

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BEQVEZ 0,79–1,21 $\times 10^{13}$ vektorů genomu/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Fidanakogen elaparvovek je léčivý přípravek genové terapie, který sestává z rekombinantní virové kapsidy odvozené z přirozeně se vyskytujícího kompaktního genomu adenoasociovaného viru sérotypu Rh74 (AAVRh74var) obsahujícího transgen pro lidský koagulační faktor IX (FIX) modifikovaný na variantu s vysokou aktivitou faktoru IX (Padua) známou jako FIX-R338L.

Fidanakogen elaparvovek je produkován v lidských embryonálních ledvinových buňkách rekombinantní DNA technologií.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden ml fidanakogenu elaparvoveku obsahuje 0,79–1,21 $\times 10^{13}$ vektorů genomu (vg).

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml extrahovatelného objemu.

Kvantitativní údaje týkající se skutečné koncentrace a výpočtu dávky pro pacienta jsou uvedeny v informačním listu šarže (LIS) přiloženém k léčivému přípravku určenému k léčbě.

Celkový počet injekčních lahviček v jednom balení odpovídá dávce potřebné pro jednoho pacienta v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta a na skutečné koncentraci (viz body 4.2 a 6.5).

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 4,55 mg sodíku v jedné injekční lahvičce.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až lehce opalizující, bezbarvý až nahnědlý roztok s pH 6,8–7,8 a osmolalitou přibližně 348 mosm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek BEQVEZ je indikován k léčbě těžké a středně těžké hemofilie B (vrozený deficit faktoru IX) u dospělých pacientů bez inhibitorů faktoru IX v anamnéze a bez detekovatelných protilátek proti variantě AAV sérotypu Rh74.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být podávána v kvalifikovaném léčebném centru lékařem se zkušenostmi v léčbě hemofilie. Doporučuje se, aby byl tento léčivý přípravek podáván ve zdravotnickém zařízení, kde je k dispozici personál a vybavení k léčbě případných reakcí spojených s infuzí (viz bod 4.4).

Před infuzí fidanakogenu elaparovce se má podat profylaktická substituční dávka faktoru IX (viz bod 4.4).

Výběr pacienta

Způsobilost k léčbě má být potvrzena do 8 týdnů před infuzí následujícími výsledky testů:

- negativita na preexistující protilátky proti AAVRh74var má být vyhodnocena schváleným (označeným CE značkou) *in vitro* diagnostickým testem (IVD) s odpovídajícím účelem použití. Pokud IVD s označením CE není dostupný, použije se alternativní validovaný test.
- nepřítomnost klinicky významného onemocnění jater (viz body 4.3 a 4.4);
- negativita na inhibitory faktoru IX podle anamnézy a testu $< 0,6$ Bethesda jednotek (Bethesda Units, BU);
- nepřítomnost aktivních infekcí, buď akutních (jako jsou akutní respirační infekce nebo akutní hepatitida), nebo nekontrolovaných chronických (jako jsou aktivní chronická hepatitida B, hepatitida C nebo infekce virem lidské imunodeficiency [HIV]) (viz bod 4.3).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku BEQVEZ je jednorázová dávka 5×10^{11} vektorů genomu na kg (vg/kg) tělesné hmotnosti.

Ke stanovení dávky pro pacienta jsou nutné tyto kroky ve výpočtu:

Výpočet tělesné hmotnosti pro stanovení dávky pro pacienta

Dávka přípravku BEQVEZ vychází z indexu tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) pacienta v kg/m^2 .

Tabulka 1. Úprava tělesné hmotnosti pacienta pro stanovení dávky pro pacienta podle BMI

BMI pacienta	Úprava tělesné hmotnosti (kg) pro stanovení dávky pro pacienta
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Tělesná hmotnost pro stanovení dávky = skutečná tělesná hmotnost
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Stanovte pomocí tohoto výpočtu: tělesná hmotnost pro stanovení dávky (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{výška (m)}]^2$

Poznámka:

- Mezi výpočet výšky (m^2) se NEMÁ zaokrouhlovat.
- Tělesná hmotnost pro stanovení dávky se má zaokrouhlit na 1 desetinné místo.

Výpočet objemu dávky pro pacienta v mililitrech (ml)

Tělesná hmotnost pro stanovení dávky pro pacienta v kilogramech (kg) $\times$ cílová dávka na kilogram (5×10^{11} vg/kg) = dávka ve vg, která se má podat

Dávka ve vg, která se má podat $\div$ skutečná koncentrace (vg/ml)* = objem dávky pro pacienta v ml

*Údaje o skutečné koncentraci vg v jedné injekční lahvičce viz příložený LIS.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost fidanakogenu elaparovveku u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly hodnoceny. Fidanakogen elaparovvek je kontraindikován u pacientů s pokročilou jaterní fibrózou nebo pokročilou jaterní cirhózou (viz bod 4.3) a nedoporučuje se používat u pacientů s jinými významnými hepatobiliárními poruchami (viz bod 4.4).

Pacienti, kteří jsou HCV pozitivní / HBV pozitivní / HIV pozitivní

Není potřeba úprava dávky u pacientů, kteří jsou pozitivní na virus hepatitidy C (HCV), pozitivní na virus hepatitidy B (HBV) a/nebo pozitivní na virus lidské imunodeficiency (HIV). U pacientů s kontrolovanou infekcí HIV a s aktivní infekcí HCV a HBV v anamnéze jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

Není potřeba úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin. Bezpečnost a účinnost přípravku BEQVEZ nebyly hodnoceny u pacientů s klinicky významnou poruchou funkce ledvin (kreatinin > 2 mg/dl).

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost fidanakogenu elaparovveku u pacientů ve věku ≥ 63 let nebyly stanoveny. Není potřeba úprava dávky u starších pacientů.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost fidanakogenu elaparovveku u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání po naředění.

Přípravek BEQVEZ se podává v jednorázové dávce intravenózní infuzí po dobu přibližně 60 minut v odpovídajícím infuzním objemu (viz bod 6.6).

Nepodávejte jako rychlou intravenózní injekci ani jako bolus. V případě reakce na infuzi během podávání má být rychlost infuze snížena nebo zastavena, aby byla zajištěna snášenlivost pacientem. Pokud je infuze zastavena, může být po odeznění reakce na infuzi znovu zahájena pomalejší rychlostí (viz bod 4.4).

Před podáním musí být potvrzeno, že totožnost pacienta odpovídá jedinečným údajům o pacientovi (tj. číslu šarže) na injekčních lahvičkách, vnitřních krabičkách, vnějších krabičkách a v průvodní dokumentaci. Celkový počet injekčních lahviček, které mají být podány, musí být také potvrzen údaji specifickými pro pacienta, které jsou uvedeny v LIS.

Podrobné pokyny k přípravě, podání, opatřením v případě náhodné expozice a k likvidaci léčivého přípravku naleznete v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní infekce, buď akutní, nebo nekontrolované chronické infekce (viz bod 4.4).

Pokročilá jaterní fibróza nebo pokročilá jaterní cirhóza (viz bod 4.4).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Preexistující imunita proti AAVRh74var

Po expozici viru velmi podobnému modifikovanému viru může dojít k tvorbě protilátek proti AAVRh74var. Před podáním se musí prokázat nepřítomnost protilátek proti AAVRh74var pomocí náležitě validovaného testu (viz body 4.1 a 4.2). Doporučuje se, aby byla dávka pacientům podána v co nejkratší době (např. během 8 týdnů) po provedení testu na protilátky, kterým byla potvrzena nepřítomnost protilátek proti AAVRh74var.

Vyhodnocení hepatobiliárního stavu před léčbou

Vyhodnocení hepatobiliárního stavu před léčbou má potvrdit nepřítomnost klinicky významného hepatobiliárního onemocnění, jak je definováno v níže uvedených bodech:

- hladiny alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) nebo alkalické fosfatázy (ALP) $> 2 \times$ horní hranice normálních hodnot (ULN) s ohledem na to, že k interpretaci variability v průběhu času (nejvýše během 4 týdnů) mohou být zapotřebí alespoň 2 měření;
- bilirubin $> 1,5 \times$ ULN (nejvýše během 4 týdnů);
- přítomnost koagulopatie související s játry, hypoalbuminemie, přetrvávajícího ikteru, cirhózy, aktivní virové hepatitidy;
- portální hypertenze, splenomegalie nebo jaterní encefalopatie v anamnéze;
- negativní vyšetření fibrózy (nejdéle 3 měsíce před infuzí).

V případě radiologických abnormalit jater a/nebo setrvalého zvýšení jaterních enzymů se doporučuje zvážit konzultaci s hepatologem za účelem posouzení vhodnosti podání přípravku BEQVEZ.

Pacienti s aktivními infekcemi, buď akutními, nebo nekontrolovanými chronickými

Nejsou žádné klinické zkušenosti s podáním fidanakogenu elaparvoveku u pacientů s akutními infekcemi (jako jsou např. akutní respirační infekce nebo akutní hepatitida) nebo nekontrolovanými chronickými infekcemi (jako je např. aktivní chronická hepatitida B). Je možné, že takové akutní nebo nekontrolované infekce mohou ovlivnit odpověď na fidanakogen elaparvovek a snížit jeho účinnost a/nebo způsobit nežádoucí účinky. U pacientů s takovými infekcemi je léčba fidanakogenem elaparvovekem kontraindikována (viz bod 4.3). Pokud jsou přítomny známky nebo příznaky akutních nebo nekontrolovaných chronických aktivních infekcí, musí být léčba fidanakogenem elaparvovekem odložena, než infekce odezní nebo bude pod kontrolou.

U pacientů s kontrolovanou infekcí virem HIV léčených fidanakogenem elaparvovekem jsou dostupné pouze omezené údaje.

Reakce spojené s infuzí

Během nebo krátce po infuzi fidanakogenu elaparvoveku jsou možné reakce na infuzi včetně hypersenzitivních reakcí a anafylaxe. Pacienti mají být pečlivě monitorováni z hlediska reakcí na infuzi po celou dobu infuze a nejméně po 3 hodiny po ukončení infuze. Je nutné přísně dodržovat

doporučenou rychlost infuze, aby bylo zajištěno, že pacient bude infuzi snášet. Při podezření na reakci na infuzi je nutné zpomalení nebo okamžité zastavení infuze (viz bod 4.2). Léčba reakcí na infuzi má být provedena na základě klinického posouzení v souladu s metodickými pokyny k léčbě alergických reakcí, včetně přerušení léčby a/nebo podání vhodné léčby.

Aby se minimalizovalo riziko akutních hypersenzitivních reakcí, je třeba u pacientů pečlivě sledovat klinické známky a příznaky reakcí na infuzi a akutních nebo opožděných hypersenzitivních reakcí. Pacienti mají být informováni o časných příznacích a známkách hypersenzitivních reakcí a mají být poučeni, aby kontaktovali svého lékaře a/nebo okamžitě vyhledali lékařskou pohotovostní službu, pokud zaznamenají reakci spojenou s infuzí.

Ukončení podávání koncentrátů faktoru IX

Po infuzi fidanakogenu elaparověku se má profylaxe ukončit, jakmile je aktivita endogenního FIX:C považována za dostatečnou k prevenci spontánního krvácení.

Monitorování aktivity faktoru IX a jaterních funkcí

Po podání fidanakogenu elaparověku může u pacientů dojít k přechodnému a asymptomatickému zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.8). Přestože přesná etiologie zvýšení nebyla dosud zjištěna, předpokládá se, že imunitně zprostředkované zvýšení funkčních jaterních testů (liver function tests, LFT) je důsledkem odpovědi spuštěné kapsidou AAV s následnou lýzou a zánětem hepatocytů.

Po podání fidanakogenu elaparověku je třeba monitorovat hladinu ALT/AST a aktivitu faktoru IX (viz tabulka 2). Monitorování ALT má být doprovázeno monitorováním kreatinfosfokinázy (CPK) za účelem vyhodnocení jiných možných příčin zvýšení ALT (včetně potenciálně hepatotoxických přípravků nebo látek, konzumace alkoholu nebo namáhavého cvičení). Léčba kortikosteroidy má být zahájena v reakci na zvýšení hladin aminotransferáz za účelem kontroly jaterních reakcí a prevence nebo zmírnění potenciálního snížení exprese transgenu (viz tabulka 3 a tabulka 4).

Během prvních šesti měsíců po podání přípravku BEQVEZ je účelem monitorování jaterních funkcí a faktoru IX detekce zvýšení hladin aminotransferáz, které může ukazovat na sníženou aktivitu faktoru IX nebo ji být doprovázeno a může naznačovat potřebu zahájení léčby kortikosteroidy. Po prvních 6 měsících po podání přípravku BEQVEZ má monitorování jaterních funkcí a faktoru IX za cíl zhodnocení stavu jater a rizika krvácení.

