

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

BEQVEZ 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ vektorových genómov/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Fidanakogén-elaparvovek je liek na génovú terapiu, ktorý sa skladá z rekombinantnej vírusovej kapsidy (AAVRh74var) odvodennej od baliaceho genómu prirodzene sa vyskytujúceho adeno-asociovaného vírusu sérotyp Rh74 (AAVRh74var), ktorá obsahuje ľudský koagulačný faktor IX (FIX) transgénovo modifikovaný na variant faktora IX s vysokou aktivitou (Padua) známy ako FIX-R338L.

Fidanakogén-elaparvovek je produkovaný v ľudských embryonálnych bunkách obličiek rekombinantnou DNA technológiou.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každý ml fidanakogén-elaparvoveku obsahuje 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ vektorových genómov (vg).

Každá injekčná liekovka obsahuje extrahovateľný objem 1 ml.

Kvantitatívne informácie o aktuálnej koncentrácii a výpočte dávky pre pacienta sú uvedené v informačnom liste o šarži (*Lot Information Sheet*, LIS), ktorý je priložený k lieku.

Celkový počet injekčných liekoviek v každom balení zodpovedá požadovanej dávke pre jednotlivého pacienta v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta a aktuálnej koncentrácie (pozri časti 4.2 a 6.5).

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 4,55 mg sodíka v injekčnej liekovke.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Priehľadný až mierne opalescenčný bezfarebný až svetlohnedý roztok s pH 6,8 – 7,8 a osmolaritou približne 348 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BEQVEZ je indikovaný na liečbu závažnej a stredne závažnej hemofílie B (vrodený nedostatok faktora IX) u dospelých pacientov bez inhibítorov faktora IX v anamnéze a bez detekovateľných protilátok proti variantu AAV sérotyp Rh74.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí podávať v kvalifikovaných liečebných centrách lekárom so skúsenosťami s liečbou hemofilie. Odporúča sa, aby sa tento liek podával v prostredí s dostupnosťou personálu a vybavenia na liečbu možných reakcií súvisiacich s infúziou (pozri časť 4.4).

Pred infúziou fidanakogén-elaparvoveku sa má podať profylaktická dávka náhrady faktora IX (pozri časť 4.4).

Výber pacientov

Vhodnosť na liečbu sa má potvrdiť do 8 týždňov pred infúziou podľa nasledovných výsledkov testov:

- negativita ohľadom už existujúcich protilátok proti AAVRh74var sa má potvrdiť *in vitro* diagnostickou pomôckou (IVD) s označením CE a zodpovedajúcim zamýšľaným účelom. Ak IVD s označením CE nie je k dispozícii, má byť použitý iný validovaný test.
- neprítomnosť klinicky významného ochorenia pečene (pozri časti 4.3 a 4.4),
- negativita ohľadom inhibítorov faktora IX v anamnéze a test $< 0,6$ Bethesda jednotiek (*Bethesda Units*; BU),
- neprítomnosť aktívnych infekcií, buď akútnych (napr. akútne respiračné infekcie alebo akútna hepatitída) alebo nekontrolovaných chronických (napr. aktívna chronická hepatitída B, hepatitída C alebo infekcia vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti [HIV]) (pozri časť 4.3).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka BEQVEZU je jednorazová dávka 5×10^{11} vektorových genómov na kg (vg/kg) telesnej hmotnosti.

Na stanovenie dávky pre pacienta sú potrebné nasledovné kroky výpočtu:

Výpočet hmotnosti na stanovenie dávky pre pacienta

Dávka BEQVEZU je založená na indexe telesnej hmotnosti pacienta (*body mass index*; BMI) v kg/m^2 .

Tabuľka 1. Úprava hmotnosti pacienta na výpočet dávky podľa BMI

BMI pacienta	Úprava hmotnosti pacienta (kg) na výpočet dávky
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Hmotnosť na výpočet dávky = aktuálna telesná hmotnosť
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Stanovte podľa nasledovného výpočtu: Hmotnosť na výpočet dávky (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{výška (m)}]^2$

Poznámka:

- Priebežný výpočet s výškou (m^2) sa NESMIE zaokrúhľovať.
- Hmotnosť na výpočet dávky sa má zaokrúhliť na 1 desatinné miesto.

Výpočet objemu dávky pre pacienta v mililitroch (ml)

Hmotnosť na výpočet dávky pre pacienta v kilogramoch (kg) $\times$ cieľová dávka na kilogram (5×10^{11} vg/kg) = dávka vo vg, ktorá sa má podať

Dávka vo vg, ktorá sa má podať $\div$ aktuálna koncentrácia (vg/ml)* = objem dávky pre pacienta v ml

*Informáciu o aktuálnej koncentrácii vo vg na injekčnú liekovku nájdete v priloženom LIS.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť fidanakogén-elaparvoveku u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene neboli skúmané. Fidanakogén-elaparvovek je kontraindikovaný u pacientov s pokročilou hepatálnou fibrózou alebo pokročilou cirhózou pečene (pozri časť 4.3) a neodporúča sa u pacientov s inými významnými hepatobiliárnymi poruchami (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorí sú HCV pozitívni/HBV pozitívni/HIV pozitívni

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov, ktorí sú pozitívni na vírus hepatitídy C (HCV), vírus hepatitídy B (HBV) a/alebo vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). K dispozícii sú obmedzené údaje u pacientov s kontrolovanými infekciami HIV a s anamnézou aktívnej infekcie HCV a HBV (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Bezpečnosť a účinnosť BEQVEZU u pacientov s klinicky relevantnou poruchou funkcie obličiek (kreatinín > 2,0 mg/dl) neboli skúmané.

Starší ľudia

Bezpečnosť a účinnosť fidanakogén-elaparvoveku u pacientov vo veku ≥ 63 rokov neboli stanovené. Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fidanakogén-elaparvoveku u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie po riedení.

BEQVEZ sa podáva ako jednorazová dávka intravenózne infúzie počas približne 60 minút v príslušnom infúznom objeme (pozri časť 6.6).

Infúziu nepodávajte ako intravenóznú injekciu alebo bolus. V prípade reakcie na infúziu počas podávania sa má rýchlosť infúzie spomaliť alebo zastaviť, aby sa zabezpečila znášanlivosť pacienta. Ak sa infúzia zastaví, môže sa znova začať s pomalšou rýchlosťou, keď sa reakcia na infúziu vyrieši (pozri časť 4.4).

Pred podaním sa musí potvrdiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje so špecifickými informáciami o pacientovi (t. j. číslo šarže) na injekčných liekovkách, vnútorných škatuliach, vonkajších škatuliach a v sprievodnej dokumentácii. Celkový počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú podať, sa tiež musí potvrdiť podľa informácií špecifických pre pacienta v informačnom liste o šarži (LIS).

Podrobné pokyny na prípravu, riedenie lieku pred podaním, podanie, opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku a likvidácie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne infekcie, buď akútne alebo nekontrolované chronické (pozri časť 4.4).

Pokročilá hepatálna fibróza alebo pokročilá cirhóza pečene (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Už existujúce protilátky proti AAVRh74var

Tvorba protilátok proti AAVRh74var môže nastať po vystavení vírusu veľmi podobnému modifikovanému vírusu. Pred podaním sa musí preukázať neprítomnosť protilátok proti AAVRh74var pomocou vhodného validovaného testu (pozri časti 4.1 a 4.2). Odporúča sa, aby pacienti dostali dávku čo najskôr (napr. do 8 týždňov) po testovaní potvrdzujúcim neprítomnosť protilátok proti AAVRh74var.

Hodnotenie stavu hepatobiliárneho systému pred liečbou

Hodnotenie stavu hepatobiliárneho systému pred liečbou má potvrdiť neprítomnosť klinicky významného hepatobiliárneho ochorenia, ako definuje ktorékoľvek z nasledovného:

- hladiny alaníntransaminázy (ALT), aspartáttransaminázy (AST) alebo alkalické fosfatázy (ALP) $> 2 \times$ horný limit normálu (*Upper Limit of Normal*; ULN), berúc do úvahy, že sa môžu vyžadovať aspoň dve merania na interpretáciu variability v čase (najneskôr do 4 týždňov),
- bilirubín $> 1,5 \times$ ULN (najneskôr do 4 týždňov),
- aktuálna koagulopatia súvisiaca s pečeňou, hypoalbuminémia, pretrvávajúca žltacka, cirhóza, aktívna vírusová hepatitída,
- anamnéza portálnej hypertenzie, splenomegálie alebo pečenej encefalopatie,
- negatívne hodnotenie fibrózy (najviac 3 mesiace pred infúziou).

V prípade abnormálnych výsledkov rádiologického vyšetrenia pečene a/alebo trvalého zvýšenia pečenej enzýmov sa odporúča zvážiť konzultáciu s hepatológom na posúdenie vhodnosti podania BEQVEZU.

Pacienti s aktívnymi infekciami, buď akútnymi alebo nekontrolovanými chronickými

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s podávaním fidanakogén-elaparvoveku u pacientov s akútnymi infekciami (ako napr. akútne respiračné infekcie alebo akútna hepatitída) alebo nekontrolovanými chronickými infekciami (ako napr. aktívna chronická hepatitída B). Je možné, že takéto akútne alebo nekontrolované infekcie môžu ovplyvniť odpoveď na fidanakogén-elaparvovek a znížiť jeho účinnosť a/alebo spôsobiť nežiaduce reakcie. U pacientov s takýmito infekciami je liečba fidanakogén-elaparvovekom kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Ak sú prítomné príznaky alebo prejavy akútnej alebo nekontrolovanej chronickej aktívnej infekcie, liečba fidanakogén-elaparvovekom musí byť odložená, kým sa infekcia nevyrieši alebo nebude kontrolovaná.

U pacientov s kontrolovanou infekciou HIV liečených fidanakogén-elaparvovekom sú k dispozícii obmedzené klinické údaje.

Reakcie súvisiace s infúziou

Je možný výskyt reakcií súvisiacich s infúziou, vrátane hypersenzitívnych reakcií a anafylaxie, počas infúzie fidanakogén-elaparvoveku alebo tesne po nej. Pacienti majú byť ohľadom reakcií súvisiacich s infúziou pozorne sledovaní počas celej doby podávania infúzie a najmenej 3 hodiny po ukončení

infúzie. Odporúčaná rýchlosť podávania infúzie sa má dôsledne dodržiavať, aby sa zabezpečila znášanlivosť pacienta. Podozrenie na reakciu súvisiacu s infúziou vyžaduje spomalenie alebo okamžité zastavenie infúzie (pozri časť 4.2). Na základe klinického posúdenia sa má liečba reakcií súvisiacich s infúziou vykonať podľa usmernení na liečbu alergických reakcií vrátane vysadenia a/alebo podania vhodnej liečby.

Na minimalizáciu rizika akútnych hypersenzitívnych reakcií majú byť pacienti dôkladne sledovaní na klinické príznaky a prejavy reakcií na infúziu a akútne alebo oneskorené hypersenzitívne reakcie. Pacienti majú byť informovaní o včasných príznakoch a prejavoch hypersenzitívnych reakcií a majú byť poučení, aby kontaktovali svojho lekára a/alebo okamžite vyhľadali urgentnú starostlivosť, ak sa u nich vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou.

Ukončenie používania koncentrátov faktora IX

Po podaní infúzie fidanakogén-elaparvoveku majú pacienti ukončiť používanie profylaxie, keď sa endogénne hladiny FIX:C považujú za dostatočné na zabránenie spontánneho krvácania.

Monitorovanie aktivity faktora IX a funkcie pečene

Po podaní fidanakogén-elaparvoveku sa môže u pacientov rozvinúť prechodné a asymptomatické zvýšenie hladín transamináz (pozri časť 4.8). Aj keď stanovenie presnej etiológie zvýšenia ešte nebolo stanovené, predpokladá sa, že imunitou sprostredkované zvýšenia v testoch funkcie pečene sú výsledkom odpovede vyvolanej AAV kapsidou s následnou lýzou hepatocytov a zápalom.

