen elaparovcek, ni vplivala na zaznavanje aktivnosti zdravil s FIX, pridobljenih iz plazme, rekombinantnih zdravil s FIX ali rekombinantnih zdravil s FIX s podaljšanim razpolovnim časom, ki so jih dodali v vzorce plazme in ocenili z 2 enostopenjskima testoma (Actin FSL in SynthASil) ter s kromogenim testom Rox FIX. V študiji niso ocenjevali rekombinantnih zdravil s FIX, pegiliranih z glikolom. Priporočljivo je, da za meritve FIX:C v prisotnosti (rekombinantnih) zdravil s FIX ne uporabljate testov aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) na osnovi silicijevega dioksida. Za navodila za spremljanje pri uporabi (rekombinantnih) zdravil s FIX glejte ustrezne informacije o zdravilu.

Uvedba in uporaba kortikosteroidov

Zdravljenje s kortikosteroidi je treba uvesti, če opazite zvečanja vrednosti aminotransferaz ali zmanjšanje aktivnosti faktorja IX, da ohranite ekspresijo transgena v transduciranih hepatocitih (glejte preglednico 3 in preglednico 4). Podatkov o koristi uvedbe novega cikla kortikosteroidov po prvih 6 mesecih dajanja zdravila BEQVEZ je malo.

V preglednici 3 je prikazan priporočeni potek zmanjševanja odmerkov peroralnih kortikosteroidov (tj. prednizona/prednizolona), ki sta prva izbira za supresijo nenormalnih izvidov laboratorijskih preiskav delovanja jeter. Priporočljivo je, da preberete informacije o zdravilu za kortikosteroide glede tveganj in potrebnih previdnostnih ukrepov. V odsotnosti druge etiologije je zdravljenje s kortikosteroidi pri vektorsko sproženem hepatitisu zelo priporočljivo, če je izpolnjeno katerokoli od naslednjih meril:

Zvečanje vrednosti transaminaz (ALT in AST)

- vrednost transaminaz $2 \times$ ZMN ali enkratno zvečanje za $\geq 1,5$ -kratnik od zadnje vrednosti, pridobljene pred infundiranjem (glejte poglavje 4.2);
- zaporedna zvečanja.

Zmanjšanje aktivnosti faktorja IX

- enkratno pomembno zmanjšanje, ki bi lahko sprožilo tveganje za krvavitev, nepovezano z nedavnim infundiranjem zunanjega zdravila s faktorjem IX ali zaviralca faktorja IX;
- zaporedna zmanjšanja, če se pojavijo v prvih 120 dneh po infundiranju.

Preglednica 3. Priporočeni režim zdravljenja s peroralnimi kortikosteroidi

Razpored (režim zdravljenja s peroralnimi kortikosteroidi)	Prednizolon/prednizon (mg/dan)
1. teden	od ~60 do 100 glede na telesno maso
2. teden	60*
3. teden	40
4. teden	30
5. teden	30
Vzdrževalni odmerek do povrnitve ALT/AST na izhodiščno raven	20
Postopno zmanjševanje odmerka po doseženi izhodiščni ravni	Zmanjševanje po 5 mg/dan do odmerka 10 mg/dan in nato zmanjševanje po 2,5 mg/7 dni do odmerka 5 mg/dan.

* Odmerek prednizolona/prednizona ne smete nadalje zmanjševati, dokler vrednosti ALT in/ali AST pri vsaj 2 zaporednih laboratorijskih odvzemih nista zmanjšani ali sta se povrnila na približno izhodiščno vrednost (vrednost pred dajanjem), vsakršno zmanjšanje aktivnosti faktorja IX pa je doseglo plato.

Če po prvem tednu zdravljenja s peroralnimi kortikosteroidi ni dokazov o izboljšanju zvečanja vrednosti transaminaz ali zmanjšanju aktivnosti faktorja IX, razmislite o uporabi kombinacije intravenskega metilprednizolona in peroralnih kortikosteroidov ter se po potrebi posvetujte s hepatologom (glejte preglednico 4).

Preglednica 4. Priporočeni režim zdravljenja za kombinacijo intravenskih in peroralnih kortikosteroidov

Razpored (režim zdravljenja s kortikosteroidi)	Peroralni prednizolon/prednizon (mg/dan)	Intravenski metilprednizolon (mg/dan)
1.*–3. dan	ni relevantno (n. r.)	1000
4.–7. dan	20	n. r.
2. teden	60	n. r.
3. teden	60	n. r.
4. teden	40	n. r.
5. teden	30	n. r.
6. teden	30	n. r.
7. teden	20	n. r.
8. teden	10	n. r.
9. teden	5	n. r.

* 1. dan povečevanja odmerka

Spremljanje glede pojava zaviralca faktorja IX

Kliničnih podatkov pri bolnikih z zaznavnimi zaviralci faktorja IX, ki so jih zdravili s fidanakogen elaparvovekom, ni na voljo. Zdravilo BEQVEZ ni indicirano za uporabo pri bolnikih z zaviralci faktorja IX v anamnezi (glejte poglavje 4.1).

Po dajanju zdravila BEQVEZ je treba bolnike spremljati glede pojava zaviralcev faktorja IX z ustreznim kliničnim opazovanjem in laboratorijskimi preiskavami. Če krvavitev ni obvladana ali če se ravni aktivnosti faktorja IX v plazmi znižajo, je treba opraviti test za zaznavanje zaviralcev faktorja IX.

Tveganje za maligno bolezen v povezavi z vključitvijo vektorja v DNK telesnih celic

Zaradi z AAV posredovane vključitve v DNK gostiteljske celice obstaja teoretično tveganje za maligno transformacijo, ki privede do raka, zato je treba razmisliti o rednem in dolgoročnem spremljanju (glejte dolgoročno spremljanje).

Pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za hepatocelularni karcinom (kot so jetrna fibroza, hepatitis C ali B, nealkoholna zamaščenost jeter) je priporočljivo opravljati redne ultrazvočne presejalne preglede jeter in redno letno spremljanje glede zvečanja vrednosti alfa-fetoproteina (AFP) vsaj še 5 let po dajanju zdravila BEQVEZ (glejte poglavje 4.3).

Če se pojavi maligna bolezen, se mora lečeči zdravnik obrniti na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in pridobiti navodila za odvzem bolnikovih vzorcev za preiskavo za ugotavljanje morebitne vključitve vektorja in analizo mesta vključitve.

Ukrepi v zvezi z izločanjem transgene DNK

Moške bolnike je treba seznaniti s potrebo po uporabi kontracepcijskih ukrepov zanje ali njihove partnerice v rodni dobi. Uporaba zdravila BEQVEZ pri ženskah v rodni dobi ni priporočljiva (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo BEQVEZ se lahko z izločki bolnika, ki prejema zdravljenje, prenaša tudi na druge osebe (glejte poglavje 5.2). Začasno izločanje vektorja iz intravensko danih genskih zdravil na osnovi AAV v glavnem poteka z urinom ter do neke mere z izločki.

Za zmanjšanje tveganja za prenos na druge osebe je treba bolnike poučiti o ustrezni higieni rok ob neposrednem stiku z bolnikovimi izločki.

Te previdnostne ukrepe je treba upoštevati še 6 mesecev po infundiranju zdravila BEQVEZ, zlasti v primeru nosečnosti ali imunske pomanjkljivosti pri osebah, ki so v tesnem stiku z bolnikom.

Tveganje za trombembolične dogodke

Pri bolnikih s hemofilijo B in obstoječimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke, kot so srčno-žilna ali kardiometabolična bolezen, arterioskleroza, hipertenzija, sladkorna bolezen v anamnezi in višja starost, je morebitno tveganje za trombogenost po zdravljenju lahko večje.

Bolnike je treba med dajanjem fidanakogen elaparoveka in po njem oceniti glede dejavnikov tveganja za trombozo in splošnih srčno-žilnih dejavnikov tveganja. Na podlagi doseženih ravni aktivnosti faktorja IX je treba bolnikom svetovati glede na njihovo stanje. Bolniki morajo poiskati nujno zdravniško pomoč, če opazijo znake ali simptome, ki lahko kažejo na trombotični dogodek.

Imunsko oslavljeni bolniki

V klinične študije s fidanakogen elaparovekom niso vključili nobenih imunsko oslavljenih bolnikov, vključno z bolniki, ki so v 30 dneh pred infundiranjem fidanakogen elaparoveka prejeli imunosupresivno zdravljenje.

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri teh bolnikih nista bili dokazani. Uporaba pri imunsko oslavljenih bolnikih temelji na presoji zdravstvenega delavca, pri tem pa je treba upoštevati bolnikovo splošno zdravstveno stanje in možnost uporabe kortikosteroidov po zdravljenju s fidanakogen elaparovekom.

Uporaba koncentratov faktorja IX ali hemostatikov po zdravljenju s fidanakogen elaparovekom

Po dajanju fidanakogen elaparoveka:

- Koncentrate faktorja IX/hemostatike je mogoče uporabljati pri perioperativni obravnavi in v primeru invazivnih posegov, kirurških posegov, poškodb ali krvavitev v skladu s trenutnimi smernicami za zdravljenje hemofilije ter na podlagi bolnikovih trenutnih ravni aktivnosti faktorja IX.
- Če so bolnikove ravni aktivnosti faktorja IX konsistentno ≤ 2 i.e./dl in so se pri bolniku pojavljale ponavljajoče se spontane krvavitve, zdravniki lahko razmislijo o uporabi koncentratov faktorja IX za zmanjšanje pojavnosti takšnih epizod, in sicer v skladu s trenutnimi smernicami za zdravljenje hemofilije. Tarčne sklepe je treba zdraviti v skladu z ustreznimi smernicami zdravljenja.

Pri spremljanju hemostatske aktivnosti pri bolnikih glejte poglavje 4.4 glede laboratorijskih preiskav po infundiranju zdravila BEQVEZ.

Ponovitev zdravljenja in vpliv na druga zdravljenja z vektorji AAV

Ni še znano, ali lahko ponovimo zdravljenje s fidanakogen elaparovekom in v kakšnih pogojih ter v kolikšni meri bi lahko nastala endogena, navzkrižno reaktivna protitelesa medsebojno delovala s kapsidami vektorjev AAV, uporabljenih pri drugih genskih zdravljenjih, kar bi lahko vplivalo na njihovo terapevtsko učinkovitost.

Darovanje krvi, organov, tkiv in celic

Bolniki, ki se zdravijo s tem zdravilom, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv in celic za transplantacijo. Te informacije so navedene na kartici za bolnika, ki jo mora bolnik prejeti po

zdravljenju.

Dolgoročno spremljanje

Pričakovati je, da se bodo bolniki vključili v register za spremljanje bolnikov s hemofilijo v obdobju 15 let po infundiranju, kar bo omogočilo boljše razumevanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti tega genskega zdravljenja.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo BEQVEZ lahko redčimo z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 6.6), kar je treba upoštevati pri celotni količini natrija iz vseh virov, ki jo bo prejel bolnik.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Hepatotoksična zdravila ali snovi

Izkušnje z uporabo fidanakogen elaparoveka pri bolnikih, ki prejemajo hepatotoksična zdravila ali uporabljajo hepatotoksične snovi, so omejene. Pri dajanju morebitno hepatotoksičnih zdravil, prehranskih dopolnil rastlinskega izvora in alkohola bolnikom, ki se zdravijo s fidanakogen elaparovekom, je potrebna previdnost, saj se učinkovitost fidanakogen elaparoveka lahko zmanjša, tveganje za resne jetrne reakcije pa se lahko po dajanju fidanakogen elaparoveka poveča.