Tabulka 2. Doporučené monitorování jaterních funkcí (ALT a AST) a aktivity faktoru IX*

Časový rámec	Frekvence monitorování ^a
1. až 12. týden	Jednou nebo dvakrát týdně
13. až 18. týden	Jednou týdně
19. až 52. týden (konec 1. roku)	24., 32., 42. a 52. týden
2. rok až konec 3. roku ^b	Jednou za čtvrt roku
4. rok až konec 6. roku	Dvakrát ročně
Po 6. roce	Jednou ročně

* Pokud je to možné, doporučuje se používat k monitorování po celou dobu stejnou laboratoř, zejména po dobu, kdy se provádí rozhodnutí o léčbě kortikosteroidy, aby byl minimalizován vliv variability mezi laboratořemi.

^a Během postupného snižování dávky kortikosteroidů se doporučuje týdenní sledování, a pokud je to klinicky indikováno. V závislosti na situaci určitého pacienta může být také indikována úprava frekvence monitorování.

^b Počínaje 65. týdnem.

Variabilita testu pro aktivitu faktoru IX

Co se týče monitorování aktivity faktoru IX, výsledky z terénní studie naznačují variabilitu mezi laboratořemi napříč různými jednofázovými reagenty použitými ve studii, s větší variabilitou u nižších hladin (0,025 IU/ml). Tyto výsledky podporují dřívější údaje, které prokázaly rozdíly v aktivitě faktoru IX oproti variantě FIX-R338L odvozené od transgenu v různých jednofázových

testech a chromogenních testech, s konzistentně vyšší aktivitou faktoru IX pozorovanou u jednofázových testů na bázi oxidu křemičitého.

Pokud je to možné, doporučuje se používat k monitorování aktivity faktoru IX po celou dobu stejnou laboratoř (chromogenní nebo jednofázové testy), zejména po dobu, kdy se provádí rozhodnutí o léčbě kortikosteroidy, aby se minimalizoval dopad mezilaboratorní variability.

Na základě studie *in vitro* protein transgenní varianty FIX-R338L ve vzorcích plazmy účastníků, jimž byl podán fidanakogen elaparovce, neinterferoval s detekcí aktivity FIX z přípravků FIX připravených z plazmy, rekombinantních přípravků FIX ani rekombinantních přípravků FIX s prodlouženým poločasem, které byly přidány do vzorků plazmy a hodnoceny dvěma jednofázovými (one-stage, OS) testy (Actin FSL a SynthASil) a také chromogenním testem pomocí Rox FIX. Rekombinantní přípravky FIX pegylované glykolem nebyly ve studii hodnoceny. Doporučuje se nepoužívat test aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) na bázi oxidu křemičitého pro měření FIX:C v přítomnosti (rekombinantních) přípravků FIX; pokyny k monitorování při používání (rekombinantních) přípravků FIX jsou uvedeny v informacích o příslušném přípravku.

Zahájení podávání a používání kortikosteroidů

Pokud je pozorováno zvýšení hladin aminotransferáz nebo pokles aktivity faktoru IX, má být zahájena léčba kortikosteroidy, aby byla zachována exprese transgenu transdukovánými hepatocyty (viz tabulka 3 a tabulka 4). Informace o přínosu zahájení nového cyklu podávání kortikosteroidů po prvních 6 měsících po podání přípravku BEQVEZ jsou omezené.

V tabulce 3 je uveden doporučený postup při snižování dávky perorálních kortikosteroidů (tj. prednisonu/prednisolonu), které budou zvažovány jako první volba k supresi abnormalit jaterních laboratorních testů. Doporučuje se seznámit se s riziky a potřebnými opatřeními v informacích o přípravku pro kortikosteroidy. Při absenci jiné etiologie se léčba kortikosteroidy u vektorem indukované hepatitidy důrazně doporučuje, pokud je splněno kterékoli z níže uvedených kritérií:

Zvýšené hladiny aminotransferáz (ALT a AST)

- Hodnota $2 \times \text{ULN}$ nebo jednorázové zvýšení na $\geq 1,5$ násobek od poslední hodnoty získané před infuzí (viz bod 4.2).
- Po sobě jdoucí zvýšení.

Snížení aktivity faktoru IX

- Jednorázové významné snížení, které by mohlo vyvolat riziko krvácení, bez souvislosti s nedávnou infuzí externího přípravku faktoru IX nebo inhibitoru faktoru IX.
- Po sobě jdoucí snížení, pokud k nim dojde během prvních 120 dnů po infuzi.

Tabulka 3. Doporučený režim léčby perorálními kortikosteroidy

Plán (režim léčby perorálními kortikosteroidy)	Prednisolon/prednison (mg/den)
1. týden	~60 až 100 podle tělesné hmotnosti
2. týden	60*
3. týden	40
4. týden	30
5. týden	30
Udržovací dávka do návratu hodnot ALT/AST na výchozí hodnotu	20
Snižování dávky po dosažení výchozí hodnoty	Snižujte o 5 mg/den až do dosažení 10 mg/den, pak snižujte o 2,5 mg/týden až na 5 mg denně.

* Další snižování prednisolonu/prednisonu nemá být zahájeno, dokud hodnoty ALT a/nebo AST nepoklesnou při nejméně 2 po sobě jdoucích laboratorních odběrech nebo se nevrátí přibližně na výchozí hodnotu (před podáním) a případný pokles aktivity faktoru IX se neustálí.

Pokud po prvním týdnu léčby perorálními kortikosteroidy zvýšené hladiny aminotransferáz nebo pokles aktivity faktoru IX prokazatelně neodezní, zvažte použití kombinace intravenózního methylprednisolonu a perorálních kortikosteroidů. Dle potřeby je nutná konzultace s hepatologem (viz tabulka 4).

Tabulka 4. Doporučený kombinovaný léčebný režim intravenózními a perorálními kortikosteroidy

Plán (režim léčby kortikosteroidy)	Perorální prednisolon/prednison (mg/den)	Intravenózní methylprednisolon (mg/den)
1*. až 3. den	Neuplatňuje se (–)	1 000
4. až 7. den	20	–
2. týden	60	–
3. týden	60	–
4. týden	40	–
5. týden	30	–
6. týden	30	–
7. týden	20	–
8. týden	10	–
9. týden	5	–

*1. den eskalace léčby

Monitorování vývoje inhibitorů faktoru IX

Nejsou dostupné žádné klinické údaje u pacientů s detekovatelnými inhibitory faktoru IX léčených fidanakogenem elaparvovekem. Přípravek BEQVEZ není indikován pro použití u pacientů s anamnézou inhibitorů faktoru IX (viz bod 4.1).

Po podání přípravku BEQVEZ mají být pacienti monitorováni z hlediska vývoje inhibitorů faktoru IX pomocí náležitého klinického sledování a laboratorních testů. Pokud není krvácení pod kontrolou nebo klesá aktivita faktoru IX v plazmě, je třeba provést test, kterým se detekují inhibitory faktoru IX.

Riziko malignit v důsledku integrace vektoru do DNA somatických buněk

Protože existuje teoretické riziko maligní transformace vedoucí k nádorovému onemocnění v důsledku integrace AAV do DNA hostitelských buněk, je třeba zvážit pravidelné dlouhodobé sledování (viz dlouhodobé sledování).

Doporučuje se, aby byl pacientům s preexistujícími rizikovými faktory pro hepatocelulární karcinom (jako jsou např. jaterní fibróza, onemocnění hepatitidou C nebo B, nealkoholická jaterní steatóza) prováděn pravidelný screening ultrazvukovým vyšetřením jater a aby u nich bylo pravidelně jednou ročně monitorováno zvýšení alfa-fetoproteinu (AFP), a to po dobu alespoň 5 let po podání přípravku BEQVEZ (viz bod 4.3).

V případě výskytu malignity má ošetřující zdravotnický pracovník kontaktovat držitele rozhodnutí o registraci a získat pokyny k odběru vzorků pacienta pro vyšetření potenciální integrace vektoru a pro analýzu místa integrace

Opatření vztahující se k „shedding“ (vyučování) transgenní DNA

Pacienti mužského pohlaví mají být informováni o nutnosti antikoncepce u nich i u jejich partnerek ve fertilním věku. Přípravek BEQVEZ se nedoporučuje u žen ve fertilním věku (viz bod 4.6).

Přípravek BEQVEZ může být exkremty a sekremty pacienta přenesen na osoby jiné, než je léčený pacient (viz bod 5.2). K dočasnému vylučování vektoru intravenózně podaných přípravků genové terapie na bázi AAV dochází hlavně močí a do jisté míry slinami a hlenem.

Aby bylo minimalizováno riziko přenosu na jiné osoby, mají být pacienti poučeni o náležité hygieně rukou, pokud přijdou do přímého kontaktu se sekrety nebo exkrekty pacienta.

Tato opatření je nutno dodržovat po dobu 6 měsíců po infuzi s přípravkem BEQVEZ, zejména v případě blízkého kontaktu s těhotnými ženami nebo s osobami s imunodeficiencí.

Riziko tromboembolických příhod

U pacientů s hemofilií B s již existujícími rizikovými faktory pro tromboembolické příhody, jako jsou kardiovaskulární nebo kardiometabolické onemocnění, arterioskleróza, hypertenze a diabetes mellitus v anamnéze a pokročilý věk, může být potenciální riziko trombogenity po léčbě vyšší.

Pacienti mají být před a po podání fidanakogenu elaparvoveku vyšetřeni z hlediska rizikových faktorů trombózy a obecných kardiovaskulárních rizikových faktorů. Na základě dosažené aktivity faktoru IX mají být pacienti poučeni, jak postupovat podle jejich individuálního stavu. Pacienti mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud zpozorují známky nebo příznaky, které mohou naznačovat trombotickou příhodu.

Imunokompromitovaní pacienti

Do klinických studií s fidanakogenem elaparvovekem nebyli zařazeni žádní imunokompromitovaní pacienti včetně pacientů léčených imunosupresivou během 30 dnů před podáním infuze fidanakogenu elaparvoveku.

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u těchto pacientů nebyly stanoveny. Použití u imunokompromitovaných pacientů je založeno na posouzení zdravotnickým pracovníkem, přičemž je nutno vzít v úvahu celkový zdravotní stav pacienta a možnost použití kortikosteroidů po léčbě fidanakogenem elaparvovekem.

Použití koncentrátů faktoru IX nebo hemostatik po léčbě fidanakogenem elaparvovekem

Po podání fidanakogenu elaparvoveku:

- Koncentráty faktoru IX / hemostatika lze použít v perioperační péči a v případě invazivních výkonů, operací, úrazů nebo krvácení v souladu s aktuálními metodickými pokyny k léčbě hemofilie a podle aktuální aktivity faktoru IX u pacienta.
- Pokud je hladina aktivity faktoru IX u pacienta trvale ≤ 2 IU/dl a vyskytly se u něj opakované epizody spontánního krvácení, mají lékaři zvážit použití koncentrátů faktoru IX k minimalizaci těchto epizod, v souladu s aktuálními metodickými pokyny pro léčbu hemofilie. Cílové klouby mají být léčeny v souladu s příslušnými metodickými pokyny pro léčbu.

Při monitorování hemostatické aktivity pacienta si prosím přečtěte bod 4.4 věnující se laboratorním testům po infuzi přípravku BEQVEZ.

Opakovaná léčba a dopad na jiné terapie zprostředkované AAV

Dosud není známo, zda a za jakých podmínek lze terapii fidanakogenem elaparvovekem opakovat a do jaké míry by endogenní zkřížené reagující protilátky mohly interagovat s kapsidami vektorů AAV používanými v jiných genových terapiích, což by potenciálně mohlo ovlivnit jejich účinnost.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení tímto léčivým přípravkem nesmí darovat krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci. Tyto informace jsou uvedeny na kartě pacienta, která má být pacientovi poskytnuta po léčbě.

Dlouhodobé sledování

Očekává se, že pacienti budou zařazeni do registru, ve kterém budou pacienti s hemofilií následně sledováni po dobu 15 let po podání infuze, aby bylo možné lépe porozumět dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti této genové terapie.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek BEQVEZ se bude ředit roztoky obsahujícími sodík (viz bod 6.6), což je nutné vzít v úvahu při určení celkového množství sodíku ze všech zdrojů, které bude pacientovi podáno.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Hepatotoxické léčivé přípravky nebo látky

Zkušenosti s použitím fidanakogenu elaparoveku u pacientů léčených hepatotoxickými přípravky nebo užívajícími hepatotoxické látky jsou omezené. Při podávání potenciálně hepatotoxických léčivých látek, rostlinných doplňků a alkoholu pacientům léčeným fidanakogenem elaparovekem je nutná opatrnost, protože účinnost fidanakogenu elaparoveku může být snížena a po podání fidanakogenu elaparoveku se může zvýšit riziko závažných jaterních reakcí.