Hladiny ALT/AST a úrovne aktivity faktora IX majú byť po podaní fidanakogén-elaparvoveku sledované (pozri tabuľku 2). Odporúča sa sledovanie kreatinfosfokinázy (CPK), aby sa vyhodnotili alternatívne príčiny zvýšenia ALT (vrátane potenciálne hepatotoxických liekov alebo látok, konzumácie alkoholu alebo náročného cvičenia). Ako odpoveď na zvýšené hladiny aminotransferáz na kontrolu hepatálnych reakcií a prevenciu alebo zmiernenie možného zníženia transgénovej expresie sa má nasadiť liečba kortikosteroidmi (pozri tabuľku 3 a tabuľku 4).

Počas prvých šiestich mesiacov po podaní BEQVEZU je účelom sledovania funkcie pečene a faktora IX detekcia zvýšenia hladín transamináz, čo môže naznačovať alebo sprevádzať zníženie aktivity faktora IX a poukazovať na potrebu začatia liečby kortikosteroidmi. Po prvých 6 mesiacoch po podaní BEQVEZU je účelom sledovania funkcie pečene a faktora IX zhodnotiť stav pečene a riziko krvácania.

Tabuľka 2. Odporúčané sledovanie funkcie pečene (ALT a AST)* a aktivity faktora IX*

Časový rámec	Frekvencia sledovania ^a
1. až 12. týždeň	Jedenkrát alebo dvakrát týždenne
13. až 18. týždeň	Týždenne
19. až 52. týždeň (koniec 1. roka)	V 24., 32., 42. a 52. týždni
2. rok až koniec 3. roka ^b	Štvrťročne
4. rok až koniec 6. roka	Dvakrát ročne
Po 6. roku	Ročne

* Odporúča sa, kde je to možné, aby sa na monitorovanie v čase používalo rovnaké laboratórium, najmä v období rozhodovania o liečbe kortikosteroidmi, aby sa minimalizoval vplyv variability medzi laboratóriami.

^a Počas vysadzovania kortikosteroidov sa odporúča týždenné sledovanie ako aj sledovanie podľa potreby. Môže byť tiež indikovaná úprava frekvencie sledovania v závislosti od individuálnej situácie pacienta.

^b Od 65. týždňa.

Variabilita testov aktivity faktora IX

Pokiaľ ide o monitorovanie aktivity faktora IX výsledky z klinického skúšania poukazujú na variabilitu medzi laboratóriami pri rôznych jednostupňových reagentiách používaných v klinickom skúšaní, pričom vyššia variabilita bola pri nízkych hladinách (0,025 IU/ml). Tieto výsledky podporujú predchádzajúce údaje, ktoré preukázali rozdiely v aktivite faktora IX z transgénovo odvodeného

variantu FIX-R338L v rôznych jednostupňových testoch a chromogénnych testoch, pričom konzistentne vyššia aktivita faktora IX bola pozorovaná pre jednostupňové testy na báze oxidu kremičitého.

Na monitorovanie aktivity faktora IX v čase sa odporúča, kde je to možné, používať rovnaké laboratórium (chromogénne alebo jednostupňové testy), najmä v období rozhodovania sa o liečbe kortikosteroidmi, aby sa minimalizoval vplyv variability medzi laboratóriami.

Na základe *in vitro* štúdie, transgénny variant proteínu FIX-R338L vo vzorkách plazmy účastníkov s fidanagogén-elaparovekom neinterferoval s detekciou aktivity FIX z plazmatických, rekombinantných alebo rekombinantných koagulačných faktorov FIX s predĺženým biologickým polčasom rozpadu, ktoré boli naočkované do vzoriek plazmy a hodnotené pomocou dvoch jednostupňových testov (Actin FSL a SynthASil), ako aj chromogénneho testu používajúceho Rox FIX. Glykol-pegylované rekombinantné produkty FIX v štúdiu sa nehodnotili. Odporúča sa nepoužívať test na báze oxidu kremičitého aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) na meranie FIX:C v prítomnosti (rekombinantných) produktov FIX. Pozri príslušné informácie o produkte ohľadom usmernení týkajúcich sa monitorovania pri používaní (rekombinantných) produktov FIX.

Začatie a používanie kortikosteroidov

Liečba kortikosteroidmi má byť zahájená, ak sú pozorované zvýšené hladiny aminotransferáz alebo znížená aktivita faktora IX, aby sa zachovala expresia transgénu transdukovanými hepatocytmi (pozri tabuľku 3 a tabuľku 4). K dispozícii sú obmedzené informácie o prínose začiatku nového cyklu kortikosteroidov po prvých 6 mesiacoch podávania BEQVEZU.

V tabuľke 3 je uvedený odporúčaný režim postupného vysadzovania perorálnych kortikosteroidov (t.j. prednizónu/prednizolónu), ktoré sú prvou voľbou na supresiu hepatálnych laboratórnych abnormalít. Ohľadom rizík a vyžadovaných bezpečnostných opatrení sa odporúča odkaz na informácie o lieku pre dané kortikosteroidy. Ak nie je známa etiológia dôrazne sa odporúča liečba vektorom indukovanej hepatitídy kortikosteroidmi, ak je splnené akékoľvek z nasledovných kritérií:

Zvýšené hladiny transamináz (ALT a AST)

- Hodnota transamináz 2 x ULN alebo jedno zvýšenie na $\geq 1,5$ -násobok od poslednej hodnoty získanej pred infúziou (pozri časť 4.2),
- po sebe nasledujúce zvýšenia

Zníženie aktivity faktora IX

- jeden významný pokles, ktorý môže spustiť riziko krvácania, nesúvisiaci s nedávnou infúziou koagulačného faktora IX alebo s inhibítorom faktora IX,
- po sebe nasledujúce poklesy, ak sa vyskytnú počas prvých 120 dní po infúzii.

Tabuľka 3. Odporúčaný režim liečby pre perorálne kortikosteroidy

Harmonogram (režim liečby pre perorálne kortikosteroidy)	Prednizolón/prednizón (mg/deň)
1. týždeň	~60 až 100 podľa telesnej hmotnosti
2. týždeň	60*
3. týždeň	40
4. týždeň	30
5. týždeň	30
Udržiavacia dávka, kým sa hladina ALT/AST vráti na východiskovú hodnotu	20
Vysadzovanie dávky po dosiahnutí východiskovej hodnoty	Znižujte o 5 mg/deň, kým sa nedosiahne 10 mg/deň, potom znižujte o 2,5 mg/týždeň až do 5 mg denne.

* Následné postupné vysadzovanie prednizolónu/prednizónu sa nemá začať, kým sa hladiny ALT a/alebo AST neznížia v aspoň 2 po sebe nasledujúcich laboratórnych odberoch alebo sa nevrátia na približné východiskové hodnoty (pred podaním) a nevyskytol sa žiadny pokles aktivity faktora IX.

Ak nie sú žiadne dôkazy o vymiznutí zvýšenia hladín transamináz alebo zníženia aktivity faktora IX po prvom týždni liečby perorálnymi kortikosteroidmi, zvážte použitie kombinácie intravenózneho metylprednizolónu a perorálnych kortikosteroidov a podľa potreby konzultujte s hepatológom (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4. Odporúčaný režim liečby pri kombinácii intravenózných a perorálnych kortikosteroidov

Harmonogram (režim liečby kortikosteroidmi)	Perorálny prednizolón/prednizón (mg/deň)	Intravenózne metylprednizolón (mg/deň)
1.* až 3. deň	Neuplatňuje sa (n/a)	1 000
4. až 7. deň	20	n/a
2. týždeň	60	n/a
3. týždeň	60	n/a
4. týždeň	40	n/a
5. týždeň	30	n/a
6. týždeň	30	n/a
7. týždeň	20	n/a
8. týždeň	10	n/a
9. týždeň	5	n/a

* 1. deň eskalácie liečby

Monitorovanie tvorby inhibítorov faktora IX

U pacientov s detekovateľnými inhibítormi faktora IX liečenými fidanalogén-elaparvovekom nie sú dostupné žiadne klinické údaje. BEQVEZ nie je indikovaný na použitie u pacientov s inhibítormi faktora IX v anamnéze (pozri časť 4.1).

Po podaní BEQVEZU sa majú pacienti sledovať klinicky a laboratórnymi testami ohľadom vzniku inhibítorov faktora IX. Ak krvácanie nie je kontrolované alebo klesne aktivita faktora IX v plazme, má sa vykonať test, ktorý deteguje inhibítory faktora IX.

Riziko malignity v súvislosti s integráciou vektora do DNA buniek tela

Keďže existuje teoretické riziko malígnej transformácie vedúcej k nádorovému ochoreniu ako následku AAV-sprostredkovanej integrácie do DNA hostiteľských buniek, je potrebné zvážiť pravidelné dlhodobé sledovanie (pozri časť Dlhodobé sledovanie).

Odporúča sa, aby pacienti s už existujúcimi rizikovými faktormi pre hepatocelulárny karcinóm (ako sú fibróza pečene, hepatitída C alebo B, nealkoholové stuhnutie pečene) podstupovali pravidelné ultrazvukové vyšetrenia pečene a boli pravidelne ročne sledovaní ohľadom zvýšenia hladín alfa-fetoproteínu (AFP) po dobu minimálne 5 rokov po podaní BEQVEZU (pozri časť 4.3).

V prípade výskytu malignity má ošetrojúci zdravotnícky pracovník kontaktovať držiteľa rozhodnutia o registrácii, aby získal pokyny na odber vzoriek od pacienta na vyšetrenie potenciálnej integrácie vektora a analýzu miesta integrácie.

Opatrenia týkajúce sa uvoľňovania transgénovej DNA

Pacienti mužského pohlavia majú byť informovaní o potrebe antikoncepcných opatrení pre nich a ich partnerky vo fertilnom veku. BEQVEZ sa neodporúča u žien vo fertilnom veku (pozri časť 4.6).

BEQVEZ sa môže prenášať na iných ľudí od pacienta dostávajúceho liečbu cez exkréty a sekréty pacienta (pozri časť 5.2). K prechodnému uvoľňovaniu vektora, podaného intravenózne vo forme génovej terapie na báze AAV, dochádza primárne močom a v určitom rozsahu slinami a hlienom.

Na minimalizáciu rizika prenosu na iných ľudí má byť pacient poučený o správnej hygiene rúk v prípade priameho kontaktu so svojimi sekrétmi alebo exkrétmi.

Tieto bezpečnostné opatrenia sa majú dodržiavať 6 mesiacov po infúzii BEQVEZU, najmä v prípade gravidity alebo imunodeficiencie osôb, s ktorými je pacient v blízkom kontakte.

Riziko tromboembolických udalostí

U pacientov s hemofiliou B s už existujúcimi rizikovými faktormi pre tromboembolické udalosti, ako sú kardiovaskulárne alebo kardiometabolické ochorenia v anamnéze, ateroskleróza, hypertenzia, diabetes, pokročilý vek, môže byť potenciálne riziko trombogenicity po liečbe vyššie.

Pacientov je potrebné vyšetriť pred podaním fidanakogén-elaparvoveku a po ňom ohľadom rizikových faktorov pre vznik trombózy a všeobecných kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Na základe aktuálnej aktivity faktora IX majú pacienti obdržať odporúčania podľa svojho individuálneho stavu. Ak pacienti spozorujú príznaky alebo prejavy, ktoré môžu znamenať trombotickú udalosť, majú ihneď vyhľadať lekársku pomoc.

Imunokompromitovaní pacienti

Žiadni imunokompromitovaní pacienti, vrátane pacientov podstupujúcich imunosupresívnu liečbu do 30 dní pred infúziou fidanakogén-elaparvoveku, neboli zaradení do klinických skúšaní s fidanakogén-elaparvovekom.