Pred dajanjem fidanakogen elaparoveka je treba preveriti, ali bolnik sočasno uporablja še kakšna druga zdravila, ter ugotoviti, ali je treba prilagoditi uporabo teh zdravil za preprečitev morebitnih predvidenih medsebojnih delovanj.

Po dajanju fidanakogen elaparoveka je treba spremljati bolnikovo sočasno uporabo drugih zdravil, še posebno prvo leto, ter na podlagi bolnikovega zdravstvenega stanja jeter in tveganja oceniti potrebo po njihovi zamenjavi. Ob uvedbi novega zdravila je priporočljivo skrbno spremljanje ravni ALT in aktivnosti faktorja IX (npr. prvi mesec enkrat na teden do enkrat vsaka 2 tedna) za oceno morebitnih učinkov na obe ravni.

Medsebojna delovanja z zdravili, ki lahko zmanjšajo ali povečajo koncentracije kortikosteroidov v plazmi

Zdravila, ki lahko zmanjšajo ali povečajo koncentracijo kortikosteroidov (tj. zdravila, ki inducirajo ali zavirajo citokrom P450 3A4) v plazmi, lahko zmanjšajo učinkovitost režima kortikosteroidov ali povečajo njihove neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Cepjenja

Pred infundiranjem fidanakogen elaparoveka je treba potrditi, da je bolnik prejel vsa predvidena cepjenja. Bolnikovo shemo cepjenja bo morda treba prilagoditi sočasnemu zdravljenju z imunomodulatorji. Bolniki med prejetjem zdravljenja z imunomodulatorji ne smejo prejeti živih cepiv.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Namenskih študij plodnosti/embriofetalnih študij pri živalih, s katerimi bi opredelili, ali je lahko uporaba pri ženskah v rodni dobi in v nosečnosti škodljiva za novorojenčka (teoretično tveganje za vključitev virusnega vektorja v celice ploda z vertikalnim prenosom), niso izvedli. Poleg tega tudi ni

na voljo podatkov, na podlagi katerih bi lahko priporočili specifično trajanje kontracepcijskih ukrepov pri ženskah v rodni dobi. Zato zdravilo BEQVEZ pri ženskah v rodni dobi ni priporočljivo.

Kontracepcija pri moških po prejemu zdravila

Zdravljeni bolniki s sposobnostjo razmnoževanja in njihove partnerice v rodni dobi morajo še 6 mesecev po dajanju fidanakogen elaparoveka preprečiti ali odložiti nosečnost z uporabo pregradne kontracepcije in se izogibati stiku s spermo. Moški, ki se zdravijo s fidanakogen elaparovekom, ne smejo darovati sperme za zmanjšanje morebitnega tveganja za prenos po zarodni liniji preko očeta (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Izkušnje v zvezi z uporabo tega zdravila v nosečnosti niso na voljo. Študij razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Fidanakogen elaparoveka ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se fidanakogen elaparovek izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Zdravila BEQVEZ se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Informacije o učinkih fidanakogen elaparoveka na plodnost pri ženskah ali moških niso na voljo (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Infundiranje fidanakogen elaparoveka ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi morebitnih neželenih učinkov, kot sta glavobol in omotica, ki so se pojavili kmalu po dajanju fidanakogen elaparoveka, je treba bolnikom svetovati, naj bodo med vožnjo in upravljanjem strojev previdni, dokler niso prepričani, da to zdravilo nima škodljivega vpliva nanje (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali po dajanju, je bilo zvečanje vrednosti transaminaz (43,3 %).

Preglednica neželenih učinkov

Varnost fidanakogen elaparoveka so ocenili pri 60 bolnikih, ki so prejeli priporočeni odmerki (5×10^{11} vektorskih genomov/kg) v 2 odprtih kliničnih študijah. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri fidanakogen elaparoveku, so predstavljeni v preglednici 5.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5. Preglednica neželenih učinkov pri fidanakogen elaparvoveku

Organski sistem MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	pogosti
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu **, navzea	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvečanje vrednosti transaminaz*	zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, astenija	pogosti
Preiskave	zvečanje vrednosti kreatinina v krvi, zvečanje vrednosti laktat- dehidrogenaze v krvi	pogosti

* Vključuje izraze zvečanje vrednosti alanin-transaminaze (ALT), zvečanje vrednosti aspartat-transaminaze (AST), zvečanje vrednosti jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter, nenormalni izvidi testov jetrne funkcije, zvečanje vrednosti transaminaz.

** Vključuje bolečino v trebuhu in epigastrično bolečino.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav delovanja jeter

Pri 43 od 60 (71,7 %) bolnikov se je pojavilo zvečanje vrednosti ALT, pri 44 od 60 (73,3 %) bolnikov pa zvečanje vrednosti AST. Pri 37 od 60 (61,7 %) bolnikov z zvečanjem vrednosti ALT se je pojavilo tudi zvečanje vrednosti AST. Mediani čas do pojava prvega zvečanja vrednosti ALT je bil 39 dni (razpon: od 2 do 2186 dni), mediani čas do izzvenenja prvega zvečanja vrednosti ALT pa 13 dni (razpon: od 4 do 1373 dni). Vse epizode zvečanja vrednosti ALT (52/52) pri vseh udeležencih (36/36), ki so se začele znotraj 120 dni po infundiranju fidanakogen elaparvoveka, so izzvenele. Pri 31 udeležencih se je po 120. dnevu pojavilo 58 epizod zvečanja vrednosti ALT in 83 % epizod je izzvenelo do datuma zaključka zbiranja podatkov. Med udeleženci z epizodami, ki niso izzvenele, je vrednost samo pri 3 udeležencih ostala > ZMN.

Enaintrideset (31) od 60 (51,7 %) bolnikov je prejelo kortikosteroide. Povprečen čas do uvedbe kortikosteroidov je bil 46 dni. Povprečno trajanje zdravljenja s kortikosteroidi je bilo 112 dni (razpon: od 41 do 276 dni). Med bolniki, ki so prejeli kortikosteroide (n = 31), se ni pri nobenem bolniku pojavilo zvečanje vrednosti ALT ali bilirubina stopnje 3 ali višje, kot prikazuje spodnja preglednica 6.

Preglednica 6. Število (%) bolnikov z zvečanjem vrednosti ALT ali bilirubina in spremembo stopnje zvečanja vrednosti v obdobju pred uvedbo kortikosteroidov in po prenehanju zdravljenja s kortikosteroidi

	n = 31* n (%)
Stopnja zvečanja vrednosti ALT ≥ 3 pred zdravljenjem s kortikosteroidi [^]	0 (0 %)
Stopnja zvečanja vrednosti ALT ≥ 3 po prenehanju zdravljenja s kortikosteroidi ^{&}	0 (0 %)
Stopnja zvečanja vrednosti bilirubina ≥ 3 pred zdravljenjem s kortikosteroidi [^]	0 (0 %)
Stopnja zvečanja vrednosti bilirubina ≥ 3 po prenehanju zdravljenja s kortikosteroidi ^{&}	0 (0 %)

	Po prenehanju zdravljenja s kortikosteroidi ^{&}		
Pred zdravljenjem s kortikosteroidi	normalna vrednost	stopnja 1	stopnja 2
Zvečanje vrednosti ALT			
Normalna vrednost	16 (51,6 %)	4 (12,9 %)	0
Stopnja 1	8 (25,8 %)	2 (6,5 %)	0
Stopnja 2	1 (3,2 %)	0	0
Zvečanje vrednosti bilirubina			
Normalna vrednost	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)	0
Stopnja 1	0	0	0

* Udeleženci, ki so prejeli kortikosteroide.

[^] Zadnji izvidi za vrednosti jetrnih encimov ALT ter bilirubina in ALT pred začetkom zdravljenja s kortikosteroidi.

[&] Izvid z največjo koncentracijo jetrnih encimov ALT ter bilirubina in ALT po prenehanju zdravljenja s kortikosteroidi. Stopnje zvečanja vrednosti ALT po CTCAE: Stopnja 1: od > ZMN do $3,0 \times$ ZMN, če je bila izhodiščna vrednost normalna; od $1,5$ do $3,0 \times$ izhodiščna vrednost, če je bila izhodiščna vrednost nenormalna. Stopnja 2: od > $3,0$ do $5,0 \times$ ZMN, če je bila izhodiščna vrednost normalna; od > $3,0$ do $5,0 \times$ izhodiščna vrednost, če je bila izhodiščna vrednost nenormalna. Stopnja 3: od > $5,0$ do $20,0 \times$ ZMN, če je bila izhodiščna vrednost normalna; od > $5,0$ do $20,0 \times$ izhodiščna vrednost, če je bila izhodiščna vrednost nenormalna. Stopnja 4: > $20,0 \times$ ZMN, če je bila izhodiščna vrednost normalna; > $20,0 \times$ izhodiščna vrednost, če je bila izhodiščna vrednost nenormalna. Stopnje zvečanja vrednosti bilirubina po CTCAE: Stopnja 1: od > ZMN do $1,5 \times$ ZMN, če je bila izhodiščna vrednost normalna; od $1,0$ do $1,5 \times$ izhodiščna vrednost, če je bila izhodiščna vrednost nenormalna. Stopnja 2: od > $1,5$ do $3,0 \times$ ZMN, če je bila izhodiščna vrednost normalna; od > $1,5$ do $3,0 \times$ izhodiščna vrednost, če je bila izhodiščna vrednost nenormalna. Stopnja 3: od > $3,0$ do $10,0 \times$ ZMN, če je bila izhodiščna vrednost normalna; od > $3,0$ do $10,0 \times$ izhodiščna vrednost, če je bila izhodiščna vrednost nenormalna. Stopnja 4: > $10,0 \times$ ZMN, če je bila izhodiščna vrednost normalna; > $10,0 \times$ izhodiščna vrednost, če je bila izhodiščna vrednost nenormalna.

Imunogenost

Dajanje fidanakogen elaparvoveka lahko sproži imunost v obliki nevtralizirajočih protiteles proti vektorski kapsidi, transgenu (za faktor IX, pridobljen iz virusa) in kot celični odziv proti transduciranim celicam, ki proizvajajo faktor IX.

Pri nobenem bolniku se med kliničnimi študijami s fidanakogen elaparvovekom niso pojavili zaviralci faktorja IX. Trenutno ni podatkov o učinkovitosti fidanakogen elaparvoveka pri bolnikih z zaviralci faktorja IX v anamnezi.

Po dajanju fidanakogen elaparvoveka so pri vseh preskušancih, ki so sodelovali v kliničnih študijah in pri katerih so ocenili prisotnost nevtralizirajočih protiteles, opazili trajno zvečanje vrednosti nevtralizirajočih protiteles proti AAVRh74var. V klinični študiji 3. faze je bila povprečna vrednost titra nevtralizirajočih protiteles proti AAVRh74var po 52. tednih 28 531,10 in je na splošno ostala zvečana pri oceni po 156 tednih.