Před podáním fidanakogenu elaparoveku je nutné zkontrolovat stávající souběžně podávané léčivé přípravky a rozhodnout, zda má být jejich použití upraveno, aby se předešlo možným předpokládaným interakcím.

Po podání fidanakogenu elaparoveku se má sledovat souběžná medikace pacienta, zejména během prvního roku, a na základě stavu jater a rizika u pacienta se má vyhodnotit potřeba změnit souběžně podávané léčivé přípravky. Při zahájení podávání nových léčivých přípravků se doporučuje pečlivé monitorování hladiny ALT a aktivity faktoru IX (např. v prvním měsíci jednou týdně až jednou za 2 týdny) ke zhodnocení potenciálního vlivu na oba parametry.

Interakce s léčivými přípravky, které mohou snižovat nebo zvyšovat plazmatické koncentrace kortikosteroidů

Léčivé přípravky, které mohou snižovat nebo zvyšovat plazmatické koncentrace kortikosteroidů (např. léčivé přípravky, které jsou induktory nebo inhibitory cytochromu P450 3A4), mohou snižovat účinnost podávaných kortikosteroidů nebo zvyšovat jejich nežádoucí účinky (viz bod 4.4).

Očkování

Před infuzí fidanakogenu elaparoveku je třeba potvrdit, že u pacienta byla provedena všechna potřebná očkování. Může být nutné upravit očkovací schéma pacienta tak, aby byl přizpůsoben souběžné imunomodulační terapii. Během imunomodulační terapie nemají být pacientům podávány živé vakcíny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Nebyly provedeny žádné účelové studie fertility / embryofetální studie na zvířatech, kterými by se zjistilo, zda použití tohoto přípravku u žen ve fertilním věku a během těhotenství může být škodlivé pro novorozence (teoretické riziko integrace virového vektoru do fetálních buněk vertikálním přenosem). Navíc nejsou k dispozici žádné údaje pro specifická doporučení, jak dlouho mají ženy ve

fertilním věku používat antikoncepci. Proto se podávání přípravku BEQVEZ ženám ve fertilním věku nedoporučuje.

Antikoncepce pro muže po podání přípravku

Po dobu 6 měsíců po podání fidanakogenu elaparoveku musí léčení pacienti s reprodukčním potenciálem a jejich partnerky ve fertilním věku zabránit početí či odložit těhotenství používáním bariérové antikoncepce a vyhnout se kontaktu se spermatem. Muži léčení fidanakogenem elaparovekem nesmí darovat sperma, aby bylo minimalizováno riziko přenosu otcovskou zárodečnou linií (viz bod 4.4).

Těhotenství

Zkušenosti s používáním tohoto léčivého přípravku během těhotenství nejsou k dispozici. Reprodukční studie na zvířatech nebyly provedeny. Podávání fidanakogenu elaparoveku v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se fidanakogen elaparovek vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek BEQVEZ se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účincích fidanakogenu elaparoveku na ženskou ani mužskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Infuze fidanakogenu elaparoveku může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Z důvodu potenciálních nežádoucích účinků, jako jsou bolest hlavy a závrať, které se u pacientů vyskytly krátce po podání fidanakogenu elaparoveku, mají být pacienti poučeni, aby byli při řízení a obsluze strojů opatrní, dokud si nebudou jisti, že tento léčivý přípravek na ně nemá nepříznivý vliv (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem po podání byly zvýšené hladiny aminotransferáz (43,3 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost fidanakogenu elaparoveku byla hodnocena u 60 pacientů, kteří dostali doporučenou dávku (5×10^{11} vektorů genomu/ kg) ve 2 otevřených klinických studiích. Nežádoucí účinky zjištěné u fidanakogenu elaparoveku jsou uvedeny v tabulce 5.

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů klasifikace MedDRA a podle frekvence. Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5. Tabulkový seznam nežádoucích účinků fidanakogenu elaparověku

Třída orgánového systému klasifikace MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrať	Časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha**, nauzea	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny aminotransferáz*	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, astenie	Časté
Vyšetření	Zvýšený kreatinin v krvi, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi	Časté

* Zahrnuje termíny: zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST), zvýšené hladiny jaterních enzymů, abnormální jaterní funkce, abnormální funkční jaterní testy, zvýšené hladiny aminotransferáz.

** Zahrnuje bolest břicha a bolest epigastria.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Abnormality jaterních laboratorních testů

Čtyřicet tři ze 60 pacientů (71,7 %) mělo zvýšené hodnoty ALT a 44 ze 60 pacientů (73,3 %) mělo zvýšené hodnoty AST. Třicet sedm ze 60 pacientů (61,7 %) se zvýšenou hladinou ALT mělo také zvýšenou hladinu AST. Medián doby vzniku první elevace ALT byl 39 dní (rozmezí: 2 až 2 186 dní) a medián doby do vymizení první elevace ALT byl 13 dní (rozmezí: 4 až 1 373 dní). Všechny epizody zvýšení hladiny ALT (52/52) u všech účastníků (36/36), které začaly do 120 dnů po infuzi fidanakogenu elaparověku, odezněly. Třicet jedna účastníků mělo 58 epizod zvýšené hladiny ALT po 120. dni a 83 % epizod k době ukončení sběru dat odeznělo. Z těch, které se nevyřešily, zůstaly pouze u 3 pacientů > ULN.

Třicet jedna z 60 pacientů (51,7 %) dostávalo kortikosteroidy. Průměrná doba do zahájení podávání kortikosteroidů byla 46 dnů. Průměrné trvání léčby kortikosteroidy bylo 112 dnů (rozmezí: 41 až 276 dnů). U žádného z pacientů, kteří dostávali kortikosteroidy (n = 31), nedošlo ke zvýšení hladiny ALT nebo bilirubinu 3. nebo vyššího stupně, jak je ukázáno v tabulce 6 níže.

Tabulka 6. Počet (%) pacientů se zvýšením hladin ALT nebo bilirubinu a změnou stupně zvýšení mezi stavem před zahájením podávání kortikosteroidů a stavem po ukončení léčby kortikosteroidy

	n = 31* n (%)		
≥ 3. stupeň zvýšení ALT před léčbou kortikosteroidy[^]	0 (0 %)		
≥ 3. stupeň zvýšení ALT po ukončení léčby kortikosteroidy^{&}	0 (0 %)		
≥ 3. stupeň zvýšení bilirubinu před léčbou kortikosteroidy[^]	0 (0 %)		
≥ 3. stupeň zvýšení bilirubinu po ukončení léčby kortikosteroidy^{&}	0 (0 %)		
	Po ukončení léčby kortikosteroidy^{&}		
Před léčbou kortikosteroidy	Normální	1. stupeň	2. stupeň
Zvýšení ALT			
Normální	16 (51,6 %)	4 (12,9 %)	0
1. stupeň	8 (25,8 %)	2 (6,5 %)	0
2. stupeň	1 (3,2 %)	0	0
Zvýšení bilirubinu			
Normální	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)	0
1. stupeň	0	0	0

* Účastníci léčení kortikosteroidy.

[^] Poslední výsledky jaterních enzymů ALT a bilirubinu ALT před zahájením léčby kortikosteroidy.

[&] Maximální hodnoty jaterních enzymů ALT a bilirubinu ALT po ukončení léčby kortikosteroidy.

Stupně zvýšení ALT podle CTCAE: 1. stupeň: > ULN až 3,0 × ULN, pokud byla výchozí hodnota normální; 1,5 až 3,0 × výchozí hodnota, pokud byla výchozí hodnota abnormální. 2. stupeň: > 3,0 až 5,0 × ULN, pokud byla výchozí hodnota normální; > 3,0 až 5,0 × výchozí hodnota, pokud byla výchozí hodnota abnormální. 3. stupeň: > 5,0 až 20,0 × ULN, pokud byla výchozí hodnota normální; > 5,0 až 20,0 × výchozí hodnota, pokud byla výchozí hodnota abnormální. 4. stupeň: > 20,0 × ULN, pokud byla výchozí hodnota normální; > 20,0 × výchozí hodnota, pokud byla výchozí hodnota abnormální.

Stupně zvýšení bilirubinu podle CTCAE: 1. stupeň: > ULN až 1,5 × ULN, pokud byla výchozí hodnota normální; 1,0 až 1,5 × výchozí hodnota, pokud byla výchozí hodnota abnormální; 2. stupeň: > 1,5 až 3,0 × ULN, pokud byla výchozí hodnota normální; > 1,5 až 3,0 × výchozí hodnota, pokud byla výchozí hodnota abnormální. 3. stupeň: > 3,0 až 10,0 × ULN, pokud byla výchozí hodnota normální; > 3,0 až 10,0 × výchozí hodnota, pokud byla výchozí hodnota abnormální. 4. stupeň: > 10,0 × ULN, pokud byla výchozí hodnota normální; > 10,0 × výchozí hodnota, pokud byla výchozí hodnota abnormální.

Imunogenita

Podání fidanakogenu elaparovceku může vyvolat imunitu ve formě neutralizačních protilátek proti kapsidě vektoru, transgenu (faktoru IX virového původu) a jako buněčnou odpověď proti transdukovaným buňkám produkujícím faktor IX.

U žádného pacienta se během klinických studií s fidanakogenem elaparovcekem nevyvinuly inhibitory faktoru IX. V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinnosti fidanakogenu elaparovceku při použití u pacientů s inhibitory faktoru IX v anamnéze.

Setrvalý vzestup neutralizačních protilátek proti AAVRh74var byl pozorován po podání fidanakogenu elaparovceku u všech subjektů, které se účastnily klinických studií a byly u nich vyšetřeny neutralizační protilátky. V klinické studii fáze 3 byla průměrná hodnota titru neutralizačních protilátek proti AAVRh74var v 52. týdnu 28 531,10 a při vyšetření v 156. týdnu zůstala zpravidla zvýšená.

Pacienti léčení fidanakogenem elaparovcekem byli testováni z hlediska buněčné imunitní odpovědi na celkový soubor kapsid a celkový soubor faktoru IX pomocí testu IFN-γ ELISpot. Výsledky ELISpot

neprokázaly trend předpokládané odpovědi T-buněk (na základě pozitivního ELISpot) v závislosti na čase během 1 roku po podání infuze v klinických studiích fáze 3 ani fáze 1/2.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií týkající se předávkování fidanakogenem elaparvovekem. Doporučuje se pečlivé klinické sledování a monitorování laboratorních parametrů (včetně klinické biochemie a hematologie) kvůli systémové imunitní odpovědi (viz bod 4.4). V případě předávkování se doporučuje symptomatická a podpůrná léčba považovaná ošetřujícím lékařem za nezbytnou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Koagulační faktory, ATC kód: <dosud nepřidělen>

Mechanismus účinku

Fidanakogen elaparvovek je přípravek genové terapie určený k zavedení funkční kopie vysoce aktivní varianty Padua genu pro faktor IX (FIX-R338L) do transdukovaných buněk k vyřešení monogenní základní příčiny hemofilie B.

Fidanakogen elaparvovek je nereplikující se rekombinantní vektor AAV, který využívá kapsidu AAVRh74var k dopravení stabilního transgenu pro lidský faktor IX. Kapsida AAVRh74var může transdukovat hepatocyty, přirozené místo syntézy faktoru IX. Gen pro faktor IX přítomný ve fidanakogenu elaparvoveku je navržen tak, aby se nacházel převážně jako episomální DNA v transdukovaných buňkách, a exprese transgenu je řízena specifickým jaterním promotorem, který způsobuje tkáňově specifickou, kontinuální a setrvalou expresi proteinu faktoru IX.

Terapie fidanakogenem elaparvovekem má za následek měřitelnou aktivitu z vektoru odvozeného koagulačního faktoru IX.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost fidanakogenu elaparvoveku byla hodnocena v otevřené multicentrické studii fáze 3 (C0371002, n=45). Do studie byli zařazeni dospělí pacienti mužského pohlaví ve věku 18–62 let se středně těžkou až těžkou hemofilií B (aktivita faktoru IX $\leq 2\%$), kteří byli negativní na neutralizační protilátky (nAb) proti AAVRh74var a kteří dostali v infuzi jednorázovou intravenózní dávku fidanakogenu elaparvoveku 5×10^{11} vg/kg tělesné hmotnosti. Každý pacient bude po infuzi přípravku následně sledován po dobu celkem 6 let. Všichni pacienti dokončili účast v přípravné studii v trvání nejméně 6 měsíců k získání základních údajů o krvácení a infuzi, v níž pacienti dostávali profylaxi v rámci obvyklé péče. Tyto údaje sloužily jako kontrola pro srovnání s údaji o účinnosti po podání infuze s fidanakogenem elaparvovekem.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivní infekcí hepatitidy B nebo C, ALT/AST/ALP $> 2 \times$ ULN, bilirubinem $> 1,5 \times$ ULN, nestabilním onemocněním jater nebo žlučových cest a významnou jaterní fibrózou. Třicet tři ze 45 pacientů (73,3 %) byli běloši, 7 pacientů (15,6 %) byli Asijci, 1 pacient (2,2 %) byl černocho nebo Afroameričan a u 4 pacientů (8,9 %) nebyla etnicita hlášena.