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u týchto pacientov neboli stanovené. Použitie u imunokompromitovaných pacientov je založené na profesionálnom uvážení zdravotníckeho pracovníka berúc do úvahy celkový zdravotný stav pacienta a potenciál pre použitie kortikosteroidov po liečbe fidanakogén-elaparvovekom.

Použitie koncentrátov faktora IX alebo hemostatík po liečbe fidanakogén-elaparvovekom

Po podaní fidanakogén-elaparvoveku:

- Koncentráty faktora IX/hemostatiká sa môžu v prípade perioperačnej liečby a invazívnych zákrokov, chirurgických zákrokov, traumy alebo krvácaní podávať v súlade s aktuálnymi usmerneniami pre liečbu hemofílie a na základe pacientovej aktuálnej aktivity faktora IX.
- Ak je hladina faktora IX konzistentne ≤ 2 IU/dl a u pacienta sa vyskytli rekurentné epizódy spontánneho krvácania, lekári majú zvážiť použitie koncentrátov faktora IX na minimalizáciu takýchto epizód v súlade s aktuálnymi usmerneniami pre liečbu hemofílie. Cieľové klby majú byť liečené v súlade s príslušnými usmerneniami o liečbe.

Pri sledovaní hemostatickej aktivity pacienta si, prosím, pozrite časť 4.4, týkajúcu sa laboratórnych testov po infúzii BEQVEZU.

Opakovaná liečba a vplyv na iné terapie sprostredkované AAV

Zatiaľ nie je známe, či a za akých podmienok sa môže liečba fidanakogén-elaparvovekom opakovať a do akého rozsahu by mohli vytvorené endogénne skrížene reagujúce protilátky interagovať s kapsidami vektorov AAV používanými inými génovými terapiami, a tým potenciálne ovplyvňovať účinnosť liečby.

Darcovstvo krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení týmto liekom nesmú darovať krv, orgány, tkanivá a bunky na transplantáciu. Tieto informácie sú uvedené v karte pacienta, ktorú musí pacient dostať po liečbe.

Dlhodobé sledovanie

Očakáva sa, že pacienti budú zaradení do registra na sledovanie pacientov s hemofiliou počas 15 rokov po infúzii na lepšie porozumenie dlhodobej bezpečnosti a účinnosti tejto génovej terapie.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

BEQVEZ bude zriedený roztokmi obsahujúcimi sodík (pozri časť 6.6), a to sa má brať do úvahy vo vzťahu k celkovému množstvu sodíka zo všetkých zdrojov, ktoré budú podané pacientovi.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Hepatotoxické lieky alebo látky

Skúsenosti s použitím fidanakogén-elaparvoveku u pacientov užívajúcich hepatotoxické lieky alebo používajúcich hepatotoxické látky sú obmedzené. Pri podávaní potenciálnych hepatotoxických liekov, rastlinných doplnkov a alkoholu pacientom liečených fidanakogén-elaparvovekom je potrebné postupovať s opatnosťou, pretože účinnosť fidanakogén-elaparvoveku môže byť znížená a riziko závažných hepatálnych reakcií môže byť po podaní fidanakogén-elaparvoveku zvýšené.

Pred podaním fidanakogén-elaparvoveku je potrebné skontrolovať súbežne užívané lieky pacientom, aby sa stanovilo, či majú byť upravené, aby sa predišlo možným predpokladateľným interakciám. Po podaní fidanakogén-elaparvoveku má byť súbežná liečba pacienta sledovaná najmä počas prvého roka a má sa zhodnotiť potreba zmeny súbežne podávaných liekov na základe stavu pečene pacienta a rizika. Po začatí užívania nového lieku sa odporúča dôkladné sledovanie hladiny ALT a aktivity faktora IX (napr. týždenne až každé 2 týždne počas prvého mesiaca), aby sa zhodnotil jeho možný vplyv na oba sledované parametre.

Interakcie s liekmi, ktoré môžu znížiť alebo zvýšiť plazmatické koncentrácie kortikosteroidov

Lieky, ktoré môžu znížiť alebo zvýšiť plazmatickú koncentráciu kortikosteroidov (napr. lieky, ktoré indukujú alebo inhibujú cytochróm P450 3A4), môžu znížiť účinnosť režimu kortikosteroidov alebo zvýšiť ich vedľajšie účinky (pozri časť 4.4).

Očkovania

Pred infúziou fidanakogén-elaparvoveku sa musí overiť, či sú očkovania pacienta aktuálne. Môže byť potrebná úprava očkovacej schémy pacienta, aby sa prispôsobila súbežnej imunomodulačnej liečbe. Živé očkovacie látky sa nemajú podávať pacientom na imunomodulačnej liečbe.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Nevykonalí sa žiadne cielené štúdie fertility/embryofetálne štúdie na zvieratách, ktoré by preukázali,

či by použitie u žien vo fertilnom veku a počas gravidity mohlo byť škodlivé pre narodené dieťa (teoretické riziko integrácie vírusového vektora do buniek plodu vertikálnym prenosom). Okrem toho, nie sú dostupné žiadne údaje na odporúčenie špecifického trvania antikoncepčných opatrení u žien vo fertilnom veku. Preto sa BEQVEZ neodporúča používať u žien vo fertilnom veku.

Antikoncepcia po podaní mužom

Počas 6 mesiacov po podaní fidanakogén-elaparvoveku musia liečení pacienti s reprodukčným potenciálom a ich partnerky vo fertilnom veku predchádzať gravidite alebo ju oddialiť použitím bariérovej antikoncepcie a vyhýbať sa kontaktu so semenom. Muži liečení fidanakogén-elaparvovekom nesmú darovať spermie, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko prenosu otcovskou zárodočnou líniou (pozri časť 4.4).

Gravidita

Skúsenosti s používaním tohto lieku počas gravidity nie sú dostupné. Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie na zvieratách. Fidanakogén-elaparvovek sa neodporúča počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa fidanakogén-elaparvovek vylučuje do materského mlieka u ľudí. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. BEQVEZ sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne informácie o vplyve fidanakogén-elaparvoveku na ženskú alebo mužskú fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Infúzia fidanakogén-elaparvoveku môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Kvôli možným nežiaducim reakciám, ako sú bolesti hlavy a závraty, ktoré sa vyskytli krátko po podaní fidanakogén-elaparvoveku, majú byť pacienti poučení, aby boli opatrní pri vedení vozidiel a obsluhu strojov, až kým nebudú mať istotu, že tento liek na nich nemá nepriaznivý vplyv (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou po podaní bola zvýšená hladina transamináz (43,3 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť fidanakogén-elaparvoveku sa hodnotila u 60 pacientov, ktorí dostali odporúčanú dávku (5×10^{11} vektorových genómov/kg), v 2 nezaslepených klinických skúšaní. Nežiaduce reakcie identifikované s fidanakogén-elaparvovekom sú uvedené v tabuľke 5.

Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Kategórie frekvencií sú uvedené na základe nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií fidanakogén-elaparvoveku

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy Závraty	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha** Nevolnosť	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšené hladiny transamináz*	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia Asténia	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Časté

* Zahŕňa termíny zvýšená hladina alaníntransaminázy (ALT), zvýšená hladina aspartáttransaminázy (AST), zvýšená hladina pečenej enzýmov, abnormálna funkcia pečene, abnormálny test funkcie pečene, zvýšená hladina transamináz.

** Zahŕňa bolesť brucha a bolesť v epigastriu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hepatálne laboratórne abnormality

Štyridsaťtri zo 60 (71,7 %) pacientov malo zvýšené hladiny ALT a 44 zo 60 (73,3 %) pacientov malo zvýšené hladiny AST. Tridsaťsedem zo 60 (61,7 %) pacientov so zvýšenými hladinami ALT malo aj zvýšené hladiny AST. Medián času nástupu do prvého zvýšenia hladiny ALT bol 39 dní (rozsah: 2 až 2186 dní) a medián času do vyriešenia prvého zvýšenia hladiny ALT bol 13 dní (rozsah: 4 až 1373 dní). Všetky epizódy zvýšenia hladín ALT (52/52) u všetkých účastníkov (36/36), ktoré začali do 120 dní od infúzie fidanakogén-elaparvoveku, odoznili. Tridsaťjeden účastníkov malo 58 epizód zvýšenia hladín ALT po 120. dni a 83 % epizód odoznelo do času prerušenia zberu údajov. Z tých nevyriešených len u 3 pacientov zostalo > ULN.

Tridsaťjeden zo 60 (51,7 %) pacientov dostávalo kortikosteroidy. Priemerný čas do nasadenia kortikosteroidov bol 46 dní. Priemerná dĺžka liečby kortikosteroidmi bola 112 dní (rozsah: 41 až 276 dní). Z pacientov, ktorí dostávali kortikosteroidy (n = 31), nemali žiadni pacienti zvýšené hladiny ALT alebo bilirubínu 3. stupňa alebo vyššieho, ako je uvedené v tabuľke 6 nižšie.

Tabuľka 6. Počet (%) pacientov so zvýšenou hladinou ALT alebo bilirubínu a posun v stupni zvýšenia hladiny medzi stavom pred nasadením kortikosteroidov a stavom po ukončení liečby kortikosteroidmi

	N = 31* n (%)
≥ 3. stupeň zvýšenia hladín ALT pred nasadením liečby kortikosteroidmi[^]	0 (0 %)
≥ 3. stupeň zvýšenia hladín ALT po vysadení liečby kortikosteroidmi^{&}	0 (0 %)
≥ 3. stupeň zvýšenia hladín bilirubínu pred nasadením liečby kortikosteroidmi[^]	0 (0 %)
≥ 3. stupeň zvýšenia hladín bilirubínu po vysadení liečby kortikosteroidmi^{&}	0 (0 %)

	Po ukončení liečby kortikosteroidmi ^{&}		
Pred nasadením liečby kortikosteroidmi	Normálne	1. stupeň	2. stupeň
Zvýšenie hladiny ALT			
Normálne	16 (51,6 %)	4 (12,9 %)	0
1. stupeň	8 (25,8 %)	2 (6,5 %)	0
2. stupeň	1 (3,2 %)	0	0
Zvýšenie hladiny bilirubínu			
Normálne	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)	0
1. stupeň	0	0	0

* Účastníci, ktorí dostali kortikosteroidy.

[^] Posledný údaj ALT a bilirubínu pred nasadením liečby kortikosteroidmi.

[&] Najvyšší údaj ALT a bilirubínu po vysadení liečby kortikosteroidmi.

Stupne CTCAE zvýšenia hladiny ALT: 1. stupeň: > ULN až 3,0 × ULN, ak boli východiskové hodnoty normálne; 1,5 až 3,0 × východisková hodnota, ak východiskové hodnoty boli abnormálne. 2. stupeň: > 3,0 až 5,0 × ULN, ak boli východiskové hodnoty normálne; > 3,0 až 5,0 × východisková hodnota, ak východiskové hodnoty boli abnormálne. 3. stupeň: > 5,0 až 20,0 × ULN, ak boli východiskové hodnoty normálne; > 5,0 až 20,0 × východisková hodnota, ak východiskové hodnoty boli abnormálne. 4. stupeň: > 20,0 × ULN, ak boli východiskové hodnoty normálne; > 20,0 × východisková hodnota, ak východiskové hodnoty boli abnormálne.

Stupne CTCAE zvýšenia hladiny bilirubínu: 1. stupeň: > ULN až 1,5 × ULN, ak boli východiskové hodnoty normálne; 1,0 až 1,5 × východisková hodnota, ak východiskové hodnoty boli abnormálne. 2. stupeň: > 1,5 až 3,0 × ULN, ak boli východiskové hodnoty normálne; > 1,5 až 3,0 × východisková hodnota, ak východiskové hodnoty boli abnormálne. 3. stupeň: > 3,0 až 10,0 × ULN, ak boli východiskové hodnoty normálne; > 3,0 až 10,0 × východisková hodnota, ak východiskové hodnoty boli abnormálne; 4. stupeň: > 10,0 × ULN, ak boli východiskové hodnoty normálne; > 10,0 × východisková hodnota, ak východiskové hodnoty boli abnormálne.