Bolnike, ki so jih zdravili s fidanakogen elaparvovekom, so testirali glede celičnih imunskih odzivov na celokupno združeno kapsido in celokupni združeni faktor IX z uporabo testa IFN- γ ELISpot. Rezultati testa ELISpot niso pokazali trenda predvidenega odziva celic T (na podlagi pozitivnega testa ELISpot) kot funkcijo časa v 1-letnem obdobju po infundiranju, ne v klinični študiji 3. faze, niti v klinični študiji 1./2. faze.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V zvezi s prekomernim odmerjanjem fidanakogen elaparvoveka ni podatkov iz kliničnih študij. Priporočljivo je skrbno klinično opazovanje in spremljanje laboratorijskih parametrov (vključno s klinično biokemijo in hematologijo) glede sistemskega imunskega odziva (glejte poglavje 4.4). V

primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo simptomatsko in podporno zdravljenje po presoji lečečega zdravnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: faktorji strjevanja krvi, oznaka ATC: še ni dodeljena

Mehanizem delovanja

Fidanakogen elaparvovek je zdravilo za gensko zdravljenje, s katerim v transducirane celice vnesemo funkcionalno kopijo različice gena za faktor IX Padua z veliko aktivnostjo (FIX-R338L) za obravnavo monogeneskega glavnega vzroka hemofilije B.

Fidanakogen elaparvovek je nereplikativni rekombinantni vektor AAV, ki z uporabo kapside AAVRh74var dostavi stabilen transgen za človeški faktor IX. Kapsida AAVRh74var ima zmožnost transdukcije hepatocitov, ki so naravno mesto sinteze faktorja IX. Gen za faktor IX, prisoten v fidanakogen elaparvoveku, je zasnovan tako, da je prisoten predvsem v obliki episomalne DNK v transduciranih celicah, ekspresijo transgena pa sproži za jetra specifičen promotor, kar privede do tkivno specifične, stalne in trajne ekspresije beljakovine faktorja IX.

Zdravljenje s fidanakogen elaparvovekom privede do merljive aktivnosti z vektorjem pridobljenega koagulacijskega faktorja IX.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost fidanakogen elaparvoveka so ocenili v odprti študiji 3. faze, ki poteka v več centrih (C0371002, n = 45). V študijo so vključili odrasle moške bolnike, stare od 18 do 62 let, z zmerno hudo do hudo hemofilijo B (aktivnost faktorja IX ≤ 2 %), ki so bili negativni za nevtralizirajoča protitelesa (nAb) proti AAVRh74var in ki so z intravensko infuzijo prejeli enkratno odmero fidanakogen elaparvoveka v količini 5×10^{11} vg/kg telesne mase. Bolnike bodo po infundiranju še naprej spremljali, in sicer skupno 6 let na posameznega bolnika. Vsi bolniki so opravili vsaj 6-mesečno seznanitveno študijo, v kateri so pridobili podatke o krvavitvah in infundiranjih, bolniki pa so prejeli običajno profilaktično zdravljenje. Ti podatki so služili kot kontrola za primerjavo s podatki o učinkovitosti po infundiranju fidanakogen elaparvoveka.

Iz študije so izključili bolnike z aktivno okužbo s hepatitisom B ali C, vrednostmi ALT/AST/ALP $> 2 \times \text{ZMN}$, vrednostjo bilirubina $> 1,5 \times \text{ZMN}$, nestabilno boleznijo jeter ali žolčnika in žolčevodov ter pomembno fibrozo jeter. Od 45 bolnikov je bilo 33 (73,3 %) belcev, 7 (15,6 %) Azijcev, 1 (2,2 %) temnopolti oziroma Afroameričan, za 4 (8,9 %) pa o tem podatku niso poročali.

Primarni dogodek učinkovitosti je bila letna stopnja krvavitve (ABR – Annualised Bleeding Rate) za skupno število krvavitev (zdravljenih in nezdravljenih) v času od 12. tedna do 15. meseca v primerjavi z običajnim profilaktičnim režimom nadomeščanja faktorja IX, pri čemer so primerjali stanje pred infundiranjem fidanakogen elaparvoveka ter po njem.

Sekundarni opazovani dogodki so vključevali ABR za zdravljene krvavitve, letno stopnjo infundiranj (AIR – Annualised Infusion Rate) eksogenega faktorja IX in letno porabo FIX, vse v času od 12. tedna do 15. meseca. Raven aktivnosti z vektorjem pridobljenega faktorja IX je predstavljena za obdobje do 36 mesecev.

ABR in letna uporaba eksogenega faktorja IX

Stopnja ABR_{total} iz seznanitvenega obdobja pred infundiranjem vektorja med prejetjem rutinskega profilaktičnega režima je bila 4,50 (95 % IZ: 1,84; 7,16), stopnja ABR_{total} v času od 12. tedna do 15. meseca po infundiranju fidanakogen elaparvoveka pa 1,44 (95 % IZ: 0,57; 2,31). Fidanakogen

elaparvovek je privedel do statistično pomembnega zmanjšanja stopnje ABR_{total} (razlika med zdravljenjem in 95 % IZ: $-3,06$ [$-5,34$; $-0,78$], dvostranska vrednost $p = 0,0084$) v primerjavi s profilakso s faktorjem IX.

Od 45 bolnikov jih je 6 (13,3 %) po infundiranju fidanakogen elaparvoveka nadaljevalo s profilakso s faktorjem IX (glavni razlog: 5 zaradi majhne aktivnosti FIX:C in 1 zaradi pogostnosti krvavitev), pri čemer je bil čas do nadaljevanja zdravljenja v razponu od 5,1 meseca do 20,5 meseca.

Rezultati učinkovitosti fidanakogen elaparvoveka, kar zadeva stopnje ABR_{total} , ABR_{treat} , ABR_{total} specifičnih vrst (spontane, iz sklepa, iz tarčnega sklepa), AIR in letno porabo FIX, so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7. Študija C0371002: letna stopnja krvavitev, letna stopnja infundiranja faktorja in letna poraba faktorja IX

	Profilaksa s faktorjem IX (n = 45)	Zdravilo BEQVEZ (n = 45)
ABR_{total}^*		
Ocena na osnovi modela (95 % IZ)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Razlika med zdravljenjem (95 % IZ)		$-3,06$ ($-5,34$; $-0,78$)
Vrednost p za razliko med zdravljenjem		0,0084
Odstotno zmanjšanje (95 % IZ)		68,0 % (44,3 %; 81,7 %)
n (%) bolnikov brez kakršnihkoli krvavitev	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{treat}		
Ocena na osnovi modela (95 % IZ)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Razlika med zdravljenjem (95 % IZ)		$-2,61$ ($-4,27$; $-0,96$)
Vrednost p za razliko med zdravljenjem		0,0020
Odstotno zmanjšanje (95 % IZ)		78,2 % (51,6 %; 90,1 %)
n (%) bolnikov brez kakršnihkoli krvavitev	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{total} spontanah krvavitvah		
Ocena na osnovi modela (95 % IZ)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
Vrednost p za razliko med zdravljenjem		0,0191
Odstotno zmanjšanje (95 % IZ)		78,9 % (56,0 %; 89,9 %)
n (%) bolnikov brez kakršnihkoli krvavitev	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{total} krvavitev iz sklepov		
Ocena na osnovi modela (95 % IZ)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
Vrednost p za razliko med zdravljenjem		0,0100
Odstotno zmanjšanje (95 % IZ)		77,2 % (57,4 %; 87,8 %)
n (%) bolnikov brez kakršnihkoli krvavitev	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{total} krvavitev iz tarčnega sklepa		
Ocena na osnovi modela (95 % IZ)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
Vrednost p za razliko med zdravljenjem		0,0372
Odstotno zmanjšanje (95 % IZ)		84,8 % (68,8 %; 92,6 %)
n (%) bolnikov brez kakršnihkoli krvavitev	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Povprečje (SD)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Mediana (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Odstotno zmanjšanje		92,3 %
n (%) bolnikov brez kakršnihkoli infundiranj	0	29 (64,4)
Letna poraba faktorja IX (i.e./kg)		
Povprečje (SD)	3168,56 (1635,545)	239,39 (539,617)
Mediana (Q1, Q3)	2350,07 (2010,78; 4353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Odstotno zmanjšanje		92,4 %

* Epizode krvavitve, ki so se pojavile po nadaljevanju profilakse, so vključene v analizo od 12. tedna do 15. meseca.

Obdobje analize je bilo od 12. tedna do 15. meseca po infundiranju zdravila BEQVEZ. Noben udeleženec ni izstopil iz študije pred 15. mesecem.

Ocene ABR na osnovi modela in dvostranska vrednost p za razliko med zdravljenjem iz generaliziranega linearnega modela (GLM – generalised linear model) ponovljenih meritev z negativno binomsko porazdelitvijo in vezno funkcijo identitete. Odstotno zmanjšanje stopnje ABR iz GLM ponovljenih meritev z negativno binomsko porazdelitvijo in logaritemsko vezno funkcijo.

ABR_{total} = letna stopnja krvavitev za vse krvavitve (zdravljene in nezdravljene s faktorjem IX, razen krvavitev pri posegih).

ABR_{treat} = letna stopnja krvavitev za zdravljene krvavitve (zdravljene s faktorjem IX, razen krvavitev pri posegih).

IZ = interval zaupanja.

AIR = letna stopnja infundiranj (iz kateregakoli razloga, vključno s predoperativnimi infundiranjmi).

Aktivnost faktorja IX

Od 12. tedna dalje so ravni faktorja IX ostale stabilne. Raven aktivnosti faktorja IX skozi čas glede na test je predstavljena v preglednici 8.

Preglednica 8. Študija C0371002: aktivnost faktorja IX skozi čas glede na test

				Sprememba od izhodišča ^s		
Obisk	n	Povprečje (SD)	Mediana (najm., najv.)	Povprečje LS (SE) [^]	95 % IZ [^]	Enostranska vrednost p [^]
Enostopenjski test (reagent SynthASil)*						
12. teden	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
6. mesec	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
15. mesec	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
24. mesec	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
36. mesec	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001
Enostopenjski test (reagent Actin-FSL)						
12. teden	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
6. mesec	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
15. mesec	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
24. mesec	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
36. mesec	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001
Kromogeni test						
12. teden	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
6. mesec	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
15. mesec	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001
24. mesec	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
36. mesec	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Vzorci, ki so jih odvzeli v 7 dneh (14 dneh, če so uporabili zdravilo s podaljšanim razpolovnim časom) nadomestnega zdravljenja z eksogenim FIX, niso bili primerni.

Če je udeleženec umaknil soglasje, predčasno izstopil iz študije ali nadaljeval s profilakso s FIX, so ocene ob obiskih po umiku soglasja/izstopu iz študije/nadaljevanju s profilakso imputirali kot 1,9 % na podlagi izhodiščne resnosti bolezni (0,9 % v primeru hude bolezni in 1,9 % v primeru zmerno hude bolezni).

* enostopenjski test na osnovi silicijevega dioksida

^s Izhodiščno aktivnost FIX:C so imputirali glede na poročano izhodiščno resnost bolezni. Če je bil udeleženec v kategoriji 'hude bolezni' (FIX:C < 1 %), so izhodiščno vrednost FIX:C imputirali kot 0,9 %. Če je bil udeleženec v kategoriji 'zmerno hude bolezni' (FIX:C od 1 do ≤ 2 %), so izhodiščno vrednost FIX:C imputirali kot 1,9 %.

[^] Povprečje najmanjših kvadratov (LS – Least Squares), standardno napako (SE – Standard Error), 95 % IZ in enostransko vrednost p so izpeljali iz linearnega modela mešanih učinkov pri ponovljenih meritvah (MMRM – Mixed Model for Repeated Measures) z udeležencem kot naključnim učinkom in obiskom v študiji kot fiksnim učinkom. V model so vključili obiske v študiji z $n \geq 10$.