Primární cílový ukazatel účinnosti byla anualizovaná míra krvácení (ABR; *annualised bleeding rate*) pro celková krvácení (léčená i neléčená) od 12. týdne do 15. měsíce oproti režimu profylaktické substituce faktoru IX v rámci obvyklé péče, porovnávající stav před infuzí s fidanakogenem elaparvovekem a po ní.

Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly ABR u léčených krvácení, anualizovanou míru infuzí (AIR; *annualised infusion rate*) s exogenním faktorem IX, a anualizovanou spotřebu FIX, to vše od 12. týdne do 15. měsíce. Aktivita z vektoru odvozeného faktoru IX se uvádí po dobu až 36 měsíců.

ABR a anualizované použití exogenního faktoru IX

ABR_{total} zjištěná v přípravném období před infuzí s vektorem za současného profylaktického režimu v rámci rutinní péče byla 4,50 (95% CI: 1,84; 7,16) a ABR_{total} od 12. týdne do 15. měsíce po infuzi fidanakogenu elaparvoveku byla 1,44 (95% CI: 0,57; 2,31). Fidanakogen elaparvovek měl v porovnání s profylaxí faktorem IX za následek statisticky významný pokles ABR_{total} (rozdíl v léčbě a 95% CI: -3,06 [-5,34; -0,78], oboustranná p-hodnota = 0,0084).

U šesti ze 45 pacientů (13,3 %) byla po infuzi fidanakogenu elaparvoveku znovu zahájena profylaxe faktorem IX (hlavní důvod: u 5 pacientů kvůli nízké FIX:C a u 1 pacienta kvůli frekvenci krvácení), přičemž doba do opětovného zahájení byla v rozmezí od 5,1 měsíce do 20,5 měsíce.

Výsledky účinnosti fidanakogenu elaparvoveku s ohledem na ABR_{total}, ABR_{treat}, ABR_{total} u specifických typů (spontánní, do kloubů, do cílového kloubu), AIR a anualizovanou spotřebu FIX jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7. Studie C0371002: anualizovaná míra krvácení, anualizované infuze s faktorem a anualizovaná spotřeba faktoru IX

	Profylaxe faktorem IX (n = 45)	BEQVEZ (n = 45)
ABR_{total}*		
Odhad založený na modelu (95% CI)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Rozdíl v léčbě (95% CI)		-3,06 (-5,34; -0,78)
p-hodnota pro rozdíl v léčbě		0,0084
Procentuální snížení (95% CI)		68,0 % (44,3 %; 81,7 %)
n (%) pacientů bez jakéhokoli krvácení	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{treat}		
Odhad založený na modelu (95% CI)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Rozdíl v léčbě (95% CI)		-2,61 (-4,27; -0,96)
p-hodnota pro rozdíl v léčbě		0,0020
Procentuální snížení (95% CI)		78,2 % (51,6 %; 90,1 %)
n (%) pacientů bez jakéhokoli krvácení	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{total} u spontánního krvácení		
Odhad založený na modelu (95% CI)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
p-hodnota pro rozdíl v léčbě		0,0191
Procentuální snížení (95% CI)		78,9 % (56,0 %; 89,9 %)
n (%) pacientů bez jakéhokoli krvácení	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{total} u krvácení do kloubů		
Odhad založený na modelu (95% CI)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
p-hodnota pro rozdíl v léčbě		0,0100

	Profylaxe faktorem IX (n = 45)	BEQVEZ (n = 45)
Procentuální snížení (95% CI)		77,2 % (57,4 %; 87,8 %)
n (%) pacientů bez jakéhokoli krvácení	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{total} u krvácení do cílového kloubu		
Odhad založený na modelu (95% CI)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
p-hodnota pro rozdíl v léčbě		0,0372
Procentuální snížení (95% CI)		84,8 % (68,8 %; 92,6 %)
n (%) pacientů bez jakéhokoli krvácení	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Průměr (SD)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Medián (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Procentuální snížení		92,3 %
n (%) pacientů bez jakékoli infuze	0	29 (64,4)
Anualizovaná spotřeba faktoru IX (IU/kg)		
Průměr (SD)	3 168,56 (1 635,545)	239,39 (539,617)
Medián (Q1, Q3)	2 350,07 (2 010,78; 4 353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Procentuální snížení		92,4 %

* Příhody krvácení, ke kterým došlo po obnovení profylaxe, byly zahrnuty do analýzy od 12. týdne do 15. měsíce.

Analyzované období bylo od 12. týdne do 15. měsíce po infuzi s přípravkem BEQVEZ. Žádný účastník neodstoupil ze studie před 15. měsícem.

Odhady ABR založené na modelu a oboustranná p-hodnota pro rozdíl v léčbě ze zobecněného lineárního modelu (GLM) opakovaných měření s negativní binomiální distribucí a funkcí link identity.

Procentuální snížení ABR z GLM opakovaných měření s negativní binomiální distribucí a funkcí log link.

ABR_{total} = anualizovaná míra krvácení ze všech krvácení (léčených i neléčených faktorem IX, vyjma krvácení při výkonech).

ABR_{total} = anualizovaná míra krvácení z léčených krvácení (léčených faktorem IX, vyjma krvácení při výkonech).

CI = interval spolehlivosti.

AIR = anualizovaná míra infuzí (z jakéhokoli důvodu, včetně perioperačních infuzí).

Aktivita faktoru IX

Od 12. týdne dále zůstaly hladiny faktoru IX stabilní. Aktivita faktoru IX v průběhu času podle testu je uvedena v tabulce 8.

Tabulka 8. Studie C0371002: aktivita faktoru IX v průběhu času podle testu

				Změna od výchozího stavu ^s		
Návštěva	n	Průměr (SD)	Medián (min., max.)	Průměr metodou nejmenších čtverců (SE) [^]	95% CI [^]	Jednostranná p-hodnota [^]
Jednofázový test (reagencie SynthASil)*						
12. týden	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
6. měsíc	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
15. měsíc	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
24. měsíc	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
36. měsíc	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001
Jednofázový test (reagencie Actin FSL)						
12. týden	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
6. měsíc	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
15. měsíc	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
24. měsíc	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
36. měsíc	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001
Chromogenní test						
12. týden	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
6. měsíc	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
15. měsíc	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001
24. měsíc	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
36. měsíc	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Žádné vzorky odebrané během 7 dnů (14 dnů, pokud byl použit přípravek s prodlouženým poločasem) substituční terapie exogenním FIX nebyly přípustné.

Pokud účastník odvolal souhlas, odstoupil předčasně ze studie nebo znovu zahájil profylaxi FIX, byla všechna stanovení při návštěvách po odvolání souhlasu / odstoupení / opětovném zahájení profylaxe imputována jako 1,9 % na základě závažnosti onemocnění ve výchozím stavu (0,9 % v případě těžké hemofilie, a 1,9 % v případě středně těžké hemofilie).

* Jednofázový test na bázi oxidu křemičitého

^s Výchozí FIX:C byla imputována na základě hlášeného stupně závažnosti onemocnění ve výchozím stavu. Pokud byl účastník v kategorii onemocnění těžká hemofilie (FIX:C < 1 %), byla výchozí FIX:C imputována jako 0,9 %. Pokud byl účastník v kategorii středně těžká hemofilie (FIX: 1 až ≤ 2 %), byla výchozí FIX:C imputována jako 1,9 %.

[^] Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců (LS), standardní chyba (SE), 95% CI a jednostranná p-hodnota pocházely z lineárního smíšeného modelu opakovaných měření (MMRM) s účastníkem jako náhodným efektem a návštěvou ve studii jako fixním efektem. Do modelu byly vloženy návštěvy ve studii s n ≥ 10.

Podíly účastníků studie C0371002, kteří dosáhli specifických prahových hodnot aktivity faktoru IX v průběhu času podle testu, jsou uvedeny v tabulce 9.

V 15. měsíci bylo 85 % (33 z 39) pacientů v mírném rozsahu nebo nad ním (aktivita FIX ≥ 5 %) na základě jednofázového testu SynthASil, 67 % na základě jednofázového testu Actin FSL a 71 % na základě chromogenního testu. Ve 24. měsíci bylo 82 % (32 z 39) pacientů v mírném rozsahu nebo nad ním (aktivita FIX ≥ 5 %) na základě jednofázového testu SynthASil, 71 % na základě jednofázového testu Actin FSL a 69 % na základě chromogenního testu.

Tabulka 9. Účastníci, kteří dosáhli kategorie aktivity faktoru IX ve studii C0371002 v průběhu času

Návštěva	Kategorie FIX:C	BEQVEZ (n = 45)		
		Jednofázový test (reagencie SynthASil)* n (%)	Jednofázový test (reagencie Actin FSL) n (%)	Chromogenní test n (%)
12. týden	Celkem	44	44	44
	0 – < 5 %	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5 – < 15 %	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15 – < 40 %	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40 – < 150 %	10 (22,7)	0	0
	≥ 150 %	0	0	0
6. měsíc	Celkem	39	41	40
	0 – < 5 %	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	5 – < 15 %	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	15 – < 40 %	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	40 – < 150 %	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	≥ 150 %	0	0	0
15. měsíc	Celkem	39	39	38
	0 – < 5 %	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	5 – < 15 %	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	15 – < 40 %	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	40 – < 150 %	9 (23,1)	2 (5,1)	3 (7,9)
	≥ 150 %	0	0	0
24. měsíc	Celkem	39	38	39
	0 – < 5 %	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5 – < 15 %	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15 – < 40 %	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40 – < 150 %	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	≥ 150 %	0	0	0
36. měsíc	Celkem	13	13	13
	0 – < 5 %	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	5 – < 15 %	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	15 – < 40 %	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	40 – < 150 %	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	≥ 150 %	0	0	0

Žádné vzorky odebrané během 7 dnů (14 dnů, pokud byl použit přípravek s prodlouženým poločasem) substituční terapie exogenním FIX nebyly přípustné.

Pokud účastník odvolal svůj souhlas, odstoupil předčasně ze studie nebo znovu zahájil profylaxi FIX, byla všechna stanovení při návštěvách po odvolání / odstoupení / opětovném zahájení profylaxe imputována jako 1,9 % na základě závažnosti onemocnění ve výchozím stavu (0,9 % v případě těžké hemofilie, a 1,9 % v případě středně těžké hemofilie).

* Jednofázový test na základě oxidu křemičitého

Dlouhodobý účinek

Ve studii C0371002 zůstala účinnost během 2. roku až 4. roku po infuzi fidanakogenu elaparvoveku stabilní (tabulka 10).

Tabulka 10. Souhrn ABR_{total}, AIR a anualizované spotřeby faktoru IX v průběhu času*

	2. rok (15. měsíc až 24. měsíc) (n = 44)	3. rok (24. měsíc až 36. měsíc) (n = 40)	4. rok (36. měsíc až 48. měsíc) (n = 15)	Celkové následné sledování[#] (n = 45)
ABR_{total}				
Počet (%) pacientů bez jakéhokoli krvácení	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Průměr (SD)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Medián (min., max.)	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				
Počet (%) pacientů bez jakýchkoli infuzí	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Průměr (SD)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Medián (min., max.)	0,00 (0,0; 92,4)	0,00 (0,0; 81,2)	0,00 (0,0; 18,3)	0,00 (0,0; 53,3)
Anualizovaná spotřeba FIX (IU/kg)				
Průměr (SD)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Medián (min., max.)	0,00 (0,0; 4 402,7)	0,00 (0,0; 2 752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2 304,8)
Počet účastníků se znovu zahájenou profylaxí FIX (n)	1	0	0	6 ^s

* Pacienti byli následně sledováni po různé dlouhou dobu po infuzi fidanakogenu elaparvoveku a v každém časovém období byly měřeny míra krvácení a míra infuzí anualizovány.

[#] Od 12. týdne do 30. srpna 2023.

^s U pěti (5) účastníků byla znovu zahájena profylaxe FIX mezi 5. měsícem a 15. měsícem.

Pokud byl u pacienta znovu zahájen režim profylaxe FIX, pak bylo časové období po opětovném zahájení režimu profylaxe vyloučeno z výpočtu cílového ukazatele ABR, ale bylo zahrnuto do výpočtu AIR.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem BEQVEZ u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě vrozeného deficitu faktoru IX (hemofilie B). Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hladiny vektorové DNA fidanakogenu elaparvoveku byly měřeny a kvantifikovány v krvi a různých eliminačních prostředích za použití kvantitativní polymerázové řetězové reakce (qPCR). Tento test je senzitivní a specifický pro vektorovou DNA fidanakogenu elaparvoveku, ale mohl by také detekovat fragmenty DNA.