Imunogenicitá

Podávanie fidanakogén-elaparvoveku má potenciál vyvolať imunitnú odpoveď vo forme tvorby neutralizačných protilátok proti kapside vektora, transgénu (od vírusu odvodený faktor IX), a ako bunkovú odpoveď na transdukované bunky produkujúce faktor IX.

U žiadneho pacienta sa počas klinických skúšaní fidanakogén-elaparvoveku nevyvinuli inhibítory faktora IX. V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti fidanakogén-elaparvoveku pri použití u pacientov s inhibítormi faktora IX v anamnéze.

Pretrvávajúce zvýšenie neutralizačných protilátok proti AAVRh74var bolo pozorované po podaní fidanakogén-elaparvoveku u všetkých účastníkov, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní a podstúpili hodnotenie neutralizačných protilátok. V klinickom skúšaní fázy 3 bola priemerná hodnota titra neutralizačných protilátok proti AAVRh74var v 52. týždni 28 531,10 a zostala celkovo zvýšená v 156. týždni hodnotenia.

Pacienti liečení fidanakogén-elaparvovekom boli testovaní ohľadom bunkovej imunitnej odpovede na celkový pool kapsidov a celkový pool faktora IX pomocou testu IFN-γ ELISpot. Výsledky testu ELISpot neukázali trend predpokladanej T-bunkovej odpovede (na základe pozitívneho testu ELISpot) ako funkcie času v 1-ročnom období po podaní infúzie v klinických skúšaniach fázy 3 ani fázy 1/2.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné žiadne údaje z klinických skúšaní, ktoré sa týkajú predávkovania fidanakogén-elaparvovekom. Odporúča sa dôkladné klinické sledovanie a monitorovanie laboratórnych parametrov (vrátane klinickej chémie a hematológie) ohľadom systémovej imunitnej odpovede (pozri časť 4.4). V prípade predávkovania sa odporúča symptomatická a podporná liečba podľa posúdenia ošetrojúceho lekára.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: koagulačné faktory, ATC kód: <zatiaľ nepridelený>

Mechanizmus účinku

Fidanakogén elaparvovek je génová terapia navrhnutá na zavedenie funkčnej kópie vysokoaktívneho variantu génu faktora IX Padua (FIX-R338L) do transdukovaných buniek na riešenie monogénnej, hlavnej príčiny hemofilie B.

Fidanakogén-elaparvovek je nereplikujúci sa rekombinantný AAV vektor, ktorý využíva kapsidu AAVRh74var na doručenie stabilného transgénu ľudského faktora IX. Kapsida AAVRh74var je schopná transdukovať hepatocyty, prirodzené miesto syntézy faktora IX. Gén faktora IX prítomný vo fidanakogén-elaparvoveku je navrhnutý na existenciu hlavne vo forme epizomálnej DNA v transdukovaných bunkách a transkripcia tohto transgénu je spúšťaná promótorom špecifickým pre pečeň, čo vedie ku tkanivovo špecifickej, kontinuálnej a pretrvávajúcej expresii proteínu faktora IX.

Liečba fidanakogén-elaparvovekom vedie k merateľnej od vektora odvodenjej aktivite koagulačného faktora IX.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť fidanakogén-elaparvoveku bola hodnotená v nezaslepenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy 3 (C0371002, N = 45). Do tohto skúšania boli zaradení dospelí účastníci mužského pohlavia vo veku 18 – 62 rokov so stredne závažnou až závažnou hemofiou B (aktivita faktora IX $\leq 2\%$), ktorí boli negatívni na neutralizačné protilátky (nAb) proti AAVRh74var, a ktorí dostali jednu dávku fidanakogén-elaparvoveku 5×10^{11} vg/kg telesnej hmotnosti intravenóznou infúziou. Pacienti budú pokračovať v sledovaní počas celkovo 6 rokov po infúzii na pacienta. Všetci pacienti dokončili úvodné pozorovacie skúšanie po dobu aspoň 6 mesiacov na zachytenie východiskových údajov o krvácaní a infúziách, kedy pacienti dostávali profylaxiu ako bežnú starostlivosť. Tieto údaje slúžili ako kontrola na porovnanie s údajmi o účinnosti po podaní infúzie fidanakogén-elaparvoveku.

Zo skúšania boli vyradení pacienti s aktívnou infekciou vírusom hepatitídy B alebo C, hladinami ALT/AST/ALP $> 2 \times \text{ULN}$, hladinou bilirubínu $> 1,5 \times \text{ULN}$, nestabilným ochorením pečene alebo žlčových ciest a významnou fibrózou pečene. Tridsaťtri zo 45 pacientov (73,3 %) bolo belochov, 7 (15,6%) bolo aziatov, 1 (2,2 %) bol černocho alebo afroameričan a 4 (8,9 %) neuviedli rasu.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola ročná miera krvácania (ABR) pre celkové krvácania (liečené a neliečené) od 12. týždňa do 15. mesiaca oproti bežnej profylaktickej liečbe faktorom IX porovnávajúca stav pred podaním infúzie fidanakogén-elaparvoveku a po nej.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali ABR pre liečené krvácania, ročnú mieru infúzií (AIR) exogénneho faktora IX, ročnú spotrebu FIX, všetko od 12. týždňa do 15. mesiaca. Úroveň aktivity faktora IX odvodeného od vektora sa uvádza až do 36 mesiacov.

ABR a analizované používanie exogénneho faktora IX

ABR_{celkom} získaná v úvodnom pozorovacom období pred infúziou vektora pri dostávaní rutinného profylaktického režimu bola 4,50 (95 % IS: 1,84; 7,16) a ABR_{celkom} od 12. týždňa do 15. mesiaca po infúzii fidanakogén-elaparoveku bola 1,44 (95 % IS: 0,57; 2,31). Fidanakogén-elaparovek viedol k štatisticky významnému poklesu ABR_{celkom} (rozdiel v liečbach a 95 % IS: -3,06 [-5,34; -0,78], dvojitá p = 0,0084) v porovnaní s profylaxiou faktorom IX.

Šiestim zo 45 (13,3 %) pacientov bola obnovená profylaxia faktorom IX po infúzii fidanakogén-elaparoveku (primárny dôvod: 5 kvôli nízkej hladine FIX:C a 1 kvôli frekvencii krvácania) s časom do obnovy od 5,1 mesiaca do 20,5 mesiaca.

Výsledky účinnosti fidanakogén-elaparoveku s ohľadom na ABR_{celkom}, ABR_{liečené}, ABR_{celkom} špecifických typov (spontánne, kĺbové, do cieľových kĺbov), AIR a ročná spotreba FIX sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7. Klinické skúšanie C0371002: ročná miera krvácania, ročné infúzie faktora a ročná spotreba faktora IX

	Profylaxia faktorom IX (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR_{celkom}*		
Odhad založený na modeloch (95 % IS)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Rozdiel v liečbach (95 % IS)		-3,06 (-5,34; -0,78)
p-hodnota pre rozdiel v liečbach		0,0084
Percentuálne zníženie (95 % IS)		68,0 % (44,3 %; 81,7 %)
n (%) pacientov bez akéhokoľvek krvácania	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{liečba}		
Odhad založený na modeloch (95 % IS)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Rozdiel v liečbach (95 % IS)		-2,61 (-4,27; -0,96)
p-hodnota pre rozdiel v liečbach		0,0020
Percentuálne zníženie (95 % IS)		78,2 % (51,6 %; 90,1 %)
n (%) pacientov bez akéhokoľvek krvácania	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{celkom} pre spontánne krvácanie		
Odhad založený na modeloch (95 % IS)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
p-hodnota pre rozdiel v liečbach		0,0191
Percentuálne zníženie (95 % IS)		78,9 % (56,0 %; 89,9 %)
n (%) pacientov bez akéhokoľvek krvácania	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{celkom} pre krvácanie kĺbov		
Odhad založený na modeloch (95 % IS)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
p-hodnota pre rozdiel v liečbach		0,0100
Percentuálne zníženie (95 % IS)		77,2 % (57,4 %; 87,8 %)
n (%) pacientov bez akéhokoľvek krvácania	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{celkom} pre krvácanie cieľových kĺbov		
Odhad založený na modeloch (95 % IS)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
p-hodnota pre rozdiel v liečbach		0,0372
Percentuálne zníženie (95 % IS)		84,8 % (68,8 %; 92,6 %)
n (%) pacientov bez akéhokoľvek krvácania	37 (82,2)	39 (86,7)

	Profilaxia faktorom IX (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
AIR		
Priemer (SO)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Medián (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Percentuálne zníženie		92,3 %
n (%) pacientov bez akejkoľvek infúzie	0	29 (64,4)
Ročná spotreba faktora IX (IU/kg)		
Priemer (SO)	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)
Percentuálne zníženie		92,4 %

* Krvácavé udalosti, ktoré sa vyskytli po opätovnom nasadení profilaxie, boli zahrnuté do analýzy od 12. týždňa do 15. mesiaca.

Obdobie analýzy bolo od 12. týždňa do 15. mesiaca po podaní infúzie BEQVEZU. Žiadny pacient nebol vyradený z klinického skúšania pred 15. mesiacom.

Odhady ABR založené na modeloch a dvojstranná p-hodnota pre rozdiel v liečbach z generalizovaného lineárneho modelu (GLM) opakovaných opatrení s negatívnou binomickou distribúciou a funkciou spojenia identity.

Percentuálny pokles ABR z GLM opakovaných opatrení s negatívnou binomickou distribúciou a funkciou log link.

ABR_{celkom} = ročná miera krvácania pre všetky krvácania (liečené a neliečené faktorom IX okrem procedurálnych krvácaní)

$ABR_{liečené}$ = ročná miera krvácania pre liečené krvácania (liečené faktorom IX okrem procedurálnych krvácaní), IS = interval spoľahlivosti

AIR = ročná miera infúzií (z akéhokoľvek dôvodu vrátane perióperčných infúzií).

Aktivita faktora IX

Od 12. týždňa zostali hladiny faktora IX stabilné. Úroveň aktivity faktora IX v priebehu času podľa testu je uvedená v tabuľke 8.

Tabuľka 8. Klinické skúšanie C0371002: aktivita faktora IX v priebehu času podľa testu

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

Akkoľvek vzorky odobrané do 7 dní (14 dní, ak sa použil liek s predĺženým polčasom) terapie exogénnym FIX neboli vhodné.

Ak účastník odvolal súhlas, bol predčasne vyradený z klinického skúšania alebo sa u neho obnovila profylaxia FIX, hodnotenia na návštevách po odvolaní/vyradení/obnove boli zadávané ako 1,9 % na základe východiskovej hodnoty závažnosti ochorenia (0,9 % ak bolo závažné a 1,9 % ak bolo stredne závažné).

* jednostupňový test založený na báze oxidu kremičitého

^s Východisková hodnota FIX:C bola zadávaná na základe hlásenej východiskovej úrovne závažnosti ochorenia. Ak bol účastník v kategórii závažné (FIX:C < 1 %), východisková hodnota FIX:C bola zadávaná ako 0,9 %. Ak bol účastník v kategórii stredne závažné (FIX:C 1 až < 2 %), východisková hodnota FIX:C bola zadávaná ako 1,9 %.

[^] Priemer najmenších štvorcov (LS) štandardná chyba (SE), 95 % IS a jednostranná p-hodnota boli z lineárneho modelu zmiešaného účinku (MMRM) opakovaných opatrení s účastníkom ako náhodným účinkom a návštevou v rámci skúšania ako fixným účinkom. Návštevy v rámci skúšania n ≥ 10 neboli do modelu zahrnuté.