Deleži udeležencev Študije C0371002, ki so dosegli specifične mejne vrednosti aktivnosti faktorja IX skozi čas glede na test, so predstavljeni v preglednici 9.

Po 15 mesecih je bilo znotraj območja blage aktivnosti ali nad njim (aktivnost FIX ≥ 5 %) 85 % (33 od 39) bolnikov glede na enostopenjski test SynthASil ter 67 % in 71 % glede na enostopenjski test Actin FSL oziroma kromogeni test. Po 24 mesecih je bilo znotraj območja blage aktivnosti ali nad njim (aktivnost FIX ≥ 5 %) 82 % (32 od 39) bolnikov glede na enostopenjski test SynthASil ter 71 % in 69 % glede na enostopenjski test Actin FSL oziroma kromogeni test.

Preglednica 9. Udeleženci, ki so dosegli kategorijo aktivnosti faktorja IX v Študiji C0371002 skozi čas

Obisk	Kategorija FIX:C	BEQVEZ (n = 45)		
		Enostopenjski test (reagent SynthASil)* n (%)	Enostopenjski test (reagent Actin FSL) n (%)	Kromogeni test n (%)
12. teden	Skupaj	44	44	44
	od 0 do < 5 %	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	od 5 do < 15 %	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	od 15 do < 40 %	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	od 40 do < 150 %	10 (22,7)	0	0
	≥ 150 %	0	0	0
6. mesec	Skupaj	39	41	40
	od 0 do < 5 %	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	od 5 do < 15 %	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	od 15 do < 40 %	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	od 40 do < 150 %	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	≥ 150 %	0	0	0
15. mesec	Skupaj	39	39	38
	od 0 do < 5 %	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	od 5 do < 15 %	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	od 15 do < 40 %	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	od 40 do < 150 %	9 (23,1)	2 (5,1)	3 (7,9)
	≥ 150 %	0	0	0
24. mesec	Skupaj	39	38	39
	od 0 do < 5 %	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	od 5 do < 15 %	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	od 15 do < 40 %	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	od 40 do < 150 %	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	≥ 150 %	0	0	0
36. mesec	Skupaj	13	13	13
	od 0 do < 5 %	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	od 5 do < 15 %	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	od 15 do < 40 %	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	od 40 do < 150 %	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	≥ 150 %	0	0	0

Vzorci, ki so jih odvzeli v 7 dneh (14 dneh, če so uporabili zdravilo s podaljšanim razpolovnim časom) nadomestnega zdravljenja z eksogenim FIX, niso bili primerni.

Če je udeleženec umaknil soglasje, predčasno izstopil iz študije ali nadaljeval s profilakso s FIX, so ocene ob obiskih po umiku soglasja/izstopu iz študije/nadaljevanju s profilakso imputirali na podlagi izhodiščne resnosti bolezni (0,9 % v primeru hude bolezni in 1,9 % v primeru zmerno hude bolezni).

* enostopenjski test na osnovi silicijevega dioksida

Dolgoročni učinek

V študiji C0371002 je učinkovitost ostala stabilna v času od 2. do 4. leta po infundiranju fidanakogen elaparvoveka (preglednica 10).

Preglednica 10. Povzetek stopenj ABR_{total}, AIR in letne porabe faktorja IX skozi čas*

	2. leto (od 15. do 24. meseca) (n = 44)	3. leto (od 24. do 36. meseca) (n = 40)	4. leto (od 36. do 48. meseca) (n = 15)	Celokupno spremljanje[#] (n = 45)
ABR_{total}				
Število (%) bolnikov brez kakršnihkoli krvavitev	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Povprečje (SD)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Mediana (najm., najv.)	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				
Število (%) bolnikov brez kakršnihkoli infundiranj	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Povprečje (SD)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Mediana (najm., najv.)	0,00 (0,0; 92,4)	0,00 (0,0; 81,2)	0,00 (0,0; 18,3)	0,00 (0,0; 53,3)
Letna poraba FIX (i.e./kg)				
Povprečje (SD)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Mediana (najm., najv.)	0,00 (0,0; 4402,7)	0,00 (0,0; 2752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2304,8)
Število udeležencev, ki je nadaljevalo s profilakso s FIX (n)	1	0	0	6 ^{\$}

* Bolnike so po infundiranju fidanakogen elaparvoveka spremljali različno dolgo in za vsako časovno obdobje določili letno stopnjo krvavitev in infundiranj.

[#] od 12. tedna do 30. avgusta 2023

^{\$} Pet (5) udeležencev je nadaljevalo s profilakso s FIX med 5. in 15. mesecem.

Če je bolnik nadaljeval s profilaktičnim režimom s FIX, so časovno obdobje po nadaljevanju profilaktičnega režima izključili iz izračuna opazovanega dogodka ABR, še vedno pa je bilo vključeno v izračun AIR.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom BEQVEZ za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju prirojenega pomanjkanja faktorja IX (hemofilije B). Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ravni vektorske DNK fidanakogen elaparvoveka v krvi in različnih matricah izločkov so izmerili in kvantificirali s kvantitativnim testom verižne reakcije s polimerazo (qPCR – quantitative Polymerase Chain Reaction). Ta test je občutljiv in specifičen za vektorsko DNK fidanakogen elaparvoveka, zaza pa lahko tudi fragmente DNK.

Klinična farmakokinetika in izločanje

Izločanje vektorja po infundiranju fidanakogen elaparvoveka so ocenili pri 60 bolnikih v različnih časovnih točkah v kliničnih študijah (C0371005/C0371003 in C0371002). Vektorska DNK se je izločala v mononuklearne celice iz periferne krvi (PBMK –Peripheral Blood Mononuclear Cells), slino, urin, spermo in serum/plazmo. Na splošno so se največje ravni vektorske DNK pojavile v prvih 2 tednih po infundiranju. V primerjavi z drugimi tekočinskimi matricami (slina, urin, sperma), so največje maksimalne koncentracije vektorske DNK našli v serumu/plazmi. V plazmi (izmerjeno samo v študiji C0371002) so opazili povprečno največjo koncentracijo vektorske DNK $2,008 \times 10^9$ vg/ml. Povprečna največja koncentracija vektorske DNK v katerikoli matrici izločanja je bila $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Popoln očistek vektorske DNK so opredelili kot 3 zaporedne negativne izvide (tj. pod mejo kvantifikacije; BQL – Below Quantification Limit). Očistek vektorske DNK iz seruma, plazme, sline in sperme je bil popoln v povprečno 1–4 mesecih po infundiranju, tekočina z najpočasnejšim popolnim očistkom pa so bile celice PBMK s povprečjem 12 mesecev. V urinu je bila največja koncentracija vektorske DNK v primerjavi s plazmo zelo majhna in se je zmanjšala do popolnega očistka v povprečno 4 tednih po infundiranju. V študijah je bil največji opaženi čas do popolnega očistka vektorske DNK v slini 105 dni, v urinu 87 dni in v spermi 154 dni.

Za nadaljnjo karakterizacijo izločenega materiala so pri podskupini 17 bolnikov v študiji C0371002 vzorce sline, sperme in urina pred ekstrakcijo DNK testirali z obdelavo z nukleazo (MNaza). Obdelava z nukleazo razgradi prosto vektorsko DNK, tako da je ni mogoče kvantificirati, s čimer zagotovimo, da je edini material, ki ga kvantificiramo po razgradnji, enkapsulirana virusna DNK. Po obdelavi z nukleazo in nadaljnji ekstrakciji DNK so količino fidanakogen elaparvoveka izmerili s testom qPCR. V slini so bile povprečne koncentracije v podskupini z obdelavo z MNazo in podskupini brez obdelave z MNazo do 2. tedna podobne, pri vseh udeležencih pa je do 9. tedna prišlo do koncentracij BQL. V spermi so bile povprečne koncentracije do 3. tedna približno 33 % manjše v podskupini z obdelavo z MNazo, do 11. tedna pa so bile pri vseh udeležencih BQL. V urinu so bile povprečne koncentracije do 72 h po infundiranju približno 30 % manjše v podskupini z obdelavo z MNazo, do 2. tedna pa so bile pri vseh udeležencih BQL.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

V 90-dnevni študiji splošne toksičnosti z enkratnim intravenskim odmerkom pri javanskih makakih v odmerkih do 5×10^{12} vg/kg (10-kratnik priporočenega odmerka za človeka) niso opazili neželenih učinkov. V študiji biološke porazdelitve pri opicah so 30 in 92 dni po zdravljenju odvzeli 22 tkiv. Najvišje ravni vektorske DNK so našli v jetrih, pri čemer so bile ravni približno 20-krat višje kot v vranici, ki je bil organ z drugimi najvišjimi ravnmi genomske DNK. Biološka porazdelitev v testisih je bila zelo majhna.

Genotoksičnost

V 2-letni študiji vključitve vektorja pri javanskih makakih, ki so prejeli 5×10^{12} vg/kg (10-kratnik priporočenega odmerka pri človeku) v obdobju do 2 leti ni bilo znakov, da bi vključitev vektorske DNK v DNK gostiteljske celice spremenila delovanje jeter ali povzročila hepatocelularno hiperplazijo in karcinom. Ocenili so, da je profil vključitve benign, saj so vključitve večinoma potekale naključno, z majhno pogostnostjo, ki je bila pod objavljenimi ocenjenimi stopnjami spontanah mutacij za jetra, in ker pomembna klonska ekspanzija ni bila prisotna. Predkliničnih podatkov o varnosti za več kot 2-letno obdobje ni.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti niso izvedli. Rezultati analize mesta vključitve, ki so jo opravili pri javanskih makakih in psih s hemofilijo B, so pokazali benigni profil in odsotnost znakov klonske ekspanzije. Pri opicah, pri katerih so opravili obdukcijo po 92 dneh ali po 2 letih, ter pri miših v 1-letni študiji, ni bilo znakov hepatocelularne hiperplazije.

Škodljiv vpliv na razmnoževanje in razvoj

Namenskih študij škodljivega vpliva na razmnoževanje in razvoj, vključno z ocenami zarodka in ploda ter plodnosti, s fidanakogen elaparvovekom niso izvedli, saj moški predstavljajo večino populacije bolnikov, ki se bodo zdravili s fidanakogen elaparvovekom. Možnost za prenos po zarodni liniji so ocenili pri samcih kuncev; vektor po 5 mesecih po dajanju ni bil več zaznaven v spermi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte zamrznjene vial

3 leta

Neodprte odtaljene vial

Zamrznjene vial v notranji škatli bodo potrebovale do 1 uro, da se odtalijo pri sobni temperaturi (do 30 °C). Skupni čas pri sobni temperaturi od odstranitve vial iz zamrzovalnika do začetka priprave odmerka ne sme presegati 3 ur.

Po odtalitvi zdravila ne smete ponovno zamrzniti; 24 ur ga lahko shranjujete v notranji škatli v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Razredčena raztopina za infundiranje

Po redčenju v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injiciranje z 0,25 % humanega serumskega albumina (HSA) sta kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 30 °C. Dajanje odmerka fidanakogen elaparvoveka bolniku je treba opraviti v 24 urah po pripravi odmerka.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ in prenašajte pri temperaturi od $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Originalna pakiranja, ki ste jih vzeli iz zamrzovalnika (od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$), lahko do 5 minut shranjujete pri sobni temperaturi (do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) za prenos med okolji s skrajno nizkimi temperaturami.