Klinická farmakokinetika a vylučování vektoru

Vylučování vektoru po infuzi fidanakogenu elaparvoveku bylo v klinických studiích (C0371005/C0371003 a C0371002) hodnoceno u 60 pacientů v několika časových bodech. Vektorová

DNA byla vylučována v mononukleárních buňkách v periferní krvi (PBMC), ve slinách, v moči, ve spermatu a v séru/plazmě. Obecně byly vrcholové hladiny vektorové DNA zjišťovány během prvních dvou týdnů po infuzi. Nejvyšší maximální koncentrace vektorové DNA byly v porovnání s ostatními tekutými prostředím (sliny, moč, sperma) zjištěny v séru/plazmě. V plazmě (měřena pouze ve studii C0371002) byla zjištěna průměrná vrcholová koncentrace vektorové DNA $2,008 \times 10^9$ vg/ml. Průměrná vrcholová koncentrace vektorové DNA ve všech eliminačních prostředích byla $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Celková clearance vektorové DNA byla definována jako 3 po sobě jdoucí negativní výsledky (tj. pod limitem kvantifikace; BQL). Vektorová DNA byla úplně odstraněna ze séra, plazmy, slin a spermatu v průměru během 1–4 měsíců po infuzi a nejpomalejší bylo úplné odstranění z PBMC, v průměru během 12 měsíců. V moči byla v porovnání s plazmou maximální koncentrace vektorové DNA velmi nízká a klesala k úplnému odstranění v průměru během 4 týdnů po infuzi. Napříč studiemi byla maximální zjištěná doba do úplného odstranění vektorové DNA ve slinách, moči a spermatu 105 dnů, 87 dnů, resp. 154 dnů.

K další charakterizaci eliminovaných substancí byly u podskupiny 17 pacientů ve studii C0371002 před extrakcí DNA testovány vzorky slin, spermatu a moči za použití zpracování nukleázou (mikrokokální nukleázou, MNase). Zpracování nukleázou natráví volnou vektorovou DNA v oběhu, takže nemůže být kvantifikována, a zajistí, že látka kvantifikovaná po natrávení bude pouze enkapsulovaná virová DNA. Po zpracování nukleázou a následné extrakci DNA bylo metodou qPCR změřeno množství fidanakogenu elaparověku. Ve slinách byly průměrné koncentrace mezi podskupinami se zpracováním mikrokokální nukleázou (MNase) a bez zpracování mikrokokální nukleázou podobné až do 2. týdne, přičemž všichni účastníci měli koncentrace BQL do 9. týdne. Ve spermatu byly průměrné koncentrace přibližně o 33 % nižší v podskupině se zpracováním mikrokokovou nukleázou až do 3. týdne a byly BQL u všech účastníků do 11. týdne. V moči byly průměrné koncentrace přibližně o 30 % nižší v podskupině se zpracováním mikrokokální nukleázou (MNase) až do 72 hodin po infuzi a byly BQL u všech účastníků do 2. týdne.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

Ve studii obecné toxicity u makaků jávských trvající 90 dnů nebyly po jediné intravenózní dávce až do 5×10^{12} vg/kg (10násobku doporučené dávky pro člověka) zjištěny žádné nežádoucí nálezy. Ve studii biodistribuce u opic bylo za 30 a 92 dnů po léčbě odebráno 22 tkání. Nejvyšší hladiny vektorové DNA byly zjištěny v játrech, s hladinami přibližně 20krát vyššími než ve slezině, orgánu s druhými nejvyššími hladinami genomové DNA. Biodistribuce do varlat byla velmi nízká.

Genotoxicita

V 2leté studii integrace vektoru u makaků jávských s podáním 5×10^{12} vg/kg (10násobku doporučené dávky pro člověka) nebyly až do 2 let žádné známky, že by integrace vektorové DNA do DNA hostitelských buněk měla za následek změněné jaterní funkce či hepatocelulární hyperplazii a karcinom. Integrační profil byl pokládán za benigní, protože integrace byly obecně náhodné s nízkou frekvencí, která byla pod publikovanými odhady míry spontánních mutací pro játra, a vzhledem k absenci významné klonální expanze. Neklinické údaje vztahující se k bezpečnosti po více než 2 letech nebyly stanoveny.

Karcinogenita

Studie karcinogenity nebyly provedeny. Výsledky analýzy místa integrace provedené u makaků jávských a psů s hemofilií B ukázaly benigní profil a nebyl zjištěn žádný průkaz klonální expanze. U opic pitvaných v 92. dnu nebo ve 2 letech ani u myší v jednoleté studii nebyl zjištěn žádný průkaz hepatocelulární hyperplazie.

Reprodukční a vývojová toxicita

S fidanakogenem elaparvovekem nebyly provedeny žádné cílené studie reprodukční a vývojové toxicity včetně embryofetálních hodnocení a hodnocení fertility, protože většinu populace pacientů léčených fidanakogenem elaparvovekem tvořili muži. Možnost přenosu zárodečnou linií byla hodnocena u králíků samců; po 5 měsících po podání již nebyl vektor ve spermatu detekovatelný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339)

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339)

Chlorid sodný

Poloxamer 188

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené zmrazené injekční lahvičky

3 roky

Neotevřené rozmrazené injekční lahvičky

Zmrazené injekční lahvičky ve vnitřní krabici se budou při pokojové teplotě (až do 30 °C) rozmrazovat až 1 hodinu. Celková doba ponechání při pokojové teplotě od vyjmutí injekčních lahviček z mrazničky do počátku přípravy dávky nemá být delší než 3 hodiny.

Po rozmrazení nesmí být léčivý přípravek znovu zmrazen a může být uchováván v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C ve vnitřní krabici po dobu 24 hodin.

Naředěný infuzní roztok

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) s 0,25% lidským sérovým albuminem (HSA) byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku připraveného k použití po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 30 °C. Podání dávky fidanakogenu elaparvoveku pacientovi má být dokončeno do 24 hodin po přípravě dávky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě -90 °C až -60 °C a převázejte při teplotě -100 °C až -60 °C. Původní obaly vyjmuté z mrazničky (-90 °C až -60 °C) mohou být při přenosu mezi prostředními s ultranízkou teplotou ponechány při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu až 5 minut.

Uchovávejte v původním obalu ve svislé poloze, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Přípravek BEQVEZ se dodává ve 2ml injekční lahvičce z cyklického olefinového kopolymeru s elastomerovou zátkou a plastovým zacvakávacím víčkem. Jedna injekční lahvička obsahuje dostatečný objem k zajištění 1 ml extrahovatelného objemu.

Celkový počet injekčních lahviček v jednom konečném balení odpovídá požadavkům na dávku pro jednoho pacienta; závisí na tělesné hmotnosti a skutečné koncentraci a je uveden na obalu a LIS. Konečné balení se bude skládat z injekčních lahviček, které jsou vloženy do vnitřní krabičky umístěné ve vnější krabičce (balení pro konkrétního pacienta).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek BEQVEZ má být v rámci zdravotnického zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.

S přípravkem BEQVEZ je třeba zacházet asepticky za sterilních podmínek.

Při zacházení s přípravkem BEQVEZ nebo při jeho podávání se mají používat osobní ochranné prostředky (včetně rukavic, ochranných brýlí, laboratorního pláště a rukávů).

Rozmrazení

- Uchovávejte v původním obalu, aby se zabránilo expozici přímému slunečnímu světlu a ultrafialovému záření.
- Přípravek BEQVEZ uchovávejte v původním obalu ve svislé poloze.
- Vyjměte vnitřní krabičku z vnější krabičky.
- Injekční lahvičky s přípravkem BEQVEZ rozmrazujte ve vnitřní krabičce ve svislé poloze po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě (15 °C až 30 °C).
- Injekčními lahvičkami je možno opatrně kroužit, ale nesmějí se protřepávat ani obracet dnem vzhůru.
- Celková doba ponechání při pokojové teplotě od vyjmutí injekčních lahviček z mrazničky do počátku přípravy dávky nemá být delší než 3 hodiny.
- Injekční lahvičky před použitím vizuálně zkontrolujte, zda neobsahují částice a nemají změněnou barvu. Ujistěte se, že v roztoku nejsou viditelné krystalky ledu. Injekční lahvičky, které obsahují viditelné částice, nepoužívejte. Rozmrazený roztok v injekční lahvičce má být čirý až lehce opalizující, bezbarvý až nahnědlý.
- Injekční lahvičky znovu nezmrazujte.

Příprava před podáním

Tento léčivý přípravek se připravuje k intravenózní infuzi naředěním v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) s 0,25% lidským sérovým albuminem (HSA).

Příprava ředicího roztoku (injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) s 0,25% HSA)

- HSA používaný k přípravě tohoto léčivého přípravku musí být komerčně dostupný. Doporučuje se buď 20% (w/v), nebo 25% (w/v) HSA.
- Vypočtete objem HSA potřebný k dosažení výsledné koncentrace 0,25% (w/v) HSA ve 200 ml výsledného infuzního objemu.
- Vypočtete objem léčivého přípravku potřebný k léčbě konkrétního pacienta.
 - Informace o koncentraci vektorů genomu v jedné injekční lahvičce a o krocích k výpočtu dávky léčivého přípravku jsou uvedeny v příloženém LIS.
 - Poznámka: Koncentrace vektorů genomu uvedená v LIS je skutečná koncentrace v příslušné injekční lahvičce, která se má při výpočtech k přípravě dávky používat.
- Vypočtete objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) potřebný k dosažení výsledného infuzního objemu 200 ml po sloučení s léčivým přípravkem a HSA.
- Zkombinujte vypočtený objem HSA s vypočteným objemem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) ve vhodné infuzní nádobě.
- Ředící roztok opatrně smíchejte. Neprotřepávejte. Před přidáním přípravku BEQVEZ ponechte ředící roztok v infuzní nádobě při pokojové teplotě (15 °C až 30 °C) po dobu alespoň 10 minut.

Příprava infuzního roztoku

- Před podáním vizuálně zkontrolujte rozmrazený přípravek, zda neobsahuje částice. Injekční lahvičky, které obsahují viditelné částice, nepoužívejte.
- Jedna injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.
- Za použití aseptické techniky a sterilních podmínek natáhněte vypočtený objem přípravku BEQVEZ z injekčních lahviček.
- Zkombinujte natažený objem přípravku BEQVEZ s ředícím roztokem (0,9% chlorid sodný s 0,25% HSA) k dosažení celkového infuzního objemu 200 ml.
- Infuzní roztok opatrně smíchejte. Neprotřepávejte.
- Infuzní roztok má před podáním pacientovi dosáhnout teploty okolního prostředí.

Podání infuzního roztoku

- Intravenózní podání.
- Nepodávejte v rychlé intravenózní injekci ani jako bolus.
- Při podání lze použít in-line infuzní filtr 0,2 µm.
- Infuzní roztok se má podávat pacientovi po dobu přibližně 60 minut.
- V případě reakce na infuzi během podání má být zpomalena rychlost infuze nebo má být infuze zastavena (viz bod 4.4).

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

Je nutné zabránit náhodné expozici přípravku BEQVEZ. V případě expozice kůže musí být postižená oblast důkladně očištěna mýdlem a vodou podle místních předpisů. V případě expozice očí musí být postižená oblast důkladně vyplachována vodou po dobu alespoň 15 minut.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

Nepoužitý léčivý přípravek a jednorázové pomůcky, které se mohly dostat do kontaktu s přípravkem BEQVEZ (např. injekční lahvičky, všechny injekční pomůcky včetně jehel a veškerý nepoužitý přípravek), musí být zlikvidovány v souladu s místními předpisy pro farmaceutický odpad.

Všechn rozlitý přípravek BEQVEZ musí být setřen savým gázovým čtverečkem a místo rozlití se musí vydezinfikovat roztokem chlornanu sodného a poté otřít utěrkami navlhčenými alkoholem. Všechny čisticí prostředky musí být zabaleny do dvojitého obalu a zlikvidovány podle místních předpisů pro zacházení s farmaceutickým odpadem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1838/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. července 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku BEQVEZ na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu.