Podiely účastníkov klinického skúšania C0371002, ktorí dosiahli špecifické prahové hodnoty úrovne aktivity faktora IX v priebehu času podľa testu sú uvedené v tabuľke 9.

V 15. mesiaci bolo 85 % pacientov (33 z 39) v miernom rozsahu alebo nad ním (aktivita FIX ≥ 5 %) podľa jednostupňového testu SynthASil, 67 % na základe jednostupňového testu Actin-FSL a 71 % na základe chromogénneho testu. V 24. mesiaci bolo 82 % pacientov (32 z 39) v miernom rozsahu alebo nad ním (aktivita FIX ≥ 5 %) podľa jednostupňového testu SynthASil, 71 % na základe jednostupňového testu Actin-FSL a 69 % na základe chromogénneho testu.

Tabuľka 9. Účastníci dosahujúci kategóriu aktivity faktora IX v klinickom skúšaní C0371002 v priebehu času

Návšteva	Kategória FIX:C	BEQVEZ (N = 45)		
		Jednostupňový test (čínidlo SynthASil)* n (%)	Jednostupňový test (čínidlo Actin FSL) n (%)	Chromogénny test n (%)
12. týždeň	Celkom	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. mesiac	Celkom	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. mesiac	Celkom	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. mesiac	Celkom	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. mesiac	Celkom	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

Akkoľvek vzorky odobrané do 7 dní (14 dní, ak sa použil liek s predĺženým polčasom) terapie exogénnym FIX neboli vhodné.

Ak účastník odvolal súhlas, bol predčasne vyradený z klinického skúšania alebo sa u neho obnovila profylaxia FIX, hodnotenia na návštevách po odvolaní/vyradení/obnove boli zadávané na základe vychodiskovej hodnoty závažnosti ochorenia (0,9 %, ak bolo závažné, a 1,9 %, ak bolo stredne závažné).

* jednostupňový test založený na báze oxidu kremičitého

Dlhodobý účinok

V klinickom skúšaní C0371002 zostala účinnosť stabilná počas 2. až 4. roku po infúzii fidanakogén-elaparvoveku (tabuľka 10).

Tabuľka 10. Súhrn ABR_{celkom}, AIR a ročnej spotreby faktora IX v čase*

	2. rok (15. až 24. mesiac) (N = 44)	3. rok (24. až 36. mesiac) (N = 40)	4. rok (36. až 48. mesiac) (N = 15)	Celkové sledovanie[#] (N = 45)
ABR_{celkom}				
Počet (%) pacientov bez akéhokoľvek krvácania	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Priemer (SO)	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 (%) pacientov bez akejkoľvek infúzie	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Priemer (SO)	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)
Ročná spotreba FIX (IU/kg)				
Priemer (SO)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Medián (min, max)	0,00 (0,0; 4402,7)	0,00 (0,0; 2752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2304,8)
Počet účastníkov s obnovenou profylaxiou FIX (n)	1	0	0	6 ^S

* Pacienti mali rôznu dĺžku sledovania po infúzii fidanalogén-elaparvoveku a krvácanie a frekvencie infúzií boli anaulizované pre každé časové obdobie.

[#] Od 12. týždňa do 30. augusta 2023.

^S Piatim (5) účastníkom bola obnovená profylaxia FIX medzi 5. a 15. mesiacom.

Ak bol u pacienta obnovený profylaktický režim, obdobie po obnove profylaktického režimu bolo vyradené z výpočtu koncového ukazovateľa ABR, ale stále bolo zaradené do výpočtu AIR.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s BEQVEZOM v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe kongenitálneho deficitu faktora IX (hemofília B). Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Podmienečné schválenie

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hladiny vektorovej DNA fidanalogén-elaparvoveku boli merané a kvantifikované v krvi a rôznych uvoľňovacích maticiacich pomocou testu kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie (*quantitative Polymerase Chain Reaction*; qPCR). Tento test je citlivý a špecifický pre vektorovú DNA fidanalogén-elaparvoveku, ale mohol by tiež detegovať fragmenty DNA.

Klinická farmakokinetika a uvoľňovanie

Uvoľňovanie vektora po infúzii fidanakogén-elaparvoveku sa hodnotilo u 60 pacientov vo viacerých časových bodoch v klinických skúšaníach (C0371005/C0371003 a C0371002). Vektorová DNA bola uvoľňovaná do mononukleárných buniek periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*; PBMC), slín, moču, spermy a séra/plazmy. Vo všeobecnosti sa maximálne hladiny vektorovej DNA vyskytovali v prvých dvoch týždňoch po infúzii. Najvyššie maximálne koncentrácie vektorovej DNA sa našli v sére/plazme v porovnaní s ostatnými tekutými matricami (sliny, moč, sperma). V plazme (merané len v klinickom skúšaní C0371002) bola pozorovaná priemerná maximálna koncentrácia vektorovej DNA $2,008 \times 10^9$ vg/ml. Priemerná maximálna koncentrácia vektorovej DNA v ktorejkoľvek uvoľňovacej matrici bola $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Úplný klírens vektorovej DNA bol definovaný ako 3 po sebe idúce negatívne výsledky (t. j. pod limitom kvantifikácie, *below quantification limit*, BQL). Vektorová DNA je úplne odstránená zo séra, plazmy, slín a spermy v priemere po 1 až 4 mesiacoch po infúzii. PBMC bola tekutina s najpomalším úplným klírensom s priemerom 12 mesiacov. V moči bola najvyššia koncentrácia vektorovej DNA veľmi nízka v porovnaní s plazmou a klesla na úplný klírens v priemere do 4 týždňov po infúzii. Medzi skúšaniami bol maximálny pozorovaný čas do úplného klírns vektorovej DNA v slinách 105 dní, moči 87 dní a sperme 154 dní.

Na ďalšie charakterizovanie uvoľňovaného materiálu boli vzorky slín, spermy a moču z podskupiny 17 pacientov v klinickom skúšaní C0371002 testované použitím nukleázy (MNáza) pred extrakciou DNA. Nukleáza štiepi voľne kolujúcu vektorovú DNA, takže ju nemožno kvantifikovať, čím zaisťuje, že materiál kvantifikovaný po štiepení je len enkapsulovaná vírusová DNA. Po ošetrení nukleázou a následnej extrakcii DNA bolo množstvo fidanakogén-elaparvoveku stanovované pomocou qPCR. V slinách boli priemerné koncentrácie porovnateľné do 2. týždňa medzi skupinami s použitím MNázy a bez použitia MNázy, pričom mali všetci účastníci koncentrácie pod limitom kvantifikácie do 9. týždňa. V semene boli priemerné koncentrácie o približne 33 % nižšie v podskupine s použitím MNázy do 3. týždňa a pod limitom kvantifikácie u všetkých účastníkov do 11. týždňa. V moči boli priemerné koncentrácie o približne 30 % nižšie v podskupine s použitím MNázy do 72 hodín po podaní infúzie a boli pod limitom kvantifikácie u všetkých účastníkov do 2. týždňa.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

V 90-dňovej štúdii celkovej toxicity s jednou intravenóznou dávkou u makakov v dávkach až do 5×10^{12} vg/kg (10-násobok odporúčanej dávky u ľudí) neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky. V skúšaní biologickej distribúcie u opíc bolo odobraných 22 tkanív 30 a 92 dní po liečbe. Najvyššie hladiny vektorovej DNA boli nájdené v pečeni, pričom boli približne 20-krát vyššie ako v slezine, orgány s druhými najvyššími hladinami genómovej DNA. Do semenníkov bola biologická distribúcia veľmi malá.

Genotoxicita

V 2-ročnom skúšaní integrácie vektora u makakov, ktorým bolo podaných 5×10^{12} vg/kg (10-násobok odporúčanej dávky u ľudí) nebola žiadna indikácia integrácie vektorovej DNA do DNA hostiteľských buniek vedúca k zmene funkcie pečene ani hepatocelulárna hyperplázia či karcinóm počas 2 rokov. Profil integrácie bol považovaný za benígny, keďže integrácie boli vo všeobecnosti náhodné a s nízkou frekvenciou, ktorá bola nižšia ako publikované odhady miery spontánnej mutácie pre pečeň, a kvôli neprítomnosti významnej klonálnej expanzie. Predklinické údaje o bezpečnosti dostupné po 2 rokoch neboli stanovené.

Karcinogenita

Nevykonalí sa štúdie karcinogenity. Výsledky analýzy miesta integrácie vykonané u makakov a psov

s hemofiliou B indikovali benígny profil a neboli žiadne dôkazy o klonálnej expanzii. Neboli žiadne dôkazy o hepatocelulárnej hyperplázii u opíc po 92 dňoch ani 2 rokoch po pitve ani u myši v 1-ročnom skúšaní.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Nevykonal sa žiadne špecializované skúšanie fidanakogén-elaparvoveku ohľadom reprodukčnej a vývojovej toxicity vrátane embryofetálnych hodnotení a hodnotení fertility, keďže muži tvoria väčšinu populácie pacientov, ktorá bude liečená fidanakogén-elaparvovekom. Potenciál prenosu v zárodočnej línii bol hodnotený u samcov králikov a vektor už nebol detekovateľný v sperme po 5 mesiacoch po podaní.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát (E339)
hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát (E339)
chlorid sodný
poloxamér 188
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené zmrazené injekčné liekovky

3 roky

Neotvorené rozmrazené injekčné liekovky

Zmrazeným injekčným liekovkám vo vnútornej škatuli bude trvať približne 1 hodinu, kým sa pri izbovej teplote (do 30 °C) rozmrazia. Celkový čas pri izbovej teplote od vybratia injekčných liekoviek z mrazničky do začiatku prípravy dávky nemá byť dlhší ako 3 hodiny.

Po rozmrazení sa liek nemá znova zmrazovať a môže sa uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C vo vnútornej škatuli po dobu 24 hodín.

Zriedený infúzny roztok

Po zriedení v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s 0,25 % ľudským sérovým albumínom (HSA), boli chemická a fyzikálna stabilita preukázané po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C až 30 °C. Podávanie dávky fidanakogén-elaparvoveku pacientovi sa má dokončiť do 24 hodín od prípravy dávky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote -90 °C až -60 °C a prepravujte pri teplote -100 °C až -60 °C. Pôvodné balenia vybrané z mrazničky (-90 °C až -60 °C) sa môžu uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) po dobu až 5 minút na prenos medzi prostrediami s ultra nízkou teplotou.

Uchovávajúte vo vzpriamenej polohe v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

BEQVEZ sa dodáva v 2 ml injekčnej liekovke z cyklického olefinového kopolyméru s elastomérovou zátkou a plastovým zacvakávacím uzáverom. Každá injekčná liekovka obsahuje dostatočný objem na zaistenie 1 ml extrahovateľného objemu.

Celkový počet injekčných liekoviek v každom finálnom balení zodpovedá požiadavkám na dávkovanie pre jednotlivého pacienta v závislosti od telesnej hmotnosti a aktuálnej koncentrácie a je uvedený na obale a LIS. Hotové balenie bude obsahovať injekčné liekovky vo vnútornej škatuli a vonkajšej škatuli (balenie špecifické pre pacienta).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

BEQVEZ sa v rámci zariadenia musí prepravovať v uzavretých, nerozbitných a nepriepustných obaloch.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.

S BEQVEZOM sa má manipulovať asepticky za sterilných podmienok.

Pri manipulácii s BEQVEZOM alebo pri jeho podávaní sa majú nosiť osobné ochranné pomôcky (vrátane rukavíc, bezpečnostných okuliarov, laboratórneho plášt'a a rukávov).