Shranjujte v pokončnem položaju v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Zdravilo BEQVEZ je na voljo v 2 ml viali iz cikličnega olefinskega kopolimera z elastomernim zamaškom in plastičnim pokrovčkom z zaskočnim prileganjem. Ena viala vsebuje zadosten volumen za ekstrakcijo 1 ml.

Skupno število vial v posameznem končnem pakiranju ustreza zahtevam za odmerjanje za posameznega bolnika glede na njegovo telesno maso in dejansko koncentracijo ter je navedeno na pakiranju in LIS. Končno pakiranje bo sestavljeno iz vial, ki so vključene v notranjo škatlo, ta pa je postavljena v zunanjo škatlo (za bolnika specifično pakiranje).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo BEQVEZ je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih vsebnikih, ki so odporni na udarce in iztekanje.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.

Z zdravilom BEQVEZ je treba rokovati aseptično v sterilnih pogojih.

Med rokovanjem ali dajanjem zdravila BEQVEZ je treba uporabljati osebno varovalno opremo (vključno z rokavicami, zaščitnimi očali, laboratorijsko haljo in rokavi).

Odtaljevanje

- Shranjujte v originalni ovojnini za preprečitev izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.
- Zdravilo BEQVEZ shranjujte v pokončnem položaju v originalni ovojnini.
- Notranjo škatlo vzemite iz zunanje škatle.
- Viala zdravila BEQVEZ 1 uro odtaljujte v pokončnem položaju v notranji škatli pri sobni temperaturi (od $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Viala lahko nežno vrtinčite, ne smete pa jih stresati ali obračati.
- Skupni čas pri sobni temperaturi od odstranitve vial iz zamrzovalnika do začetka priprave odmerka ne sme presegati 3 ur.
- Viala pred uporabo vizualno preglejte glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Prepričajte se, da v raztopini ni vidnih ledenih kristalov. Vial, ki vsebujejo vidne delce, ne uporabite. Odtaljena raztopina v viali mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rjava raztopina.

- Vial ne smete ponovno zamrzniti.

Priprava pred dajanjem

To zdravilo pripravimo za intravensko infundiranje z redčenjem v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injiciranje z 0,25 % humanega serumskega albumina (HSA).

Priprava raztopine vehikla (9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje z 0,25 % HSA)

- HSA, ki ga uporabimo za pripravo tega zdravila, mora biti komercialno dostopen. Priporočljiv je 20 % m/v ali 25 % m/v HSA.
- Izračunajte volumen HSA, ki je potreben, da dosežete končno koncentracijo 0,25 % m/v HSA v končnem volumnu za infundiranje 200 ml.
- Izračunajte volumen zdravila, ki je potreben za zdravljenje specifičnega bolnika.
 - Za informacije o koncentraciji vektorskih genomov na vialo ter za korake izračuna količine zdravila glejte priloženi LIS.
 - Opomba: Koncentracija vektorskih genomov v LIS je dejanska koncentracija v posamezni viali, ki jo je treba uporabiti pri izračunih za pripravo odmerka.
- Izračunajte volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, ki je v kombinaciji z zdravilom in HSA potreben za končni volumen za infundiranje 200 ml.
- Izračunani volumen HSA združite z izračunanim volumenom 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v ustreznem vsebniku za intravensko infundiranje.
- Raztopino vehikla nežno premešajte. Ne stresajte. Raztopino vehikla inkubirajte v vsebniku za infundiranje pri sobni temperaturi (od 15 °C do 30 °C) vsaj 10 minut, preden dodate zdravilo BEQVEZ.

Priprava raztopine za infundiranje

- Pred dajanjem vizualno preglejte odtaljeno zdravilo glede prisotnosti delcev. Vial, ki vsebujejo vidne delce, ne uporabite.
- Ena viala je samo za enkratno uporabo.
- Iz vial z aseptično tehniko in sterilnim priborom odzemite izračunani volumen zdravila BEQVEZ.
- Odvzeti volumen zdravila BEQVEZ združite z raztopino vehikla (0,9 % natrijev klorid z 0,25 % HSA) v celokupni volumen za infundiranje 200 ml.
- Raztopino za infundiranje nežno premešajte. Ne stresajte.
- Raztopino za infundiranje je treba pred dajanjem bolniku ekvilibrirati na sobno temperaturo.

Dajanje raztopine za infundiranje

- za intravensko uporabo

- Ne infundirajte v obliki hitre intravenske infuzije ali bolusa.
- Za dajanje lahko uporabite 0,2 µm intravenski linijski filter.
- Raztopino za infundiranje je treba bolniku dati v približno 60 minutah.
- Ob pojavu infuzijske reakcije med dajanjem je treba infundiranje upočasniti ali ustaviti (glejte poglavje 4.4).

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

Nenamerni izpostavljenosti zdravilu BEQVEZ se je treba izogibati. V primeru izpostavljenosti kože je treba prizadeti predel temeljito očistiti z milom in vodo v skladu z lokalnimi postopki. V primeru izpostavljenosti oči je treba prizadeti predel temeljito izpirati z vodo vsaj 15 minut.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

Neuporabljeno zdravilo in vse materiale za enkratno uporabo, ki so bili v stiku z zdravilom BEQVEZ (npr. viala, vsi materiali za injiciranje, vključno z iglami in morebitnim neuporabljenim zdravilom), je treba odstraniti skladno z lokalnimi smernicami za farmacevtske odpadke.

Morebitno razlitje zdravila BEQVEZ je treba obrisati z vpojno blazinico iz gaze, območje razlitja pa razkužiti z raztopino belila in nato z alkoholnimi robčki. Vse materiale za čiščenje je treba zapakirati v dve vrečki in odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje s farmacevtskimi odpadki.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1838/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. julij 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila BEQVEZ na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom z nacionalnim pristojnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen zagotavljanju informacij o varni uporabi zdravila BEQVEZ in seznanjanju s pomembnimi tveganji, povezanimi z zdravilom BEQVEZ.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, v katerih bo zdravilo BEQVEZ na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, ki bodo predvidoma predpisovali, uporabljali ali nadzirali dajanje zdravila BEQVEZ, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv oziroma imeli dostop do njega. Ti dokumenti bodo prevedeni v lokalni jezik, kar bo zdravnikom in bolnikom omogočilo razumevanje predlaganih ukrepov za zmanjševanje tveganj.

- izobraževalno gradivo za zdravnike
- paket izobraževalnih gradiv za bolnika

Izobraževalno gradivo za zdravnike vključuje:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- vodnik za zdravstvene delavce;
- vodnik za bolnike;
- kartico za bolnika.

Vodnik za zdravstvene delavce:

- Bolnike je treba izbrati za zdravljenje z zdravilom BEQVEZ na podlagi odsotnosti obstoječih protiteles proti AAVRh74var z uporabo validiranega testa ter glede na zdravstveno stanje jeter na podlagi laboratorijskih in slikovnih podatkov.
- Seznanja s pomembnimi ugotovljenimi tveganji za hepatotoksičnost in pomembnimi možnimi tveganji za pojav zaviralcev faktorja IX, trombemboličnih dogodkov, tveganja za maligno bolezen v povezavi z vključitvijo vektorja v DNK telesnih celic, prenos na tretje osebe (horizontalni prenos) in prenos po zarodni liniji ter z manjkajočimi informacijami o dolgoročni varnosti in navaja podrobnosti o načinih za zmanjševanje teh tveganj.
- Pred odločitvijo glede zdravljenja se mora zdravstveni delavec pri predstavitvi zdravila BEQVEZ kot možnosti zdravljenja z bolnikom pogovoriti o tveganjih, koristih in negotovostih, povezanih z zdravilom BEQVEZ, pri čemer ga mora seznaniti z naslednjim:
 - napovednih dejavnikov za neodzivne ali slabo odzivne bolnike niso ugotovili. Neodzivni bolniki so še vedno izpostavljeni dolgoročnim tveganjem;
 - dolgoročnih učinkov zdravljenja ni mogoče predvideti;
 - pri bolnikih, ki se na zdravilo ne odzovejo ali se prenehajo odzivati nanj, ponovno dajanje zdravila ni predvideno;
 - bolnike je treba opomniti na pomembnost vključitve v register za spremljanje dolgoročnih učinkov;

- pri uporabi zdravila BEQVEZ bo v nekaterih primerih potrebno sočasno dajanje kortikosteroidov za zdravljenje poškodbe jeter, ki jo lahko povzroči to zdravilo. Pri tem je potrebno ustrezno spremljanje bolnikov in skrben razmislek o drugih sočasnih zdravilih, prehranskih dopolnilih rastlinskega izvora in/ali alkohola za zmanjšanje tveganja za hepatotoksičnost in morebitno zmanjšan terapevtski učinek zdravila BEQVEZ;
- bolniku je treba po zdravljenju z zdravilom BEQVEZ opravljati rutinske preiskave za ugotavljanje pojava zaviralcev faktorja IX;
- zdravstveni delavec bo bolniku priskrbel vodnik za bolnike in kartico za bolnika

Paket izobraževalnih gradiv za bolnika vključuje

- navodilo za uporabo;
- vodnik za bolnike;
- kartico za bolnika.

Vodnik za bolnike:

- Pomembno je v celoti razumeti koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom BEQVEZ, kaj je znano in kaj še ni znano o dolgoročnih učinkih, povezanih z varnostjo in učinkovitostjo.
- Zato se bo zdravnik pred odločitvijo za uvedbo zdravljenja z bolnikom pogovoril o naslednjem:
 - da bo pri uporabi zdravila BEQVEZ v nekaterih primerih potrebno sočasno zdravljenje s kortikosteroidi za zdravljenje poškodbe jeter, ki jo lahko povzroči to zdravilo, in da bo zdravnik poskrbel, da bodo bolniki na voljo za redne preiskave krvi za preverjanje odzivov na zdravilo BEQVEZ in oceno zdravstvenega stanja jeter. Bolniki morajo zdravnika obvestiti o trenutni uporabi kortikosteroidov ali drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti (imunosupresivov). Če bolnik ne more jemati kortikosteroidov, lahko zdravnik priporoči druga zdravila za zdravljenje težav z jetri;
 - da zdravljenje z zdravilom BEQVEZ ne koristi vsem bolnikom in da razlogov za to še niso ugotovili. Bolniki, ki se ne odzovejo na zdravljenje, bodo še vedno izpostavljeni dolgoročnim tveganjem zdravila BEQVEZ;
 - o podrobnostih o tem, kako prepoznati pomembna možna tveganja za pojav zaviralcev faktorja IX, tromboemboličnih dogodkov, tveganja za maligno bolezen v povezavi z vključitvijo vektorja v DNK telesnih celic, prenos na tretje osebe (horizontalni prenos) in prenos preko linije zarodnih celic, ter o načinih zmanjševanja teh tveganj z rednim spremljanjem po priporočilu zdravnikov.
 - Bolnik mora v primeru kakršnihkoli simptomov, ki kažejo na tromboembolični dogodek, takoj poiskati nujno zdravniško pomoč.
 - Moški bolniki ali njihove partnerice morajo še 6 mesecev po dajanju zdravila BEQVEZ uporabljati pregradno kontracepcijo.
 - Zdravilo BEQVEZ vsebuje komponento virusnega vektorja in je lahko povezano s povečanim tveganjem za maligni tumor. Pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za karcinom jetrnih celic (hepatocelularni karcinom) je potrebno redno spremljanje jeter še vsaj 5 let po zdravljenju z zdravilom BEQVEZ.
 - Bolniki ne smejo darovati krvi, sperme ali organov, tkiv in celic za presaditev;

- da mora imeti bolnik ves čas pri sebi kartico za bolnika in jo ob vsakem zdravstvenem pregledu pokazati vsakemu zdravniku ali medicinski sestri;
- o pomenu sodelovanja v registru bolnikov za dolgoročno spremljanje v obdobju 15 let.