Edukační program je zaměřen na poskytování informací o bezpečném používání přípravku BEQVEZ a na informování o důležitých rizicích spojených s přípravkem BEQVEZ.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek BEQVEZ uveden na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, o kterých se předpokládá, že jej budou předepisovat, používat nebo dohlížet na podání přípravku BEQVEZ, přístup k následujícímu edukačnímu balíčku nebo jim byl edukační balíček poskytnut. Níže uvedené dokumenty budou přeloženy do místního jazyka, aby bylo zajištěno, že lékaři i pacienti budou rozumět navrhovaným mitigačním opatřením:

- Edukační materiál pro lékaře
- Informační balíček pro pacienty

Edukační materiál pro lékaře obsahuje následující:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručka pro zdravotnické pracovníky
- Příručka pro pacienta
- Karta pacienta

Příručka pro zdravotnické pracovníky:

- Pacienti mají být vybráni k léčbě přípravkem BEQVEZ na základě nepřítomnosti preexistujících protilátek proti AAVRh74var potvrzené validovaným testem a stavu jater zjištěného laboratorními výsledky a zobrazovacími metodami.
- Informace o významném identifikovaném riziku hepatotoxicity a významných potenciálních rizicích vývoje inhibitorů faktoru IX, tromboembolických příhod, riziku malignit v souvislosti s integrací vektoru do DNA somatických buněk, přenosu na třetí osoby (horizontálního přenosu) a přenosu zárodečnou linií a chybějící informace o dlouhodobé bezpečnosti a podrobné informace o tom, jak mohou být tato rizika minimalizována.
- Než bude rozhodnuto o léčbě, má zdravotnický pracovník probrat s pacientem rizika, přínosy a nejistoty týkající se přípravku BEQVEZ při informování o přípravku BEQVEZ jako o možnosti léčby, včetně následujících informací:
 - Neexistují prediktivní faktory pro identifikaci non-respondérů či slabých respondérů. Pacienti, u nichž nedojde k odpovědi, budou přesto vystaveni dlouhodobým rizikům.
 - Dlouhodobé účinky léčby nelze předpovědět.
 - Nebudou dostupné žádné plány k opětovnému podání léčivého přípravku pacientům, u nichž nedojde k odpovědi nebo odpověď ztratí.
 - Připomenutí pacientům, že je důležité být zařazen(a) do registru následného sledování dlouhodobých účinků.

- Použití přípravku BEQVEZ bude v některých případech vyžadovat souběžné podávání kortikosteroidů k léčbě poškození jater, které může tento léčivý přípravek způsobit. To vyžaduje náležité monitorování pacientů a pečlivé zvážení souběžného podávání jiných léčivých přípravků, rostlinných doplňků a/nebo alkoholu, aby bylo minimalizováno riziko hepatotoxicity a potenciálního snížení léčebného účinku přípravku BEQVEZ.
- Pacient má být po léčbě přípravkem BEQVEZ rutinně testován z hlediska vývoje inhibitorů faktoru IX.
- Pacient dostane od zdravotnického pracovníka příručku pro pacienta a kartu pacienta.

Informační balíček pro pacienty obsahuje následující:

- Příbalová informace
- Příručka pro pacienta
- Karta pacienta

Příručka pro pacienta:

- Důležitost úplného pochopení přínosů a rizik léčby přípravkem BEQVEZ, co je známo a co dosud není známo o dlouhodobých účincích souvisejících s bezpečností a účinností.
- Před rozhodnutím o zahájení léčby proto lékař s pacientem prodiskutuje následující skutečnosti:
 - Přípravek BEQVEZ bude v některých případech vyžadovat souběžnou léčbu kortikosteroidy k léčbě poškození jater, které tento léčivý přípravek může způsobit, a lékař zajistí, aby byli pacienti k dispozici pro pravidelné krevní testy k ověření odpovědi na přípravek BEQVEZ a ke zhodnocení stavu jater. Pacienti mají informovat zdravotnického pracovníka o aktuálním používání kortikosteroidů a jiných imunosupresiv. Pokud nebude pacient moci užívat kortikosteroidy, lékař může doporučit alternativní přípravky k léčbě problémů s játry.
 - Ne všichni pacienti mohou mít přínos z léčby přípravkem BEQVEZ, příčiny čehož nebyly zjištěny. Pacienti neodpovídající na léčbu budou přesto vystaveni dlouhodobým rizikům přípravku BEQVEZ.
 - Podrobné informace, jak lze rozpoznat významná potenciální rizika vývoje inhibitorů faktoru IX, tromboembolických příhod, rizika malignit v souvislosti s integrací vektoru do DNA tělních buněk, přenosu na třetí osoby (horizontálního přenosu) a přenosu zárodečnou linií a jak mohou být tato rizika minimalizována pravidelným monitorováním doporučeným lékařem.
 - Pacient má při jakýchkoli příznacích poukazujících na tromboembolickou příhodu okamžitě vyhledat lékařské vyšetření.
 - Mužští pacienti nebo jejich partnerky mají po dobu šesti měsíců po podání přípravku BEQVEZ používat bariérovou antikoncepci.
 - Přípravek BEQVEZ má komponentu virového vektoru a může být spojen se zvýšeným rizikem maligního nádoru. Pravidelné monitorování jater po dobu alespoň 5 let po léčbě přípravkem BEQVEZ je potřebné u pacientů s preexistujícími rizikovými faktory pro hepatocelulární karcinom.
 - Pacienti nesmí darovat krev ani sperma či orgány, tkáně a buňky k transplantaci.

- Pacienti mají mít stále u sebe kartu pacienta a mají ji při každé návštěvě u lékaře ukázat lékaři či zdravotní sestře.
- Důležitost účasti v registru pacientů pro dlouhodobé sledování po dobu 15 let.

Karta pacienta:

- Tato karta má informovat zdravotnické pracovníky, že pacient dostal přípravek BEQVEZ k léčbě hemofilie B.
- Pacient má vždy, když přijde na návštěvu k lékaři, ukázat kartu pacienta lékaři nebo zdravotní sestře.
- Pacient má při jakýchkoli příznacích poukazujících na tromboembolickou příhodu vyhledat lékařské vyšetření.
- Pacientovi mají být prováděny pravidelné krevní testy a vyšetření podle doporučení lékaře.
- Karta má upozornit zdravotnické pracovníky, že pacient může být léčen kortikosteroidy k minimalizaci rizika hepatotoxicity po podání přípravku BEQVEZ.
- Pacient nesmí darovat krev, sperma, orgány, tkáně a buňky k transplantaci.
- Pacienti mužského pohlaví musí zajistit používání bariérové metody antikoncepce po dobu 6 měsíců po podání přípravku BEQVEZ.
- **Povinnosti uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Aby byla lépe popsána dlouhodobá účinnost a bezpečnost přípravku BEQVEZ u dospělých s těžkou a středně těžkou hemofilií B (vrozeným deficitem faktoru IX) bez inhibitorů faktoru IX v anamnéze a bez detekovatelných protilátek proti variantě AAV sérotypu Rh74, má držitel rozhodnutí o registraci provést studii C0371007 založenou na registru podle odsouhlaseného protokolu a předložit její závěrečné výsledky.	31. prosinec 2045
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Aby bylo možné dále charakterizovat dlouhodobou účinnost a bezpečnost přípravku BEQVEZ u dospělých s těžkou a středně těžkou hemofilií B, má MAH předložit konečné výsledky studie C0371017, zahrnující pacienty léčené přípravkem BEQVEZ ve všech studiích sponzorovaných držitelem.	31. březen 2040

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Aby byla potvrzena účinnost a bezpečnost přípravku BEQVEZ u dospělých s těžkou a středně těžkou hemofilií B (vrozeným deficitem faktoru IX) bez inhibitorů faktoru IX v anamnéze a bez detekovatelných protilátek proti variantě AAV sérotypu Rh74, má držitel rozhodnutí o registraci předložit průběžné výsledky (údaje za 6 let) pilotní studie C0371002 u 45 subjektů, které dostaly dávku vypočtenou podle skutečné koncentrace v šarži, a nejméně 34měsíční údaje o subjektech, které dostaly dávky na základě nominálních koncentrací.	31. prosinec 2028
Aby byla potvrzena účinnost a bezpečnost přípravku BEQVEZ u dospělých s těžkou a středně těžkou hemofilií B (vrozeným deficitem faktoru IX) bez inhibitorů faktoru IX v anamnéze a bez detekovatelných protilátek proti variantě AAV sérotypu Rh74, má držitel rozhodnutí o registraci předložit závěrečné výsledky (údaje za 5 let) studie C0371003 s dlouhodobým následným sledováním u 14 subjektů, které dostaly 5×10^{11} vektorů genomu na kg (vg/kg) tělesné hmotnosti.	31. leden 2025

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorů genomu/ml koncentrát pro infuzní roztok
fidanakogen elaparvovek

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,79–1,21 × 10¹³ vektorů genomu fidanakogenu elaparvoveku
v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339), heptahydrát
hydrogenfosforečnanu sodného (E 339), chlorid sodný, poloxamer 188 a vodu pro injekci. Více viz
příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

Pro výpočet dávky pro pacienta viz skutečná koncentrace a informační list šarže.

Skutečná koncentrace vg/ml

Počet injekčních lahviček injekčních lahviček. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml aplikovatelného
objemu.

Balení pro konkrétního pacienta obsahující dostatečný počet injekčních lahviček k podání jednomu
pacientovi.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě -90 °C až -60 °C a převázejte při teplotě -100 °C až -60 °C.

Uchovávejte ve svislé poloze v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rozmrazení znovu nezmrazujte. Další informace o uchovávání jsou uvedeny v příbalové informaci.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.
Zlikvidujte v souladu s místními předpisy pro farmaceutický odpad.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1838/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorů genomu/ml koncentrát pro infuzní roztok
fidanakogen elaparovvek

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,79–1,21 × 10¹³ vektorů genomu fidanakogenu elaparovveku
v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339), heptahydrát
hydrogenfosforečnanu sodného (E 339), chlorid sodný, poloxamer 188 a vodu pro injekci. Více viz
příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

Pro výpočet dávky pro pacienta viz skutečná koncentrace a informační list šarže.

Skutečná koncentrace vg/ml

Počet injekčních lahviček injekčních lahviček. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml aplikovatelného
objemu.

Balení pro konkrétního pacienta obsahující dostatečný počet injekčních lahviček k podání jednomu
pacientovi.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě -90 °C až -60 °C a převázejte při teplotě -100 °C až -60 °C.

Uchovávejte ve svislé poloze v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rozmrazení znovu nezmrazujte. Další informace o uchovávání jsou uvedeny v příbalové informaci.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.
Zlikvidujte v souladu s místními předpisy pro farmaceutický odpad.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1838/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (KONCENTRÁT)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorů genomu/ml sterilní koncentrát
fidanakogen elaparovcek
i.v. po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INFORMAČNÍM LISTU ŠARŽE (LIS) PŘIKLÁDANÉM KE KAŽDÉ ZÁSILCE PRO JEDNOHO PACIENTA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorů genomu/ml koncentrát pro infuzní roztok
fidanakogen elaparovcek

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorů genomu fidanakogenit elaparovceku v 1 ml.

Skutečná koncentrace uvedená níže má být použita pro výpočet dávky pro pacienta.

3. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET JEDNOTEK, A DÁVKA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VÝPOČET DÁVKY PRO PACIENTA

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml extrahovatelného objemu.

Doporučená dávka přípravku BEQVEZ je jedna dávka 5×10^{11} vektorů genomu na kg (vg/kg) tělesné hmotnosti podaná v intravenózní infuzi po nařazení

Tělesná hmotnost pacienta (kg): _____ výška (m): _____ BMI (kg/m²): _____

Ke stanovení dávky pro pacienta jsou nutné tyto kroky ve výpočtu:

1. Výpočet tělesné hmotnosti pro stanovení dávky pro pacienta

Dávkování přípravku BEQVEZ vychází z indexu tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) pacienta v kg/m².

Úprava tělesné hmotnosti pacienta pro stanovení dávky pro pacienta podle BMI

BMI pacienta	Úprava tělesné hmotnosti pro stanovení dávky pro pacienta
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Tělesná hmotnost pro stanovení dávky = skutečná tělesná hmotnost
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Stanovte pomocí tohoto výpočtu: Tělesná hmotnost pro stanovení dávky (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{výška (m)}]^2$

Poznámka:

- Mezi výpočet výšky (m²) se NEMÁ zaokrouhlovat.
- Tělesná hmotnost pro stanovení dávky se má zaokrouhlit na 1 desetinné místo.

2. Výpočet objemu dávky pro pacienta v mililitrech (ml)

Tělesná hmotnost pro stanovení dávky pro pacienta v kg $\times$ dávka na kilogram (5×10^{11} vg/kg) = dávka ve vg, která se má podat

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

Dávka ve vg, která se má podat ÷ skutečná koncentrace (vg/ml) = objem dávky pro pacienta v ml

_____ vg ÷ _____ (vg/ml) = _____ ml

4. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

5. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Uložte si tento dokument a mějte jej k dispozici při přípravě přípravku BEQVEZ k podání.

6. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

7. POUŽITELNOST A DALŠÍ INFORMACE SPECIFICKÉ PRO ŠARŽI

INFORMACE O DODANÉ ŠARŽI

Následující šarže byla vyrobena a je obsažena v této zásilce:

Číslo šarže

Počet injekčních lahviček

Skutečná koncentrace (vektory genomu/ml)

Datum použitelnosti

8. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.
Zlikvidujte v souladu s místními předpisy pro farmaceutický odpad.

9. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

10. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

11. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1838/001

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektorů genomu/ml koncentrát pro infuzní roztok fidanakogen elaparvovek

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Lékař Vám předá kartu pacienta. Pečlivě si ji přečtěte a postupujte podle pokynů, které jsou v ní uvedeny.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek **BEQVEZ** a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek **BEQVEZ** podán
3. Jak se přípravek **BEQVEZ** podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek **BEQVEZ** uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek BEQVEZ a k čemu se používá

Přípravek BEQVEZ je přípravek genové terapie, který obsahuje léčivou látku fidanakogen elaparvovek. Přípravky genové terapie dodávají do těla gen, kterým se napravuje genetická vada.

Přípravek BEQVEZ se používá k léčbě těžké až středně těžké hemofilie B (vrozeného nedostatku faktoru IX) u dospělých, kteří nemají v současnosti ani neměli v minulosti inhibitory faktoru IX a kteří nemají protilátky proti virovému vektoru AAV (adenoasociovaného viru) sérotypu Rh74var.

Osoby s hemofilií B se rodí se změněnou formou genu potřebného k tvorbě faktoru IX, nezbytné bílkoviny potřebné ke srážení krve a zastavení případného krvácení. Osoby s hemofilií B mají nedostatečné hladiny faktoru IX a jsou náchylné k epizodám vnitřního nebo vnějšího krvácení.

Jak přípravek BEQVEZ působí

Léčivá látka v přípravku BEQVEZ, fidanakogen elaparvovek, dodává do těla funkční verzi genu pro faktor IX k nápravě genetické vady, která způsobuje problémy s krvácením. Gen je zabudován do viru, který byl pozměněn tak, aby se nemohl v těle šířit, ale dokázal dopravit kopii genu pro faktor IX do jaterních buněk. To umožní jaterním buňkám vytvářet bílkovinu faktoru IX a zvýšit hladinu funkčního faktoru IX v krvi. To napomáhá k tomu, aby se krev lépe srážela, a zabraňuje nebo omezuje epizody krvácení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek BEQVEZ podán

Přípravek BEQVEZ Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na fidanakogen elaparvovek nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);

- jestliže máte aktivní infekci, která je buď akutní (krátkodobá), nebo chronická (dlouhodobá) a není kontrolována léčivými přípravky (viz bod 2 Upozornění a opatření);
- jestliže máte pokročilou jaterní fibrózu (zjizvení a ztlustění tkáně jater) nebo pokročilou jaterní cirhózu (zjizvení v důsledku dlouhodobého poškození jater) (viz bod 2 Upozornění a opatření).

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného nebo pokud si nejste jistý(jistá), poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude přípravek BEQVEZ podán.

Upozornění a opatření

Lékař Vám před podáním přípravku BEQVEZ provede několik testů.

Krevní testy na protilátky

Lékař nejprve provede krevní test, aby zjistil, zda máte protilátky (bílkoviny) cílené proti typu viru použitého k výrobě tohoto přípravku. Tyto protilátky mohou bránit správnému působení přípravku.

Testy ke kontrole stavu jater

Faktor IX se tvoří v buňkách jater po léčbě přípravkem BEQVEZ. Máte-li nebo pokud jste měl(a) jakékoli problémy s játry, poraďte se se svým lékařem.

Tento léčivý přípravek může způsobit zvýšení určitých enzymů (bílkovin, které jsou v těle), které játra běžně vytváří, když jsou poškozená.

Aby se zjistilo, zda je tento léčivý přípravek pro Vás vhodný, lékař provede testy, aby Vám zkontroloval stav jater dříve, než zahájíte léčbu. To zahrnuje:

- krevní testy ke kontrole hladiny jaterních enzymů a bilirubinu (produkt rozpadu červených krvinek);
- testy ke kontrole fibrózy (zjizvení a ztlustění tkáně) v játrech.

Poraďte se se svým lékařem, jak můžete zlepšit stav jater a zachovat je, a požádejte ho o informace, jaký vliv na játra mohou mít další léčivé přípravky, které užíváte (viz bod 2 Další léčivé přípravky a přípravek BEQVEZ).

Po léčbě přípravkem BEQVEZ

Nežádoucí účinky spojené s infuzí

Nežádoucí účinky spojené s infuzí, včetně hypersenzitivních (alergických) reakcí, se mohou objevit během nebo krátce po podání infuze („kapačky“) přípravku BEQVEZ. Lékař Vás bude během infuze a po dobu nejméně 3 hodin po jejím podání sledovat.

Příznaky nežádoucích účinků spojených s infuzí mohou zahrnovat nízký krevní tlak, horečku, bušení srdce, pocit na zvracení, zvracení, zimnice nebo bolest hlavy. Pokud se u Vás tyto nebo jakékoli jiné příznaky vyskytnou během infuze nebo krátce po infuzi léčivého přípravku, sdělte to **okamžitě** lékaři.

V závislosti na příznacích může být infuze zpomalena nebo přerušena. Pokud je infuze přerušena, může být znovu zahájena pomalejší rychlostí, jakmile reakce na infuzi odezní. Lékař může také zvážit, zda máte dostat přípravky, které pomohou zvládnout reakci na infuzi.

Pravidelné krevní testy

Po léčbě přípravkem BEQVEZ bude lékař dále kontrolovat Váš zdravotní stav. Je důležité, abyste se s lékařem dohodl(a) na plánu těchto krevních testů, aby mohly být prováděny podle potřeby. Během prvního roku bude lékař opakovaně provádět testy jaterních enzymů a testy faktoru IX jednou nebo dvakrát týdně po dobu prvních 12 týdnů, jednou týdně od 13. do 18. týdne a ve 24., 32., 42.

a 52. týdnu. Poté od 2. roku do konce 3. roku bude provádět testy čtvrtletně, od 4. roku do konce 6. roku se doba prodlouží na dvakrát ročně a od 6. roku jednou ročně.

Jaterní enzymy

Přípravek BEQVEZ vyvolá odpověď imunitního systému (přirozené obranyschopnosti těla). To může vést ke zvýšené hladině určitých jaterních enzymů v krvi, nazývaných aminotransferázy. Lékař Vám bude pravidelně monitorovat hladinu jaterních enzymů, aby bylo zajištěno, že léčivý přípravek působí správně:

- Pokud u Vás dojde ke zvýšení jaterních enzymů, budou se krevní testy ke kontrole hladin jaterních enzymů provádět častěji, dokud se hladina enzymů nevrátí k normálním hodnotám.
- V případě potřeby lékař také může po konzultaci s odborníkem na onemocnění jater provést další testy k vyloučení jiných příčin zvýšení jaterních enzymů.
- **Další léčivé přípravky:** Možná budete po zahájení léčby muset 2 měsíce nebo déle užívat další léčivé přípravky (kortikosteroidy) k úpravě zvýšení hladin aminotransferáz nebo snížení aktivity faktoru IX zjištěné v laboratorních testech. Lékař může upravit dávku těchto léčivých přípravků podle výsledků krevních testů a podle odpovědi na léčbu.

Hladiny faktoru IX

Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat hladinu faktoru IX, aby zjistil, zda byla léčba přípravkem BEQVEZ úspěšná. Pokud u Vás dojde ke zvýšení jaterních enzymů nebo budete muset užívat další léčivé přípravky (např. kortikosteroidy), budou se krevní testy ke kontrole hladin faktoru IX provádět častěji, dokud se jaterní enzymy nevrátí k normálním hodnotám nebo dokud nepřestanete užívat další léčivé přípravky.

Neutralizační protilátky proti bílkovinám faktoru IX (inhibitorům faktoru IX)

Poté, co Vám bude podán přípravek BEQVEZ, existuje riziko, že tělo bude vytvářet neutralizační protilátky proti faktoru IX, které mohou zabránit správnému působení faktoru IX. Pokud nebude možné kontrolovat epizody krvácení, může lékař kontrolovat tyto protilátky v krvi.

Riziko zhoubného nádorového onemocnění potenciálně spojeného s přípravkem BEQVEZ

Léčba přípravkem BEQVEZ vloží novou DNA do jaterních buněk. Přestože o tom neexistuje žádný důkaz z klinických studií s přípravkem BEQVEZ, teoreticky se může tato DNA zabudovat do DNA jaterních buněk nebo do DNA jiných tělních buněk. To by mohlo přispět k riziku vzniku nádorového onemocnění, jako je např. nádorové onemocnění jater (hepatocelulární karcinom). Toto je třeba prodiskutovat s lékařem.

Po léčbě přípravkem BEQVEZ se předpokládá, že budete zařazen(a) do studie s následným sledováním, která pomůže zkoumat dlouhodobý účinek léčby po dobu 15 let, jak dobře léčba dále působí, a jaké jsou případné nežádoucí účinky, které mohou být spojeny s léčbou. V případě nádorového onemocnění Vám může lékař odebrat vzorek z nádoru (biopsie), aby zkontroloval, zda byl přípravek BEQVEZ vložen do buněčné DNA.

Pokud jste pacient(ka) s již přítomnými rizikovými faktory pro hepatocelulární karcinom (např. máte jaterní fibrózu nebo hepatitidu B, hepatitidu C nebo ztukovatění jater (nealkoholická jaterní steatóza), bude lékař pravidelně (např. každý rok) sledovat dlouhodobý stav jater po dobu nejméně 5 let po podání přípravku BEQVEZ a provádět následující testy:

- každoroční ultrazvukové vyšetření jater a
- každoroční krevní test ke kontrole zvýšení alfa-fetoproteinu.

Riziko abnormálních krevních sraženin

Faktor IX je bílkovina nezbytná k tvorbě stabilních sraženin v krvi. Po léčbě přípravkem BEQVEZ se má hladina proteinu faktoru IX zvyšovat. U některých pacientů se může na určitou dobu zvýšit na hodnoty vyšší, než je normální rozsah.

Neobvykle zvýšené hladiny faktoru IX mohou způsobit abnormální srážení krve, což zvyšuje riziko vzniku krevních sraženin, např. v plicích (plicní tromboembolizace) nebo v cévách dolní končetiny (žilní nebo tepenná trombóza). Můžete být vystaven(a) riziku abnormální srážlivosti krve, pokud máte již existující problémy se srdcem a cévami (např. onemocnění srdce (kardiovaskulární onemocnění), ztluštělé a ztuhlé tepny (arteriosklerózu), vysoký krevní tlak (hypertenzi) nebo pokud máte cukrovku nebo jste starší 50 let.

Okamžitě se poraďte se svým lékařem, pokud zaznamenáte známky abnormální srážlivosti, jako jsou náhlá bolest na hrudi, dušnost, náhlý nástup svalové slabosti, ztráta citlivosti a/nebo rovnováhy, snížená bdělost, potíže s mluvením nebo otok jedné nebo obou dolních končetin.

Pacienti s narušenou imunitou nebo pacienti s infekcí virem HIV či jinou infekcí

Pokud máte narušenou imunitu (když je imunitní systém oslabený, což vede ke snížené schopnosti bojovat proti infekcím) a podstupujete nebo budete podstupovat léčbu potlačující imunitní systém nebo máte infekci virem HIV či jinou novou nebo nedávnou infekci, lékař rozhodne, zda Vám může být přípravek BEQVEZ podán. Přípravek BEQVEZ se nesmí podávat pacientům s aktivními infekcemi, které jsou buď akutní (krátkodobé) nebo chronické (dlouhodobé) a nejsou léčené (viz bod 2 Přípravek BEQVEZ Vám nesmí být podán).

Použití jiných metod léčby hemofilie

Po podání přípravku BEQVEZ si promluvte s lékařem, zda nebo kdy máte ukončit jiné metody léčby hemofilie, a společně vytvořte léčebný plán, co se má dělat v případě operace, úrazu, krvácení nebo jiných výkonů, které by mohly potenciálně zvýšit riziko krvácení. Je velmi důležité, aby se pokračovalo ve Vašem sledování a abyste docházel(a) na návštěvy k lékaři, který tak bude moci rozhodnout, zda potřebujete další léčbu ke zvládnutí hemofilie. V případě opakovaných nebo nekontrolovaných krvácivých epizod okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Opakované podání genové léčby v budoucnu

Po podání přípravku BEQVEZ bude imunitní systém tvořit protilátky proti bílkovinám nacházejícím se na obalu vektoru adenoasociovaného viru (AAV) v přípravku BEQVEZ. Není dosud známo, zda a za jakých podmínek může být léčba přípravkem BEQVEZ opakována. Pokud je organismus vystaven tomuto léčivému přípravku podruhé, není známo, zda tyto protilátky virus rozpoznají a zabrání tomu, aby léčivý přípravek působil. Rovněž není dosud známo, zda a za jakých podmínek by mohlo být možné následné podání další léčby genem AAV.