Rozmrazovanie

- Uchovávajúte v pôvodnom obale na zabránenie vystaveniu priamemu slnečnému žiareniu a ultrafialovému svetlu.
- BEQVEZ uchovávajúte v pôvodnom obale vo zvislej polohe.
- Vyberte vnútornú škatuľu z vonkajšej škatule.
- Injekčné liekovky s BEQVEZOM rozmrazujte vo zvislej polohe vo vnútornej škatuli počas 1 hodiny pri izbovej teplote (15 °C až 30 °C).
- Injekčnými liekovkami sa môže jemne krúžiť, nesmú sa však pretrepávať ani prevracať.
- Celkový čas pri izbovej teplote od vybratia injekčných liekoviek z mrazničky do začiatku prípravy dávky nemá presiahnuť 3 hodiny.
- Pred použitím injekčnej liekovky vizuálne skontrolujte ohľadom pevných častíc a zmenu farby. Pred použitím overte, že v roztoku nie sú prítomné viditeľné kryštály ľadu. Injekčné liekovky, ktoré obsahujú viditeľné čiastočky, nepoužívajte. Rozmrazený roztok v injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescencný, bezfarebný až svetlohnedý roztok.
- Injekčné liekovky sa nesmú znova zmrazovať.

Príprava pred podávaním

Tento liek sa pripravuje na intravenóznú infúziu zriedením v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s 0,25 % ľudským sérovým albumínom (*human serum albumin*; HSA).

Príprava riediaceho roztoku (injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s 0,25 % HSA)

- HSA používaný na prípravu tohto lieku musí byť komerčne dostupný. Odporúča sa 20 % w/v alebo 25 % w/v HSA.
- Vypočítajte objem HSA potrebný na dosiahnutie finálnej koncentrácie 0,25 % w/v HSA v 200 ml konečného objemu infúzie.
- Vypočítajte objem lieku potrebný na liečbu špecifickú pre pacienta.
 - Informácie vzťahujúce sa ku koncentrácii vektorových genómov na injekčnú liekovku a kroky výpočtu pre liek, si pozrite v priloženom LIS.
 - Poznámka: koncentrácia vektorových genómov v LIS je aktuálna koncentrácia v každej injekčnej liekovke, ktorá sa má používať na výpočty na prípravu dávky.
- Vypočítajte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) potrebný na dosiahnutie konečného objemu infúzie 200 ml, keď sa skombinuje s liekom a HSA.
- Skombinujte vypočítaný objem HSA s vypočítaným objemom injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) vo vhodnej nádobe na intravenóznú infúziu.
- Riediaci roztok jemne premiešajte. Nepretrepávajte. Pred pridaním BEQVEZU inkubujte riediaci roztok v infúznej nádobe pri izbovej teplote (15 °C až 30 °C) po dobu aspoň 10 minút.

Príprava infúzneho roztoku

- Pred podávaním vizuálne skontrolujte rozmrazený liek na prítomnosť pevných častíc. Injekčné liekovky, ktoré obsahujú viditeľné častice, nepoužívajte.
- Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.
- Vypočítaný objem BEQVEZU extrahujte z injekčných liekoviek pomocou aseptickkej techniky a sterilných pomôcok.
- Extrahovaný objem BEQVEZU skombinujte s riediacim roztokom (0,9 % chloridu sodného s 0,25 % HSA) na celkový infúzny objem 200 ml.
- Infúzny roztok jemne premiešajte. Nepretrepávajte.
- Infúzny roztok sa má pred podávaním pacientovi nechať dosiahnuť izbovú teplotu.

Podávanie infúzneho roztoku

- Na intravenózne použitie.
- Infúziu nepodávajte ako intravenóznú injekciu alebo bolus.
- Na podávanie sa môže použiť intravenózný 0,2 µm filter v hadičke.

- Infúzny roztok sa má podávať pacientovi počas približne 60 minút.
- V prípade reakcie na infúziu počas podávania sa má rýchlosť infúzie znížiť alebo sa má infúzia zastaviť (pozri časť 4.4).

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

Je nutné predchádzať náhodnému vystaveniu sa BEQVEZU. V prípade vystavenia pokožky musí byť postihnuté miesto dôkladne umyté mydlom a vodou podľa miestnych postupov. V prípade zasiahnutia očí musí byť zasiahnutá oblasť dôkladne preplachovaná vodou po dobu aspoň 15 minút.

Opatrenia na likvidáciu lieku

Nepoužitý liek a jednorazové materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s BEQVEZOM (napr. injekčné liekovky, všetky materiály používané pri injekcii vrátane ihl a akéhokoľvek nepoužitého lieku), musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi usmerneniami pre farmaceutický odpad.

Všetok rozliaty BEQVEZ sa musí utrieť absorpčným gázovým tampónom a oblasť rozliatia sa musí vydezinfikovať roztokom bielidla a následne alkoholovými utierkami. Všetky materiály použité na čistenie sa musia uzavrieť do dvoch vreciek a zlikvidovať podľa miestnych usmernení ohľadom zaobchádzania s farmaceutickým odpadom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1838/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júla 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením BEQVEZU na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii odsúhlasiť obsah a formát edukačného programu vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek ďalších aspektov programu s príslušným národným orgánom.

Cieľom edukačného programu je poskytnúť informácie ohľadom bezpečného používania BEQVEZU a informovať o dôležitých rizikách spojených s BEQVEZOM.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je BEQVEZ uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, používať alebo dohliadať na podávanie BEQVEZU, mali prístup k nasledovnému edukačnému balíku alebo im bol edukačný balík poskytnutý. Tieto dokumenty budú preložené do miestneho jazyka, aby sa zaistilo porozumenie lekárov a pacientov navrhnutým opatreniam na zníženie rizika:

- Edukačný materiál pre lekára
- Informačný balíček pre pacienta

Edukačný materiál pre lekára obsahuje nasledovné:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov
- Príručka pre pacienta
- Karta pacienta

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov:

- Pacienti majú byť na liečbu BEQVEZOM vybraní na základe neprítomnosti už existujúcich protilátok proti AAVRh74var pomocou validovaného testu a stavu pečene na základe laboratórnych a zobrazovacích údajov.
- Na informovanie o dôležitých identifikovaných rizikách hepatotoxicity a dôležitých možných rizikách tvorby inhibítorov faktora IX, tromboembolických udalostí, rizika malignity vo vzťahu k integrácii vektora do DNA buniek tela, prenosu na tretie strany (horizontálny prenos) a prenosu zárodočnou líniou a o chýbajúcich informáciách o dlhodobej bezpečnosti a o možnosti minimalizácie týchto rizík.
- Pred prijatím rozhodnutia o liečbe má zdravotnícky pracovník prediskutovať riziká, prínosy a nejasnosti týkajúce sa BEQVEZU s pacientom, keď predstavuje BEQVEZ ako možnosť liečby, vrátane:
 - toho, že neboli identifikované žiadne prediktívne faktory pre nereagujúcich pacientov alebo slabo reagujúcich pacientov. Pacienti, ktorí na liečbu nereagujú sú stále vystavení dlhodobým rizikám.
 - toho, že dlhodobé účinky liečby nemožno predvídať.
 - toho, že neexistuje plán opakovaného podávania lieku pacientom, ktorí na liečbu nereagujú alebo prestali reagovať.

- pripomenutia pacientom dôležitosť ich zaradenia do registra na sledovanie dlhodobých účinkov.
- toho, že použitie BEQVEZU bude v niektorých prípadoch vyžadovať súbežné podávanie kortikosteroidov na liečbu poškodenia pečene, ktoré tento liek môže vyvolať. To vyžaduje adekvátne sledovanie pacientov a dôkladné zváženie súbežného podávania iných liekov, rastlinných prípravkov a/alebo alkoholu na minimalizáciu rizika hepatotoxicity a potenciálneho zníženia terapeutického účinku BEQVEZU.
- toho, že pacient má byť po liečbe BEQVEZOM pravidelne testovaný na výskyt inhibítorov faktora IX.
- toho, že pacient od zdravotníckeho pracovníka dostane príručku pre pacienta a kartu pacienta.

Informačný balíček pre pacienta pozostáva z:

- Písomná informácia pre používateľa
- Príručka pre pacienta
- Karta pacienta

Príručka pre pacienta:

- Dôležitosť úplne porozumieť prínosom a rizikám liečby BEQVEZOM, čo je známe a čo ešte známe nie je o dlhodobých účinkoch súvisiacich s bezpečnosťou a účinnosťou.
- Preto, ešte pred prijatím rozhodnutia o tom, či liečba začne, lekár s pacientom prediskutuje nasledovné:
 - že BEQVEZ bude v niektorých prípadoch vyžadovať súbežnú liečbu kortikosteroidmi, aby sa preklenulo poškodenie pečene, ktoré tento liek môže vyvolať, a že lekár zabezpečí, aby boli pre pacienta dostupné pravidelné krvné testy na kontrolu odpovedi na BEQVEZ a zhodnotenie stavu pečene. Pacienti majú informovať zdravotníckeho pracovníka o súbežnom používaní kortikosteroidov alebo iných imunosupresív. Ak pacient nemôže užívať kortikosteroidy, lekár môže odporučiť iné lieky na liečbu problémov s pečeňou.
 - že nie všetci pacienti budú mať prínos z liečby BEQVEZOM a dôvody tohto sa ešte nestanovili. Pacienti nereagujúci na liečbu budú stále vystavení dlhodobým rizikám BEQVEZU.
 - podrobnosti o tom, ako dôležité potenciálne riziká tvorby inhibítorov faktora IX, tromboembolických udalostí, rizika malignity vo vzťahu k integrácii vektora do DNA buniek tela, prenosu na tretie strany (horizontálny prenos) a prenosu zárodočnou líniou možno rozpoznať a minimalizovať pravidelným sledovaním tak, ako odporúčajú lekári.
 - Pacient má okamžite vyhľadať lekársku starostlivosť, pokiaľ akékoľvek príznaky naznačujú tromboembolickú udalosť.
 - Pacienti mužského pohlavia alebo ich partnerky majú používať bariérovú antikoncepciu počas šiestich mesiacov po podaní BEQVEZU.
 - BEQVEZ obsahuje zložku vírusového vektora a môže byť spojený so zvýšeným rizikom malígneho nádoru. U pacientov s už existujúcimi rizikovými faktormi hepatocelulárneho karcinómu je potrebné pravidelné sledovanie pečene počas aspoň 5 rokov po liečbe BEQVEZOM.
 - pacienti nesmú darovať krv, spermie alebo orgány, tkanivá a bunky na transplantáciu.

- pacient má nosiť kartu pacienta vždy so sebou a ukázať ju každému lekárovi alebo zdravotnej sestre pri každej návšteve lekára.
- dôležitosť byť v registri pacientov na dlhodobé sledovanie počas 15 rokov.