Kartica za bolnika:

- Ta kartica je namenjena obveščanju zdravstvenih delavcev, da je bolnik prejel zdravilo BEQVEZ za hemofilijo B.
- Bolnik mora kartico za bolnika pokazati zdravniku ali medicinski sestri ob vsakem pregledu.
- Bolnik mora v primeru vseh simptomov, ki kažejo na trombembolični dogodek, poiskati nujno zdravniško pomoč.
- Bolnik mora opravljati redne krvne preiskave in preglede, kot mu to naroči zdravnik.
- Kartica mora vsebovati opozorilo za zdravstvene delavce, da se bolnik morda zdravi s kortikosteroidi za zmanjševanje tveganja za hepatotoksičnost zaradi zdravljenja z zdravilom BEQVEZ.
- Bolnik ne sme darovati krvi, sperme, organov, tkiv in celic za presaditev.
- Moški bolniki morajo poskrbeti, da bodo še 6 mesecev po prejemu zdravila BEQVEZ uporabljali pregradno kontracepcijo.
- **Obveznosti izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija o učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES - Post-Authorisation Efficacy Study): Za nadaljnjo opredelitev dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila BEQVEZ pri odraslih s hudo in zmerno hudo hemofilijo B (prirojenim pomanjkanjem faktorja IX) brez zaviralcev faktorja IX v anamnezi in brez zaznavnih protiteles proti različici AAV serotipa Rh74 mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti registrsko Študijo C0371007 po dogovorjenem protokolu ter predložiti njene končne rezultate.	31. december 2045
Študija o učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za nadaljnjo opredelitev dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila BEQVEZ pri odraslih s hudo in zmerno hudo hemofilijo B mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate Študije C0371017, ki vključuje bolnike, ki so jih zdravili z zdravilom BEQVEZ v vseh kliničnih preskušanjih, ki jih je sponzoriral imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.	31. marec 2040

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila BEQVEZ pri odraslih s hudo in zmerno hudo hemofilijo B (prirojenim pomanjkanjem faktorja IX) brez zaviralcev faktorja IX v anamnezi in brez zaznavnih protiteles proti različici AAV serotipa Rh74 mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti vmesne rezultate (6 let podatkov) ključne študije C0371002 pri 45 preskušancih, ki so prejeli odmerek, izračunan na podlagi dejanske koncentracije serije, ter vsaj 34-mesečne podatke pri bolnikih, ki so prejeli odmerek na podlagi odmerjanja nominalne koncentracije.	31. december 2028
Za potrditev učinkovitosti in varnosti zdravila BEQVEZ pri odraslih s hudo in zmerno hudo hemofilijo B (prirojenim pomanjkanjem faktorja IX) brez zaviralcev faktorja IX v anamnezi in brez zaznavnih protiteles proti različici AAV serotipa Rh74 mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate (5 let podatkov) dolgotrajnega spremljanja študije C0371003 pri 14 preskušancih, ki so prejeli 5×10^{11} vektorskih genomov na kg (vg/kg) telesne mase.	31. januar 2025

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorskih genomov/ml koncentrat za raztopino za infundiranje fidanakogen elaparvovek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 0,79–1,21 × 10¹³ vektorskih genomov fidanakogen elaparvoveka v 1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339), dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339), natrijev klorid, poloksamer 188 in vodo za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Za izračun odmerka za bolnika glejte dejansko koncentracijo in dokument z informacijami o seriji.

Dejanska koncentracija vg/ml

Število vial vial. Ena viala vsebuje 1 ml ekstraktibilnega volumna.

Za bolnika specifično pakiranje vsebuje zadostno količino vial za bolnikov odmerek.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju
samo za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi od -90 °C do -60 °C in prenašajte pri temperaturi od -100 °C do -60 °C.

Shranjujte v pokončnem položaju v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po odtalitvi ne zamrzujte ponovno. Za dodatne informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.

Odstranjujte v skladu z lokalnimi smernicami za farmacevtske odpadke.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1838/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorskih genomov/ml koncentrat za raztopino za infundiranje fidanakogen elaparvovek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 0,79–1,21 × 10¹³ vektorskih genomov fidanakogen elaparvoveka v 1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339), dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339), natrijev klorid, poloksamer 188 in vodo za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Za izračun odmerka za bolnika glejte dejansko koncentracijo in dokument z informacijami o seriji.

Dejanska koncentracija vg/ml

Število vial vial. Ena viala vsebuje 1 ml ekstraktibilnega volumna.

Za bolnika specifično pakiranje vsebuje zadostno količino vial za bolnikov odmerk.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju
samo za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi od -90°C do -60°C in prenašajte pri temperaturi od -100°C do -60°C .

Shranjujte v pokončnem položaju v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po odtalitvi ne zamrzujte ponovno. Za dodatne informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.

Odstranjujte v skladu z lokalnimi smernicami za farmacevtske odpadke.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1838/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (KONCENTRAT)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorskih genomov/ml sterilni **koncentrat**
fidanakogen elaparovcek
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI V DOKUMENTU Z INFORMACIJAMI O SERIJI (LIS), KI JE PRILOŽEN VSAKI POŠILJKI ZA ENEGA BOLNIKA

1. IME ZDRAVILA

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genomov/ml koncentrat za raztopino za infundiranje fīdanakogen elaparvovek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genomov fīdanakogen elaparvoveka v 1 ml.

Za izračun odmerka za bolnika je treba uporabiti spodaj navedeno dejansko koncentracijo.

3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT, IN ODMEREK ZDRAVILA

IZRAČUN ODMERKA ZA BOLNIKA

Ena viala vsebuje 1 ml ekstraktibilnega volumna.

Priporočeni odmerek zdravila BEQVEZ je enkratni odmerek 5×10^{11} vektorskih genomov na kg (vg/kg) telesne mase, ki ga damo v obliki intravenske infuzije po redčenju

Bolnikova telesna masa (kg): _____ Telesna višina (m): _____ ITM (kg/m^2): _____

Bolnikov odmerek je treba določiti po naslednjih korakih izračuna:

1. Izračun bolnikove telesne mase za odmerek

Odmerjanje zdravila BEQVEZ temelji na bolnikovem indeksu telesne mase (ITM) v kg/m^2 .

Prilagoditev bolnikove telesne mase za odmerek glede na ITM

Bolnikov ITM	Prilagoditev bolnikove telesne mase za odmerek
$\leq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	telesna masa za odmerek = dejanska telesna masa
$> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	Določite po naslednjem izračunu: telesna masa za odmerek (kg) = $30 \text{ kg}/\text{m}^2 \times [\text{telesna višina (m)}]^2$

Opomba:

- Vmesnega izračuna telesne višine (m^2) NE smete zaokrožiti.
- Telesno maso za odmerek je treba zaokrožiti na 1 decimalno mesto.

2. Izračun bolnikovega volumna za odmerek v mililitrih (ml)

Bolnikova telesna masa za odmerek v kg $\times$ odmerek na kilogram (5×10^{11} vg/kg) = odmerek v vg, ki ga je treba dati

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

Odmerek v vg, ki ga je treba dati $\div$ dejanska koncentracija (vg/ml) = bolnikov volumen za odmerek v ml

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

4. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

5. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ta dokument shranite in ga imejte pri roki med pripravo zdravila BEQVEZ za dajanje.

6. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA IN DRUGE INFORMACIJE, SPECIFIČNE ZA SERIJO**

INFORMACIJE O DOBAVLJENI SERIJI

Serijska, proizvedena in vključena v to pošiljko:

Številka serije

Število vial

Dejanska koncentracija (vektorskih genomov/ml)

Datum izteka roka uporabnosti

8. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.

Odstranjujte v skladu z lokalnimi smernicami za farmacevtske odpadke.

9. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**10. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

11. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1838/001

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genomov/ml koncentrat za raztopino za infundiranje fidanakogen elaparvovek

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zdravnik vam bo dal kartico za bolnika. Natančno preberite in upoštevajte navodila na kartici.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo **BEQVEZ** in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo **BEQVEZ**
3. Kako dajemo zdravilo **BEQVEZ**
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila **BEQVEZ**
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo BEQVEZ in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo BEQVEZ je zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje učinkovino fidanakogen elaparvovek. Zdravilo za gensko zdravljenje deluje tako, da v telo dostavi gen, ki odpravi genetsko okvaro.

Zdravilo BEQVEZ uporabljamo za zdravljenje hude in zmerno hude hemofilije B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX) pri odraslih, ki trenutno nimajo ali v preteklosti niso imeli zaviralcev faktorja IX in ki nimajo protiteles proti virusnemu vektorju adenoasociacijskega virusa (AAV) serotipa Rh74var.

Osebe s hemofilijo B se rodijo s spremenjeno obliko gena, ki je potreben za nastajanje faktorja IX, ključne beljakovine, ki je potrebna za strjevanje krvi in zaustavitev katerekoli krvavitve. Osebe s hemofilijo B imajo nezadostne ravni faktorja IX in so nagnjene k epizodam notranjih in zunanjih krvavitev.

Kako deluje zdravilo BEQVEZ

Učinkovina v zdravilu BEQVEZ, fidanakogen elaparvovek, v telo dovede delujočo različico gena za faktor IX, s čimer popravi gensko okvaro, ki povzroča težave s krvavitvami. Gen je vključen v virus, ki so ga spremenili tako, da se v telesu ne more širiti, vendar lahko v vaše jetrne celice dovede kopijo gena za faktor IX. To jetrnim celicam omogoča nastajanje beljakovine faktorja IX in tako povečanje ravni delujočega faktorja IX v krvi. To pripomore k boljšemu strjevanju krvi in preprečuje ali zmanjšuje epizode krvavitev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo BEQVEZ

Zdravila BEQVEZ ne smete prejeti

- če ste alergični na fidanakogen elaparvovek ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);

- če imate aktivno okužbo, bodisi akutno (kratkotrajno) ali kronično (dolgotrajno), ki ni obvladana z zdravili (glejte poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi);
- če imate napredovalo fibrozo jeter (brazgotinjenje in zadebelitev jetrnega tkiva) ali napredovalo cirozo jeter (brazgotinjenje zaradi dolgotrajne poškodbe jeter) (glejte poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi).

Če karkoli od zgoraj naštetega velja za vas ali če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom, preden boste prejeli zdravilo BEQVEZ.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik bo opravil več preiskav, preden boste prejeli zdravljenje z zdravilom BEQVEZ.

Preiskave protiteles v krvi

Zdravnik bo pred zdravljenjem opravil krvno preiskavo za ugotavljanje, ali imate protitelesa (beljakovine), usmerjene proti vrsti virusa, ki so ga uporabili za izdelavo tega zdravila. Ta protitelesa lahko preprečijo pravilno delovanje zdravila.