Nemožnost darování krve či darování orgánů k transplantaci

Léčivá látka přípravku BEQVEZ může být přechodně vylučována krví, spermatem nebo močí či stolicí, což je proces nazývaný „shedding“ (viz také bod 2 Používání antikoncepce).

Aby bylo zajištěno, že lidé bez hemofilie B nebudou vystaveni DNA z přípravku BEQVEZ, nesmíte po léčbě přípravkem BEQVEZ darovat krev, sperma ani orgány, tkáně a buňky k transplantaci.

Děti a dospívající

Přípravek BEQVEZ se nemá používat u dětí a dospívajících mladších 18 let, protože nebyl dosud v této populaci zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek BEQVEZ

Informujte svého lékaře o všech lécích a/nebo rostlinných doplncích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, protože by mohly mít vliv na správné působení tohoto léčivého přípravku.

Některé léčivé přípravky, rostlinné doplňky a alkohol mají vliv na játra, což může ovlivňovat odpověď na tento léčivý přípravek a zvyšovat riziko poškození jater. Informujte lékaře o jiných lécích, které začnete užívat po zahájení léčby, protože některé mohou mít vliv na funkci jater.

Po podání přípravku BEQVEZ může být nutná léčba kortikosteroidy (viz bod 2 Upozornění a opatření). Protože kortikosteroidy mohou mít vliv na imunitní systém těla, očkování nemusí účinkovat správně. Je důležité, abyste podstoupil(a) očkování předtím, než Vám bude podán přípravek BEQVEZ. Lékař může upravit termíny očkování a může Vám doporučit, abyste se některými vakcínami nenechal(a) očkovat v době, kdy užíváte kortikosteroidy. Léčba kortikosteroidy může být také ovlivněna jinými léčivými přípravky. Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se svého lékaře.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude přípravek BEQVEZ podán.

- Přípravek BEQVEZ se nedoporučuje u žen, u kterých může dojít k otěhotnění nebo které jsou těhotné. Není známo, zda může být přípravek BEQVEZ u těchto pacientek bezpečně používán, protože jeho účinky na těhotenství a na nenarozené dítě nejsou známy.
- Přípravek BEQVEZ se nedoporučuje používat během těhotenství. Není známo, zda tento léčivý přípravek může poškodit nenarozené dítě, pokud je podán během těhotenství.
- Přípravek BEQVEZ se nemá používat v období kojení. Není známo, zda se tento léčivý přípravek vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/děti nelze vyloučit.

Používání antikoncepce

Pacienti mužského pohlaví musí používat bariérovou metodu antikoncepce po dobu 6 měsíců po léčbě přípravkem BEQVEZ a jejich partnerky nesmí během tohoto období přijít do kontaktu se spermatem. Po léčbě také nesmí darovat sperma.

Tím se má předejít teoretickému riziku, že se gen pro faktor IX z přípravku BEQVEZ podaného otci přenesou na dítě nebo na sexuálního partnera pacienta s neznámými následky. Poraďte se se svým lékařem, které antikoncepční metody jsou vhodné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Osoby, kterým byl podán přípravek BEQVEZ, zaznamenaly nežádoucí účinky, jako jsou přechodné bolesti hlavy a závrať, které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud zaznamenáte takové nežádoucí účinky, buďte opatrný(á), dokud si nebudete jistý(á), že neovlivňují nepříznivě Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Máte-li jakékoli otázky, promluvte si o tom s lékařem.

Přípravek BEQVEZ obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek BEQVEZ podává

Léčba Vám bude podána v nemocnici nebo v centru pro léčbu hemofilie lékařem, který má zkušenosti s léčbou poruch srážení krve.

Lékař vypočítá množství přípravku, které Vám bude podáno, podle Vaší tělesné hmotnosti (5×10^{11} vg/kg). Léčba přípravkem BEQVEZ spočívá v podání jednorázové infuze do žíly („kapačky“). Infuze bude podávána po dobu 1 hodiny. Infuze může být zpomalena, pokud se u Vás objeví příznaky nepříznivé reakce na infuzi (viz bod 2 Upozornění a opatření).

Další léčivé přípravky, které možná budete potřebovat

Lékař Vám může podat další lék (kortikosteroidy) k úpravě imunitní odpovědi organismu proti viru. Užívejte tento lék podle pokynů lékaře. Před infuzí Vám může být podána určitá léčba faktorem IX.

Ukončení léčby exogenním faktorem IX

Může trvat několik týdnů, než bude po podání infuze s přípravkem BEQVEZ dosaženo lepší kontroly krvácení.

Lékař Vám bude pravidelně monitorovat aktivitu faktoru IX v krvi, tj. v prvních 12 týdnech jednou nebo dvakrát týdně a poté v pravidelných intervalech, a rozhodne, zda a kdy Vám má být podána, snížena nebo zastavena léčba exogenním faktorem IX (viz bod 2 Upozornění a opatření).

Máte-li jakékoli otázky týkající se používání přípravku BEQVEZ, zeptejte se lékaře.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku BEQVEZ, než mělo být

Je nepravděpodobné, že by Vám mohlo být podáno příliš mnoho tohoto léčivého přípravku, protože dávka se podává v nemocnici. Pokud Vám přesto bylo podáno příliš mnoho přípravku BEQVEZ, může být nutné, aby Vám lékař provedl krevní testy a podle potřeby Vás léčil.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- Zvýšené hladiny aminotransferáz (jaterních enzymů) v krevních testech.

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- Bolest hlavy
- Bolest břicha
- Závrať
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Horečka (pyrexie)
- Slabost (astenie)
- Zvýšené hladiny kreatininu (produkt rozpadu svalů) zjištěné v krevních testech
- Zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy (ukazatel poškození tkáně) zjištěné v krevních testech

Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli jiné nežádoucí účinky, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek BEQVEZ uchovávat

Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky, kteří budou léčivý přípravek připravovat a podávat.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek BEQVEZ se musí uchovávat ve svislé poloze a v původním obalu, aby byl chráněn před světlem.

Uchovávejte při teplotě -90 °C až -60 °C a převázejte při teplotě -100 °C až -60 °C. Balení vyjmutá z mrazničky (-90 °C až -60 °C) mohou být při přenosu mezi prostředím s ultranízkou teplotou ponechána při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu do 5 minut.

Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Zmrazené injekční lahvičky ve vnitřní krabičce se budou při pokojové teplotě (až do 30 °C) rozmrazovat až 1 hodinu. Celková doba ponechání při pokojové teplotě od vyjmutí injekčních lahviček z mrazničky do počátku přípravy dávky nemá být delší než 3 hodiny.

Po rozmrazení nesmí být léčivý přípravek znovu zmrazen a může být uchováván v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C ve vnitřní krabičce po dobu 24 hodin. Doba použitelnosti po naředění je 24 hodin.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek BEQVEZ obsahuje

- Léčivá látka je fidanakogen elaparovce. Jedna 1ml injekční lahvička obsahuje přibližně koncentraci $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektorů genomu/ml.
- Dalšími složkami jsou monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339), heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339), chlorid sodný, poloxamer 188 a voda pro injekci (viz bod 2 Přípravek BEQVEZ obsahuje sodík).

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.

Jak přípravek BEQVEZ vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek BEQVEZ je koncentrát pro přípravu infuzního roztoku (sterilní koncentrát).

Přípravek BEQVEZ se dodává v plastové 2ml injekční lahvičce s 1 ml extrahovatelného objemu.

Po rozmrazení je přípravek BEQVEZ čirý až lehce opalizující, bezbarvý až nahnědlý roztok.

Přípravek BEQVEZ se dodává v krabičce obsahující injekční lahvičky v počtu potřebném pro jednu dávku pro jednoho pacienta.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité: Před použitím si prosím přečtěte Souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek BEQVEZ musí být v rámci zdravotnických zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.

S přípravkem BEQVEZ je třeba zacházet asepticky za sterilních podmínek.

Při zacházení s přípravkem BEQVEZ nebo při jeho podávání se mají používat osobní ochranné prostředky (včetně rukavic, ochranných brýlí, laboratorního pláště a rukávů).

Rozmrazení

- Uchovávejte v původním obalu, aby se zabránilo expozici přímému slunečnímu světlu a ultrafialovému záření.
- Přípravek BEQVEZ uchovávejte v původním obalu ve svislé poloze.
- Vyjměte vnitřní krabičku z vnější krabičky.
- Injekční lahvičky s přípravkem BEQVEZ rozmrazujte ve vnitřní krabičce ve svislé poloze po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě (15 °C až 30 °C).
- Injekčními lahvičkami je možno opatrně kroužit, ale nesmějí se protřepávat ani obracet dnem vzhůru.
- Celková doba ponechání při pokojové teplotě od vyjmutí injekčních lahviček z mrazničky do počátku přípravy dávky nemá být delší než 3 hodiny.
- Injekční lahvičky před použitím vizuálně zkontrolujte, zda neobsahují částice a nemají změněnou barvu. Ujistěte se, že v roztoku nejsou viditelné krystalky ledu. Injekční lahvičky,

kteře obsahují viditelné částice, nepoužívejte. Rozmrazený roztok v injekční lahvičce má být čirý až lehce opalizující, bezbarvý až nahnědlý.

- Injekční lahvičky znovu nezmrazujte.

Příprava před podáním

Tento léčivý přípravek se připravuje k intravenózní infuzi naředěním v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) s 0,25% lidským sérovým albuminem (HSA).

Příprava ředícího roztoku (injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) s 0,25% HSA)

- HSA používaný k přípravě tohoto léčivého přípravku musí být komerčně dostupný. Doporučuje se buď 20% (w/v), nebo 25% (w/v) HSA.
- Vypočítejte objem HSA potřebný k dosažení výsledné koncentrace 0,25% (w/v) HSA ve 200 ml výsledného infuzního objemu.
- Vypočítejte objem léčivého přípravku potřebný k léčbě konkrétního pacienta.
 - Informace o koncentraci vektorů genomu v jedné injekční lahvičce a o krocích k výpočtu léčivého přípravku jsou uvedeny v příloženém informačním listu šarže (LIS).
 - Poznámka: Koncentrace vektorů genomu uvedená v LIS je skutečná koncentrace v příslušné injekční lahvičce, která se má při výpočtech k přípravě dávky používat.
- Vypočítejte objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) potřebný k dosažení výsledného infuzního objemu 200 ml po sloučení s léčivým přípravkem a HSA.
- Zkombinujte vypočtený objem HSA s vypočteným objemem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) ve vhodné infuzní nádobě.
- Ředící roztok opatrně smíchejte. Neprotřepávejte. Před přidáním přípravku BEQVEZ ponechte ředící roztok v infuzní nádobě při pokojové teplotě (15 °C až 30 °C) po dobu alespoň 10 minut.

Příprava infuzního roztoku

- Před podáním vizuálně zkontrolujte rozmrazený přípravek, zda neobsahuje částice. Injekční lahvičky, které obsahují viditelné částice, nepoužívejte.
- Jedna injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.
- Za použití aseptické techniky a sterilních podmínek natáhněte vypočtený objem přípravku BEQVEZ z injekčních lahviček.
- Zkombinujte natažený objem přípravku BEQVEZ s ředícím roztokem (0,9% chlorid sodný s 0,25% HSA) k dosažení celkového infuzního objemu 200 ml.
- Infuzní roztok opatrně smíchejte. Neprotřepávejte.
- Infuzní roztok má před podáním pacientovi dosáhnout teploty okolního prostředí.

Podání infuzního roztoku

- Intravenózní podání.
- Nepodávejte v rychlé intravenózní injekci ani jako bolus.

- Při podání lze použít in-line infuzní filtr 0,2 µm.
- Infuzní roztok se má podávat pacientovi po dobu přibližně 60 minut.
- V případě reakce na infuzi během podání má být rychlost infuze snížena nebo má být infuze zastavena (viz bod 4.4).

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

Je nutné zabránit náhodné expozici přípravku BEQVEZ. V případě expozice kůže musí být postižená oblast důkladně očištěna mýdlem a vodou podle místních předpisů. V případě expozice očí musí být postižená oblast důkladně vyplachována vodou po dobu alespoň 15 minut.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

Nepoužitý léčivý přípravek a jednorázové pomůcky, které se mohly dostat do kontaktu s přípravkem BEQVEZ (např. injekční lahvičky, všechny injekční pomůcky včetně jehel a veškerý nepoužitý přípravek), musí být zlikvidovány v souladu s místními předpisy pro farmaceutický odpad.

Všechn rozlitý přípravek BEQVEZ musí být setřen savým gázovým čtverečkem a místo rozlití se musí vydezinfikovat roztokem chlornanu sodného a poté otřít utěrkami navlhčenými alkoholem. Všechny čisticí prostředky musí být zabaleny do dvojitého obalu a zlikvidovány podle místních předpisů pro zacházení s farmaceutickým odpadem.

Přípravek již není registrován