Karta pacienta:

- Táto karta má informovať zdravotníckych pracovníkov, že pacient dostal BEQVEZ na hemofíliu B.
- Pacient má ukázať kartu pacienta lekárovi alebo zdravotnej sestre pri každej návšteve.
- Pacient má vyhľadať lekársku starostlivosť, pokiaľ akékoľvek príznaky naznačujú tromboembolickú udalosť.
- Pacient má podstupovať pravidelné krvné testy a vyšetrenia tak, ako nariadi lekár.
- Táto karta má upozorniť zdravotníckych pracovníkov, že pacient môže podstupovať liečbu kortikosteroidmi na minimalizáciu rizika hepatotoxicity BEQVEZU.
- Pacient nesmie darovať krv, spermie, orgány, tkanivá a bunky na transplantáciu.
- Pacienti mužského pohlavia majú zabezpečiť, že budú používať bariérovú metódu antikoncepcie počas 6 mesiacov po podaní BEQVEZU.
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Na ďalšie charakterizovanie dlhodobej účinnosti a bezpečnosti BEQVEZU u dospelých so závažnou a stredne závažnou hemofíliou B (vrodený nedostatok faktora IX) bez inhibítorov faktora IX v anamnéze a bez detekovateľných protilátok proti variantu AAV sérotypu Rh74 má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a predložiť záverečné výsledky štúdie C0371007 založenej na registri podľa odsúhlaseného protokolu.	31. december 2045
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Na ďalšie charakterizovanie dlhodobej účinnosti a bezpečnosti BEQVEZU u dospelých so závažnou a stredne závažnou hemofíliou B má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť záverečné výsledky štúdie C0371017, ktorá zahŕňa pacientov liečených BEQVEZOM vo všetkých klinických skúšaníach sponzorovaných držiteľom rozhodnutia o registrácii.	31. marec 2040

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti BEQVEZU u dospelých so závažnou a stredne závažnou hemofíliou B (vrodený nedostatok faktora IX) bez inhibítorov	31. december 2028

Popis	Termín vykonania
faktora IX v anamnéze a bez detekovateľných protilátok proti variantu AAV sérotypu Rh74 má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť priebežné výsledky (údaje zo 6 rokov) pivotnej štúdie C0371002 u 45 účastníkov, ktorí dostali dávku vypočítanú podľa aktuálnej koncentrácie šarže a údaje za najmenej 34 mesiacov u pacientov, ktorí dostali dávku na základe dávkovania podľa nominálnej koncentrácie.	
Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti BEQVEZU u dospelých so závažnou a stredne závažnou hemofiliou B (vrodený nedostatok faktora IX) bez inhibítorov faktora IX v anamnéze a bez detekovateľných protilátok proti variantu AAV sérotypu Rh74 má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť záverečné výsledky (údaje z 5 rokov) štúdie C0371003 s dlhodobým sledovaním u 14 účastníkov, ktorí dostali dávku 5×10^{11} vektorových genómov na kg (vg/kg) telesnej hmotnosti.	31. január 2025

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

BEQVEZ 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ vektorových genómov/ml koncentrát na infúzny roztok
fidanakogén-elaparvovek

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ vektorových genómov fidanakogén-elaparvoveku v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát (E339); hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát (E339); chlorid sodný; poloxamér 188 a vodu na injekcie. **Dalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

Na výpočet dávky pre pacienta si pozrite aktuálnu koncentráciu a informačný list o šarži.

Aktuálna koncentrácia vg/ml

Počet injekčných liekoviek injekčných liekoviek. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml extrahovateľného objemu.

Balenie špecifické pre pacienta obsahujúce dostatočné množstvo injekčných liekoviek na dávku pre každého pacienta.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie po zriedení.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote -90 °C až -60 °C a prepravovať pri teplote -100 °C až -60 °C.

Uchovávať vo zvislej polohe v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po rozmrazení znova nezmrazujte. Ďalšie informácie o uchovávaní si pozrite v písomnej informácii.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.

Zlikvidujte v súlade s miestnymi pokynmi pre farmaceutický odpad.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1838/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

BEQVEZ 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ vektorových genómov/ml koncentrát na infúzny roztok
fidanakogén-elaparvovek

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ vektorových genómov fidanakogén-elaparvoveku v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát (E339); hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát (E339); chlorid sodný; poloxamér 188 a vodu na injekcie. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

Na výpočet dávky pre pacienta si pozrite aktuálnu koncentráciu a informačný list o šarži.

Aktuálna koncentrácia vg/ml

Počet injekčných liekoviek injekčných liekoviek. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml extrahovateľného objemu.

Balenie špecifické pre pacienta obsahujúce dostatočné množstvo injekčných liekoviek na dávku pre každého pacienta.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie po zriedení.

Len na jednorazové použitie.

6. SPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote -90 °C až -60 °C a prepravovať pri teplote -100 °C až -60 °C.

Uchovávať vo vzpriamenej polohe v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po rozmrazení znova nezmrazujte. Ďalšie informácie o uchovávaní si pozrite v písomnej informácii.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.

Zlikvidujte v súlade s miestnymi pokynmi pre farmaceutický odpad.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1838/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY (KONCENTRÁT)
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

BEQVEZ 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ vektorových genómov/ml sterilný koncentrát
fidanakogén-elaparvovek
i.v. po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

1 ml

6. INÉ

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA INFORMAČNOM LISTE O ŠARŽI (LIS)
PRILOŽENOM KU KAŽDÉMU BALENIU PRE JEDNÉHO PACIENTA**

1. NÁZOV LIEKU

BEQVEZ 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ vektorových genómov/ml koncentrát na infúzny roztok
fidanakogén-elaparvovek

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,79 – $1,21 \times 10^{13}$ vektorových genómov fidanakogén-elaparvoveku v 1 ml.

Aktuálna koncentrácia uvedená nižšie sa má použiť na výpočet dávky pre pacienta.

**3. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
A DÁVKA LIEKU**

VÝPOČET DÁVKY PRE PACIENTA

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml extrahovateľného objemu.

Odporúčaná dávka BEQVEZU je jednorazová dávka 5×10^{11} vektorových genómov na kg (vg/kg) telesnej hmotnosti podávaná ako intravenózna infúzia po zriedení.

Telesná hmotnosť pacienta (kg): _____ Výška (m): _____ BMI (kg/m²): _____

Na stanovenie dávky pre pacienta sú potrebné nasledovné kroky výpočtu:

1. Výpočet hmotnosti na stanovenie dávky pre pacienta

Dávkovanie BEQVEZU je založené na indexe telesnej hmotnosti pacienta (*body mass index*, BMI) v kg/m².

Úprava hmotnosti pacienta na výpočet dávky podľa BMI

BMI pacienta	Úprava hmotnosti pacienta na výpočet dávky
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Hmotnosť na výpočet dávky = aktuálna telesná hmotnosť
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Stanovte podľa nasledovného výpočtu: Hmotnosť na výpočet dávky (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{výška (m)}]^2$

Poznámka:

- Priebežný výpočet s výškou (m²) sa NESMIE zaokrúhľovať.
- Hmotnosť na výpočet dávky sa má zaokrúhľiť na 1 desatinné miesto.

2. Výpočet objemu dávky pre pacienta v mililitroch (ml)

Hmotnosť na výpočet dávky pre pacienta v kg $\times$ dávka na kilogram (5×10^{11} vg/kg) = dávka vo vg, ktorá sa má podať

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

Dávka vo vg, ktorá sa má podať ÷ aktuálna koncentrácia (vg/ml) = objem dávky pre pacienta v ml

_____ vg ÷ _____ (vg/ml) = _____ ml

4. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

5. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Ušchovajte tento dokument a majte ho k dispozícii pri príprave na podanie BEQVEZU.

6. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

7. DÁTUM EXSPIRÁCIE A ĎALŠIE ŠPECIFICKÉ INFORMÁCIE TÝKAJÚCE SA ŠARŽE

INFORMÁCIE O DODANEJ ŠARŽI

Nasledovná šarža bola vyrobená a zahrnutá do tejto dodávky.

Číslo šarže

Počet injekčných liekoviek

Aktuálna koncentrácia (vektorové genómy/ml)

Dátum expirácie

8. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.

Zlikvidujte v súlade s miestnymi pokynmi pre farmaceutický odpad.

9. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

10. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

11. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1838/001

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

BEQVEZ 0,79 – 1,21 × 10¹³ vektorových genómov/ml koncentrát na infúzny roztok fidanakogén-elaparvovek

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Lekár vám dá kartu pacienta. Kartu si pozorne prečítajte a dodržiavajte pokyny, ktoré sú v nej uvedené.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je **BEQVEZ** a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete **BEQVEZ**
3. Ako sa **BEQVEZ** podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať **BEQVEZ**
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je **BEQVEZ** a na čo sa používa

BEQVEZ je liek na génovú terapiu, ktorý obsahuje liečivo fidanakogén-elaparvovek. Liek na génovú terapiu účinkuje tak, že do tela doručí gén na opravu genetickej chyby.

BEQVEZ sa používa na liečbu závažnej a stredne závažnej hemofílie B (vrodený nedostatok faktora IX) u dospelých, ktorí nemajú a ani nemali inhibitory faktora IX, a ktorí nemajú protilátky proti AAV (adeno-asociovaný vírus) vírusovému vektoru sérotyp Rh74var.

Ľudia s hemofiliou B sa narodia so zmenenou formou génu potrebného na tvorbu faktora IX, bielkoviny nevyhnutnej na zrážanie krvi a zastavenie akéhokoľvek krvácania. Ľudia s hemofiliou B majú nedostatočné hladiny faktora IX a sú náchylní na epizódy vnútorného alebo vonkajšieho krvácania.

Ako **BEQVEZ** účinkuje

Liečivo v BEQVEZE, fidanakogén-elaparvovek, dodáva fungujúcu verziu génu faktora IX do tela na opravu genetickej chyby, ktorá spôsobuje ťažkosti s krvácaním. Gén je zabudovaný do vírusu, ktorý bol upravený tak, aby sa v tele nemohol šíriť, ale aby mohol doručiť kópiu génu faktora IX do buniek pečene. To umožní pečeni vytvoriť proteín faktora IX a zvýšiť hladiny funkčného faktora IX v krvi. To pomáha zlepšiť zrážanie krvi a zabráni alebo obmedzí epizódy krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete **BEQVEZ**

BEQVEZ nesmiete dostať

- ak ste alergický na fidanakogén-elaparvovek alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak trpíte aktívnou infekciou, ktorá je buď akútna (krátkodobá) alebo chronická (dlhodobá) a nie je kontrolovaná liekmi (pozri časť 2 Upozornenia a opatrenia).

- ak máte pokročilú fibrózu pečene (zjazvenie a zhrubnutie tkaniva pečene) alebo pokročilú cirhózu pečene (zjazvenie kvôli dlhodobému poškodeniu pečene) (pozri časť 2 Upozornenia a opatrenia).

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného alebo ak si nie ste ničím z vyššie uvedeného istý, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako dostanete BEQVEZ.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaná liečba BEQVEZOM, váš lekár vykoná niekoľko testov.

Krvné testy na protilátky

Váš lekár najprv otestuje krv, aby zistil, či máte protilátky (bielkoviny) proti typu vírusu používanému pri výrobe tohto lieku. Tieto protilátky môžu brániť lieku, aby účinkoval správne.

Testy na kontrolu zdravotného stavu pečene

Faktor IX sa po liečbe BEQVEZOM tvorí v pečeni. Ak máte alebo ste mali akékoľvek problémy s pečeňou, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Tento liek môže viesť k zvýšeniu hladín určitých enzýmov (bielkoviny nachádzajúce sa v tele), ktoré obvykle tvorí pečeň, keď je poškodená.

Váš lekár pred začiatkom liečby vykoná testy na kontrolu zdravotného stavu pečene, aby rozhodol, či je pre vás tento liek vhodný. Tie zahŕňajú:

- krvné testy na kontrolu hladiny pečeňových enzýmov a bilirubínu (produkt rozpadu červených krviniek),
- testy na kontrolu fibrózy (zjazvenie a zhrubnutie tkaniva) pečene.

Porozprávajte sa so svojim lekárom o tom, čo môžete robiť na zlepšenie a udržanie zdravotného stavu pečene vrátane informovania sa o tom, ako ostatné lieky, ktoré užívate, môžu ovplyvňovať pečeň (pozri časť 2 Iné lieky a BEQVEZ).

Po liečbe BEQVEZOM

Vedľajšie účinky súvisiace s infúziou

Vedľajšie účinky súvisiace s infúziou vrátane reakcií z precitlivenosti (alergických reakcií) môžu nastať počas alebo krátko po podaní (kvapkaní) infúzie BEQVEZU. Váš lekár vás bude sledovať počas a aspoň 3 hodiny po podaní infúzie.

Príznaky vedľajších reakcií súvisiacich s infúziou môžu zahŕňať nízky krvný tlak, horúčku, búšenie srdca, nevoľnosť, vracanie, zimnicu alebo bolesť hlavy. Ak sa u vás vyskytnú tieto alebo akékoľvek iné príznaky počas infúzie alebo krátko po nej, **okamžite** to povedzte svojmu lekárovi.