Preiskave za preverjanje zdravstvenega stanja jeter

Po zdravljenju z zdravilom BEQVEZ jetrne celice proizvajajo faktor IX. Posvetujte se z zdravnikom, če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri.

To zdravilo lahko povzroči zvečanje vrednosti določenih encimov (beljakovin v telesu), ki jih jetra običajno proizvajajo, ko so poškodovana.

Pri sprejemanju odločitve, ali je to zdravilo primerno za vas, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja opravil preiskave za preverjanje zdravstvenega stanja vaših jeter. Te preiskave vključujejo:

- krvne preiskave za preverjanje ravni jetrnih encimov in bilirubina (razgradni produkt rdečih krvnih celic);
- preiskave za preverjanje prisotnosti fibroze (brazgotinjenje in zadebelitev tkiva) v vaših jetrih.

Posvetujte se z zdravnikom o tem, kaj lahko storite za izboljšanje in ohranjanje zdravstvenega stanja jeter, vključno s tem, da se seznanite, kako lahko druga zdravila, ki jih jemljete, vplivajo na jetra (glejte poglavje 2 Druga zdravila in zdravilo BEQVEZ).

Po zdravljenju z zdravilom BEQVEZ

Neželeni učinki, povezani z infuzijo

Neželeni učinki, povezani z infuzijo, vključno s preobčutljivostnimi (alergijskimi) reakcijami, se lahko pojavijo med prejetjem (kapalne) infuzije zdravila BEQVEZ ali kmalu po tem. Zdravnik vas bo spremljal med prejetjem infuzije in še najmanj 3 ure po tem.

Simptomi neželenih učinkov, povezanih z infuzijo, lahko vključujejo nizek krvni tlak, vročino, razbijanje srca, občutek siljenja na bruhanje, bruhanje, mrzlico ali glavobol. **Takoj** se posvetujte z zdravnikom, če se vam med infundiranjem zdravila ali kmalu po njem pojavijo ti ali katerikoli drugi simptomi.

Glede na vaše simptome se infundiranje lahko upočasni ali prekine. Če se infundiranje prekine, se lahko ponovno začne z manjšo hitrostjo, ko infuzijska reakcija izzveni. Zdravnik lahko razmisli tudi o tem, ali morate prejeti zdravila za pomoč pri obvladovanju infuzijske reakcije.

Redne krvne preiskave

Po zdravljenju z zdravilom BEQVEZ bo zdravnik še naprej preverjal vaše zdravstveno stanje. Pomembno je, da se z zdravnikom pogovorite o urniku teh krvnih preiskav, tako da jih boste lahko opravljali, kot je treba. V prvem letu bo zdravnik ponavljal preiskave jetrnih encimov in faktorja IX enkrat ali dvakrat na teden prvih 12 tednov in nato enkrat na teden od 13. do 18. tedna ter po 24, 32, 42 in 52 tednih. Nato bo od 2. do konca 3. leta preiskave izvajal četrtletno, od 4. do konca 6. leta dvakrat na leto in po 6. letu enkrat na leto.

Jetni encimi

Zdravilo BEQVEZ bo sprožilo odziv imunskega sistema (naravne telesne obrambe). To lahko privede do zvečanih ravni določenih jetrnih encimov v krvi, imenovanih transaminaze. Zdravnik bo redno spremljal ravni vaših jetrnih encimov in se prepričal, da zdravilo deluje, kot mora:

- Če se vam pojavi zvečanje vrednosti jetrnih encimov, boste morda morali pogosteje opravljati krvne preiskave za preverjanje ravni jetrnih encimov, dokler se vrednosti ne vrnejo na normalne vrednosti.
- Zdravnik bo po potrebi in posvetu s specialistom za bolezni jeter morda opravil tudi dodatne preiskave za izključitev drugih vzrokov zvečanja vrednosti jetrnih encimov.
- Dodatno zdravilo: Morda boste morali 2 meseca ali več po uvedbi zdravljenja jemati še eno zdravilo (kortikosteroide) za obvladovanje zvečanj vrednosti transaminaz ali zmanjšanje aktivnosti faktorja IX, kar je razvidno iz laboratorijskih preiskav. Zdravnik bo morda prilagodil odmere tega zdravila, odvisno od vaših izvidov krvnih preiskav in odziva.

Ravni faktorja IX

Zdravnik bo redno preverjal vaše ravni faktorja IX za ugotavljanje, ali je bilo zdravljenje z zdravilom BEQVEZ uspešno. Če se pri vas pojavi zvečanje vrednosti jetrnih encimov ali če boste morali vzeti drugo zdravilo (npr. kortikosteroide), boste krvne preiskave za preverjanje ravni faktorja IX opravljali pogosteje, dokler se vrednosti jetrnih encimov ne vrnejo na normalne ali dokler ne nehate jemati drugega zdravila.

Nevtralizirajoča protitelesa proti beljakovnam faktorja IX (zaviralci faktorja IX)

Ko prejmete zdravilo BEQVEZ, obstaja tveganje, da se v vašem telesu pojavijo nevtralizirajoča protitelesa proti faktorju IX, ki lahko preprečijo pravilno delovanje faktorja IX. Če epizod krvavitav ni mogoče obvladati, bo zdravnik morda preveril prisotnost teh protiteles v vaši krvi.

Tveganje za morebitno maligno bolezen v povezavi z zdravilom BEQVEZ

Ob zdravljenju z zdravilom BEQVEZ se v jetrne celice vključi nova DNK. Čeprav iz kliničnih študij z zdravilom BEQVEZ ni dokazov o tem, se ta DNK teoretično lahko vključi v DNK jetrnih celic ali DNK drugih celic v telesu. To lahko prispeva k tveganju za raka, kot je rak jeter (hepatocelularni karcinom). Zato se o tem pogovorite z zdravnikom.

Po zdravljenju z zdravilom BEQVEZ se pričakuje, da se boste vključili v študijo za spremljanje v obdobju 15 let, ki bo v pomoč pri preučevanju dolgoročnega učinka zdravljenja, kako dobro zdravilo še naprej deluje in neželenih učinkov, ki so lahko povezani z zdravljenjem. V primeru raka bo zdravnik morda odvzel vzorec raka (biopsijo) in preveril, ali se je zdravilo BEQVEZ vključilo v celično DNK.

Če ste bolnik z obstoječimi dejavniki tveganja za karcinom jetrnih celic (hepatocelularni karcinom) (npr. imate fibrozo jeter, hepatitis B, hepatitis C, zamaščena jetra (nealkoholno zamaščenost jeter)), bo zdravnik redno (npr. vsako leto) spremljal dolgoročno zdravstveno stanje vaših jeter še vsaj 5 let po tem, ko boste prejeli zdravilo BEQVEZ, in opravljal naslednje preiskave:

- letni ultrazvočni pregled jeter in
- letno krvno preiskavo za preverjanje zvečanja vrednosti alfa-fetoproteina.

Tveganje za nenormalne krvne strdke

Faktor IX je beljakovina, potrebna za nastanek stabilnih strdkov v krvi. Po zdravljenju z zdravilom BEQVEZ naj bi se vaša raven beljakovine faktorja IX zvečala. Pri nekaterih bolnikih se lahko za nekaj časa zveča na ravni, ki so zunaj normalnega razpona.

Neobičajno zvečane ravni faktorja IX lahko povzročijo nenormalno strjevanje krvi, s čimer se poveča tveganje za krvne strdke, na primer v pljučih (pljučna tromboembolija) ali v krvnih žilah v nogah (venska ali arterijska tromboza). Pri vas lahko obstaja tveganje za nenormalno strjevanje krvi, če imate obstoječe težave s srcem in krvnimi žilami (npr. bolezen srca (srčno-žilna bolezen) v anamnezi, zadebeljene in toge arterije (arterioskleroza), visok krvni tlak (hipertenzija) ali če imate sladkorno bolezen ali ste stari več kot 50 let).

Če opazite znake nenormalnega strjevanja krvi, kot je nenadna bolečina v prsnem košu, zasoplost, nenaden pojav mišične oslabelosti, izguba občutka in/ali ravnotežja, zmanjšana pozornost, težave z govorom ali otekanje v eni ali obeh nogah, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Imunsko oslabljeni bolniki ali bolniki s HIV ali drugo okužbo

Če ste imunsko oslabljeni (če je vaš imunski sistem oslabljen, kar povzroči zmanjšano zmožnost boja proti okužbam), se zdravite ali se boste zdravili z zdravilom, ki zavira imunski sistem, ali imate okužbo s HIV ali drugo novo ali nedavno okužbo, bo zdravnik presodil, ali boste lahko prejeli zdravilo BEQVEZ. Uporaba zdravila BEQVEZ je kontraindicirana pri bolnikih z aktivnimi okužbami, ki so bodisi akutne (kratkotrajne) ali kronične (dolgotrajne) okužbe, ki jih z zdravili ne obvladujemo (glejte poglavje 2 Zdravila BEQVEZ ne smete prejeti).

Uporaba drugih zdravil za hemofilijo

Po uporabi zdravila BEQVEZ se posvetujte z zdravnikom, če oziroma kdaj morate prenehati jemati druga zdravila za hemofilijo, in pripravite načrt zdravljenja za primer operacije, poškodbe, krvavitev ali kateregakoli posega, ki bi lahko povečal tveganje za krvavitev. Zelo pomembno je, da še naprej opravljate preglede za spremljanje in se udeležujete obiskov pri zdravniku za ugotavljanje, ali morate za zdravljenje hemofilije jemati še kakšna druga zdravila. V primeru ponavljajočih se ali nenadzorovanih krvavitev se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Ponovno gensko zdravljenje v prihodnosti

Po prejemu zdravila BEQVEZ bo vaš imunski sistem proizvajal protitelesa proti beljakovinam na ovojnici AAV v zdravilu BEQVEZ. Ni še znano, ali je zdravljenje z zdravilom BEQVEZ mogoče ponoviti in v katerih pogojih. Če je vaše telo izpostavljeno zdravilu drugič, ni znano, ali bodo ta protitelesa prepoznala virus in zdravilo preprečila delovanje. Prav tako še ni znano, ali je možno nadaljnje gensko zdravljenje z drugim virusom AAV in v katerih pogojih.

Izogibanje darovanju krvi in darovanju za presaditev

Učinkovina v zdravilu BEQVEZ se lahko začasno izloča skozi vašo kri, spermo ali telesne odpadne snovi. Ta proces imenujemo izločanje (glejte tudi poglavje 2 Uporaba kontracepcije).

Za zagotavljanje, da ljudi, ki nimajo hemofilije B, ne izpostavljamo DNK zdravila BEQVEZ, po zdravljenju z zdravilom BEQVEZ ne smete darovati krvi, sperme ali organov, tkiv in celic za presaditev.

Otroci in mladostniki

Zdravila BEQVEZ se ne sme uporabljati pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ga pri tej populaciji še niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo BEQVEZ

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo in/ali prehranska dopolnila rastlinskega izvora, saj lahko vplivajo na pravilno delovanje tega zdravila.

Nekatera zdravila, prehranska dopolnila rastlinskega izvora ali alkohol vplivajo na jetra, kar lahko vpliva na odziv na to zdravilo in poveča tveganje za poškodbo jeter. Zdravnika morate obvestiti o novih zdravilih, s katerimi ste se začeli zdraviti po začetku zdravljenja, saj ta zdravila lahko vplivajo na vaša jetra.

Po zdravljenju z zdravilom BEQVEZ boste morda potrebovali zdravljenje s kortikosteroidi (glejte poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi). Ker lahko kortikosteroidi vplivajo na imunski sistem telesa, cepiva morda ne bodo učinkovala pravilno. Pomembno je, da cepljenja opravite pred prejemom zdravila BEQVEZ. Zdravnik lahko prilagodi časovni raspored cepljenj in vam priporoči, da med zdravljenjem s kortikosteroidi določenih cepiv ne prejmete. Tudi druga zdravila lahko vplivajo na zdravljenje s kortikosteroidi. Posvetujte se z zdravnikom, če imate kakršnokoli vprašanje.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo BEQVEZ.

- Zdravilo BEQVEZ ni priporočljivo pri ženskah, ki lahko zanosijo ali so noseče. Ni znano, ali se zdravilo BEQVEZ lahko varno uporablja pri teh bolnicah, saj učinki na nosečnost in nerojenega otroka niso znani.
- Zdravilo BEQVEZ ni priporočljivo med nosečnostjo. Ni znano, ali to zdravilo lahko škoduje nerojenemu otroku, če ga prejmete med nosečnostjo.
- Zdravila BEQVEZ se ne sme uporabljati med dojenjem. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Uporaba kontracepcije

Moški bolniki morajo poskrbeti, da bodo še 6 mesecev po prejemu zdravila BEQVEZ uporabljali pregradno kontracepcijo, partnerke pa se morajo v tem obdobju izogibati stiku s spermo. Prav tako po prejemu zdravljenja ne smejo darovati sperme.

S tem želimo preprečiti teoretično tveganje, da bi se gen za faktor IX iz zdravila BEQVEZ, ki ga je prejel oče, prenesel na otroka ali bolnikovega spolnega partnerja z neznanimi posledicami. Posvetujte se z zdravnikom, katere kontracepcijske metode so primerne.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri osebah, ki so prejele zdravilo BEQVEZ, so se pojavili neželeni učinki, kot so začasni glavoboli in omotica, ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri vas pojavijo takšni neželeni učinki, bodite previdni, dokler se ne prepričate, da nimajo škodljivega vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če imate kakršnakoli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo BEQVEZ vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako dajemo zdravilo BEQVEZ

Zdravilo vam bo dal zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem motenj strjevanja krvi v bolnišnici ali centru za zdravljenje hemofilije.

Zdravnik bo glede na vašo telesno maso določil količino zdravila, ki ga boste prejeli (5×10^{11} vg/kg). Zdravljenje z zdravilom BEQVEZ obsega enkratno infundiranje (kapalno infuzijo) v veno. Infundiranje bo trajalo 1 uro. Infundiranje se lahko upočasni, če se pri vas pojavijo simptomi infuzijske reakcije (glejte poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi).

Dodatno zdravilo, ki ga boste morda potrebovali

Zdravnik vam bo morda dal še eno zdravilo (kortikosteroide) za uravnavanje imunskega odziva telesa na virus. To zdravilo jemljite po zdravnikovih navodilih. Prav tako vam lahko pred infundiranjem da določeno zdravilo s faktorjem IX.

Prenehanje zdravljenja z eksogenim faktorjem IX

Po infundiranju zdravila BEQVEZ lahko traja več tednov, preden se izboljša nadzor nad krvavitvami.

Zdravnik bo redno spremljal raven aktivnosti faktorja IX v vaši krvi, tj. enkrat ali dvakrat na teden prvih 12 tednov, nato pa v rednih presledkih, ter presodil, ali morate prejeti zdravljenje z eksogenim faktorjem IX, ga zmanjšati ali prenehati z njim ter kdaj (glejte poglavje 2 Opozorila in previdnostni ukrepi).

Če imate kakršnakoli vprašanja o uporabi zdravila BEQVEZ, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila BEQVEZ, kot bi smeli

Ni verjetno, da boste prejeli prevelik odmerek tega zdravila, saj vam ga bodo dali v bolnišnici. Če pa prejmete prevelik odmerek zdravila BEQVEZ, vas zdravnik lahko napoti na več krvnih preiskav in vam predpiše potrebno zdravljenje.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- zvečanje vrednosti transaminaz (jetrnih encimov), kar je razvidno iz krvnih preiskav

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- glavobol
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina)
- omotica
- občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- vročina (pireksija)
- oslabeledost (astenija)
- zvečane ravni kreatinina (razgradni produkt mišic), kar je razvidno iz krvnih preiskav
- zvečane ravni laktat-dehidrogenaze (označevalec tkivne poškodbe), kar je razvidno iz krvnih preiskav

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se pri vas pojavijo katerikoli drugi neželeni učinki.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila BEQVEZ

Naslednje informacije so namenjene zdravstvenemu osebju, ki bo pripravilo zdravilo in vam ga dalo.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki viala in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo BEQVEZ shranjujte v pokončnem položaju v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ in prenašajte pri temperaturi od $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pakiranja, ki ste jih vzeli iz zamrzovalnika (od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$), lahko 5 minut shranjujete pri sobni temperaturi (do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) za prenos med okolji s skrajno nizkimi temperaturami.

Po odtalitvi ne zamrzujte ponovno.

Zamrznjene vial v notranji škatli bodo potrebovale do 1 uro, da se odtalijo pri sobni temperaturi (do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$). Skupni čas pri sobni temperaturi od odstranitve vial iz zamrzovalnika do začetka priprave odmerka ne sme presegati 3 ur.

Po odtalitvi zdravila ne smete ponovno zamrzniti; 24 ur ga lahko shranjujete v notranji škatli v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Rok uporabnosti po redčenju je 24 ur.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo BEQVEZ

- Učinkovina je fidanakogen elaparovcek. Ena 1 ml viala vsebuje približno koncentracijo $0,79\text{--}1,21 \times 10^{13}$ vektorskih genomov/ml.
- Druge sestavine zdravila so natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339), dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339), natrijev klorid, poloksamer 188 in voda za injekcije (glejte poglavje 2 Zdravilo BEQVEZ vsebuje natrij).

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.

Izgled zdravila BEQVEZ in vsebina pakiranja

Zdravilo BEQVEZ je koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).

Zdravilo BEQVEZ je na voljo v plastični 2 ml viali z ekstraktibilnim volumnom 1 ml.

Po odtalitvi je zdravilo BEQVEZ bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rjava raztopina.

Zdravilo BEQVEZ je na voljo v škatli, ki vsebuje zadostno število vial za enkratni odmerek za bolnika.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Pred uporabo preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo BEQVEZ je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih vsebnikih, ki so odporni na udarce in iztekanje.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.

Z zdravilom BEQVEZ je treba rokovati aseptično v sterilnih pogojih.

Med rokovanjem ali dajanjem zdravila BEQVEZ je treba uporabljati osebno varovalno opremo (vključno z rokavicami, zaščitnimi očali, laboratorijsko haljo in rokavi).

Odtaljevanje

- Shranjujte v originalni ovojnini za preprečitev izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.
- Zdravilo BEQVEZ shranjujte v pokončnem položaju v originalni ovojnini.
- Notranjo škatlo vzemite iz zunanje škatle.
- Viale zdravila BEQVEZ 1 uro odtaljujte v pokončnem položaju v notranji škatli pri sobni temperaturi (od 15 °C do 30 °C).
- Viale lahko nežno vrtinčite, ne smete pa jih stresati ali obračati.
- Skupni čas pri sobni temperaturi od odstranitve vial iz zamrzovalnika do začetka priprave odmerka ne sme presegati 3 ur.

- Vial pred uporabo vizualno preglejte glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Prepričajte se, da v raztopini ni vidnih ledenih kristalov. Vial, ki vsebujejo vidne delce, ne uporabite. Odtaljena raztopina v viali mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rjava.
- Vial ne smete ponovno zamrzniti.

Priprava pred dajanjem

To zdravilo pripravimo za intravensko infundiranje z redčenjem v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injiciranje z 0,25 % humanega serumskega albumina (HSA).

Priprava raztopine vehikla (9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje z 0,25 % HSA)

- HSA, ki ga uporabimo za pripravo tega zdravila, mora biti komercialno dostopen. Priporočljiv je 20 % m/v ali 25 % m/v HSA.
- Izračunajte volumen HSA, ki je potreben, da dosežete končno koncentracijo 0,25 % m/v HSA v končnem volumnu za infundiranje 200 ml.
- Izračunajte volumen zdravila, ki je potreben za zdravljenje specifičnega bolnika.
 - Za informacije o koncentraciji vektorskih genomov na vialo ter za korake izračuna količine zdravila glejte priloženi dokument z informacijami o seriji (LIS).
 - Opomba: Koncentracija vektorskih genomov v LIS je dejanska koncentracija v posamezni viali, ki jo je treba uporabiti pri izračunih za pripravo odmerka.
- Izračunajte volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, ki je v kombinaciji z zdravilom in HSA potreben za končni volumen za infundiranje 200 ml.
- Izračunani volumen HSA združite z izračunanim volumnom 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v ustreznem vsebniku za intravensko infundiranje.
- Raztopino vehikla nežno premešajte. Ne stresajte. Raztopino vehikla inkubirajte v vsebniku za infundiranje pri sobni temperaturi (od 15 °C do 30 °C) vsaj 10 minut, preden dodate zdravilo BEQVEZ.

Priprava raztopine za infundiranje

- Pred dajanjem vizualno preglejte odtaljeno zdravilo glede prisotnosti delcev. Vial, ki vsebujejo vidne delce, ne uporabite.
- Ena viala je samo za enkratno uporabo.
- Iz vial z aseptično tehniko in sterilnim priborom odvezmite izračunani volumen zdravila BEQVEZ.
- Odvzeti volumen zdravila BEQVEZ združite z raztopino vehikla (0,9 % natrijev klorid z 0,25 % HSA) v celokupni volumen za infundiranje 200 ml.
- Raztopino za infundiranje nežno premešajte. Ne stresajte.
- Raztopino za infundiranje je treba pred dajanjem bolniku ekvilibrirati na sobno temperaturo.

Dajanje raztopine za infundiranje

- za intravensko uporabo
- Ne infundirajte v obliki hitre intravenske infuzije ali bolusa.
- Za dajanje lahko uporabite 0,2 µm intravenski linijski filter.
- Raztopino za infundiranje je treba bolniku dati v približno 60 minutah.
- Ob pojavu infuzijske reakcije med dajanjem je treba infundiranje upočasniti ali ustaviti (glejte poglavje 4.4).

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

Nenamerni izpostavljenosti zdravilu BEQVEZ se je treba izogibati. V primeru izpostavljenosti kože je treba prizadeti predel temeljito očistiti z milom in vodo v skladu z lokalnimi postopki. V primeru izpostavljenosti oči je treba prizadeti predel temeljito izpirati z vodo vsaj 15 minut.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

Neuporabljen zdravilo in vse materiale za enkratno uporabo, ki so bili v stiku z zdravilom BEQVEZ (npr. viala, vsi materiali za injiciranje, vključno z iglami in morebitnim neuporabljenim zdravilom), je treba odstraniti skladno z lokalnimi smernicami za farmacevtske odpadke.

Morebitno razlitje zdravila BEQVEZ je treba obrisati z vpojno blazinico iz gaze, območje razlitja pa razkužiti z raztopino belila in nato z alkoholnimi robčki. Vse materiale za čiščenje je treba zapakirati v dve vrečki in odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje s farmacevtskimi odpadki.