V závislosti od vašich príznakov môže byť infúzia spomalená alebo prerušená. Ak sa infúzia preruší, môže sa znova spustiť pomalšou rýchlosťou, keď reakcia na infúziu odznie. Váš lekár môže tiež zvážiť, či je potrebné vám podať lieky, ktoré pomáhajú zvládnuť reakcie na infúziu.

Pravidelné krvné testy

Po liečbe BEQVEZOM bude váš lekár naďalej kontrolovať váš zdravotný stav. Je dôležité, aby ste so svojim lekárom prediskutovali harmonogram týchto krvných testov, aby mohli byť vykonané podľa potreby. Počas prvého roka bude váš lekár opakovať testovanie pečeňových enzýmov a faktora IX jedenkrát alebo dvakrát týždenne počas prvých 12 týždňov, týždenne počas 13. až 18. týždňa, potom

v 24., 32., 42. a 52. týždni. Následne, od 2. roka do konca 3. roka, sa bude testovanie vykonávať štvrťročne, potom dvakrát ročne od 4. roka do konca 6. roka a ročne po 6. roku.

Pečeňové enzýmy

BEQVEZ vyvolá vo vašom imunitnom systéme reakciu (prirodzená obrana tela). To môže viesť k zvýšeniu hladiny určitých pečeňových enzýmov v krvi nazývaných transaminázy. Lekár vám bude pravidelne sledovať hladiny pečeňových enzýmov, aby sa uistil, že liek účinkuje tak, ako má:

- Ak u vás dôjde k zvýšeniu pečeňových enzýmov, môže vám robiť krvné testy na kontrolu hladiny pečeňových enzýmov častejšie, kým sa nevrátia do normálu.
- V prípade potreby môže váš lekár po konzultácii s lekárom, ktorý má skúsenosti s ochoreniami pečene, vykonať aj ďalšie testy na vylúčenie iných príčin zvýšenia pečeňových enzýmov.
- Ďalší liek: môže byť potrebné, aby ste po začiatku liečby užívali ďalší liek (kortikosteroidy) 2 mesiace alebo dlhšie na liečbu zvýšených hladín transamináz alebo zníženej aktivity faktora IX pozorovanej v laboratórnych testoch. Váš lekár môže prispôbiť dávku tohto lieku na základe výsledkov vašich krvných testov a vašej odpovede na liečbu.

Hladiny faktora IX

Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať hladiny faktora IX, aby zistil, či bola liečba BEQVEZOM účinná. Ak sa u vás vyskytne zvýšenie hladín pečeňových enzýmov alebo budete musieť užívať ďalší liek (napr. kortikosteroidy), budete krvné testy na kontrolu hladín faktora IX podstupovať častejšie, kým sa hladiny pečeňových enzýmov nevrátia na normálnu úroveň alebo neprestanete užívať ďalší liek.

Neutralizačné protilátky proti proteínom faktora IX (inhibitory faktora IX)

Po podaní BEQVEZU existuje riziko, že vaše telo vytvorí neutralizačné protilátky proti faktoru IX, ktoré môžu zabrániť správne fungovaniu faktora IX. Ak sa nedosiahne kontrola epizód krvácania, lekár vám môže skontrolovať krv na prítomnosť týchto protilátok.

Riziko malignity, ktoré sa môže spájať s BEQVEZOM

Liečba BEQVEZOM začlení do buniek pečene novú DNA. Aj keď o tom z klinických skúšaní s BEQVEZOM nie sú dôkazy, táto DNA sa teoreticky môže začleniť do DNA buniek pečene alebo do DNA iných buniek v tele. Následkom toho BEQVEZ môže prispieť k riziku nádorového ochorenia, napr. nádorové ochorenie pečene (hepatocelulárny karcinóm). Mali by ste sa preto o tom porozprávať so svojím lekárom.

Po liečbe BEQVEZOM sa od vás očakáva, že sa zaradíte do klinického skúšania s následným sledovaním, ktoré má pomôcť pri skúmaní dlhodobého účinku liečby po dobu 15 rokov, ako liečba ďalej účinkuje a sledovaniu akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré môžu súvisieť s liečbou. V prípade nádorového ochorenia vám môže váš lekár odobrať vzorku nádoru (biopsia) aby skontroloval, či sa BEQVEZ začlenil do DNA buniek.

Ak ste pacient s už existujúcimi rizikovými faktormi pre hepatocelulárny karcinóm (napr. máte fibrózu pečene, hepatitídu B, hepatitídu C alebo stukovatenie pečene (nealkoholické tukové ochorenie pečene)), váš lekár bude pravidelne (napr. každý rok) monitorovať stav vašej pečene dlhodobo po dobu aspoň 5 rokov po podaní BEQVEZU a vykoná nasledovné testy:

- jedenkrát ročne ultrazvuk pečene a
- jedenkrát ročne krvné testy na kontrolu zvýšenia hladiny alfa-fetoproteínu.

Riziko abnormálneho zrážania krvi

Faktor IX je bielkovina potrebná na tvorbu stabilných zrazenín v krvi. Po liečbe BEQVEZOM sa vám má zvýšiť hladina faktora IX. U niektorých pacientov sa môže na určitý čas zvýšiť na hodnoty presahujúce normálny rozsah.

Neobvykle zvýšené hladiny faktora IX môžu spôsobiť abnormálne zrážanie krvi, čo zvyšuje riziko vzniku krvných zrazenín, napríklad v pľúcach (pľúcny tromboembolizmus) alebo v krvnej cieve nohy (žilová alebo arteriálna trombóza). Môže vám hroziť riziko abnormálneho zrážania krvi, ak máte už existujúce problémy so srdcom a krvnými cievami (napr. ochorenie srdca (kardiovaskulárne ochorenie) v minulosti, zhrubnuté a stuhnuté tepny (ateroskleróza), vysoký krvný tlak (hypertenzia) alebo ak ste diabetik alebo máte viac ako 50 rokov).

Okamžite sa poraďte so svojim lekárom, ak na sebe spozorujete príznaky abnormálneho zrážania krvi, ako je náhla bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, náhly nástup svalovej slabosti, strata citlivosti a/alebo rovnováhy, znížená bdelosť, ťažkosti s rečou alebo opuch jednej alebo oboch nôh.

Imunokompromitovaní pacienti alebo pacienti s HIV alebo inou infekciou

Ak ste imunokompromitovaný (keď je váš imunitný systém oslabený, čo vedie k zníženej schopnosti bojovať s infekciami), podstupujete alebo budete podstupovať liečbu potláčajúcu váš imunitný systém alebo máte HIV alebo inú novú alebo nedávnu infekciu, váš lekár rozhodne, či budete môcť dostať BEQVEZ. Použitie BEQVEZU je kontraindikované u pacientov s aktívnou infekciou, ktorá je buď akútna (krátkodobá) alebo chronická (dlhodobá) a nie je kontrolovaná liekmi (pozri časť 2 BEQVEZ nesmiete dostať).

Používanie inej liečby hemofílie

Po použití BEQVEZU sa poraďte so svojim lekárom o tom, či alebo kedy máte ukončiť inú liečbu hemofílie, a vypracujte si liečebný plán, čo robiť v prípade operácie, úrazu, krvácania alebo akýchkoľvek zákrokov, ktoré by mohli potenciálne zvýšiť riziko krvácania. Je veľmi dôležité, aby ste pokračovali v pozorovaní a návštevách lekára, aby sa zistilo, či potrebujete na zvládnutie hemofílie použiť inú liečbu. Okamžite sa porozprávajte so svojim lekárom v prípade opakujúcich sa alebo nekontrolovaných epizód krvácania.

Opätovné podanie génovej terapie v budúcnosti

Po podaní BEQVEZU bude váš imunitný systém tvoriť protilátky proti bielkovinám v obale adeno-asociovaného vírusu (AAV) v BEQVEZE. Zatiaľ nie je známe či alebo za akých podmienok je možné liečbu BEQVEZOM zopakovať. Ak by bolo vaše telo vystavené lieku druhýkrát, nie je známe, či tieto protilátky rozpoznávajú vírus a zabránia lieku fungovať. Tiež ešte nie je známe či alebo za akých podmienok je možné následné použitie inej AAV génovej terapie.

Vyhýbanie sa darovaniu krvi a darcovstvu na transplantácie

Liečivo v BEQVEZE môže byť prechodne vylučované vašou krvou, semenom alebo odpadovými látkami tela, čo je proces označovaný ako vylučovanie (pozri aj časť 2, Používanie antikoncepcie).

Aby sa zaistilo, že osoby bez hemofílie B nebudú vystavené DNA z BEQVEZU, nesmiete darovať krv, spermie, orgány, tkanivá alebo bunky na transplantáciu po tom, ako vás liečili BEQVEZOM.

Deti a dospelávajúci

BEQVEZ sa nemá používať u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov, pretože v tejto skupine ešte nebol skúmaný.

Iné lieky a BEQVEZ

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky a/alebo rastlinné prípravky, povedzte to svojmu lekárovi, pretože môžu ovplyvňovať správne fungovanie tohto lieku.

Niektoré lieky, rastlinné prípravky alebo alkohol ovplyvňujú pečeň, čo môže ovplyvniť reakciu na tento liek a môžu zvýšiť riziko poškodenia pečene. Informujte svojho lekára o nových liekoch, ktoré začnete užívať po liečbe, pretože tieto lieky môžu ovplyvniť vašu pečeň.

Po liečbe BEQVEZOM môžete potrebovať liečbu kortikosteroidmi (pozri časť 2 Upozornenia a opatrenia). Keďže kortikosteroidy môžu ovplyvniť imunitný systém tela, očkovacie látky nemusia účinkovať správne. Je dôležité, aby ste sa nechali zaočkovať pred podaním BEQVEZU. Váš lekár môže upraviť načasovanie podania očkovacích látok a môže odporučiť, aby ste nepodstupovali určité očkovania počas liečby kortikosteroidmi. Liečba kortikosteroidmi tiež môže byť ovplyvnená inými liekmi. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako dostanete BEQVEZ.

- BEQVEZ sa neodporúča u žien, ktoré môžu otehotnieť alebo sú tehotné. Nie je známe, či sa môže BEQVEZ bezpečne používať u týchto pacientiek, keďže účinky na tehotenstvo a ešte nenarodené dieťa nie sú známe.
- BEQVEZ sa neodporúča používať počas tehotenstva. Nie je známe, či tento liek môže uškodiť vášmu ešte nenarodenému dieťaťu, keď sa vám podá počas tehotenstva.
- BEQVEZ sa nesmie používať počas dojčenia. Nie je známe, či sa tento liek vylučuje do materského mlieka u ľudí. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť.

Používanie antikoncepcie

Pacienti mužského pohlavia majú zabezpečiť, aby počas 6 mesiacov potom, ako dostanú liečbu BEQVEZOM používali bariérovú metódu antikoncepcie a partner(ka) sa musia počas tohto obdobia vyhýbať kontaktu so semenom. Po tom, ako dostanú liečbu, tiež nesmú darovať spermie.

Je to preto, aby sa zabránilo teoretickému riziku, že sa gén faktora IX z liečby otca BEQVEZOM preniesie na dieťa alebo sexuálneho partnera/sexuálnu partnerku pacientky/pacienta s neznámymi dôsledkami. Poradte sa so svojim lekárom, aké metódy antikoncepcie sú pre vás vhodné.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ľudia, ktorí dostali BEQVEZ, majú vedľa iných účinkov, ako napr. dočasné bolesti hlavy a závraty, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa u vás takéto vedľajšie účinky vyskytnú, máte byť opatrný/-á, kým nebudete mať istotu, že negatívne neovplyvňujú vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak máte akékoľvek otázky, poraďte sa so svojim lekárom.

BEQVEZ obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa BEQVEZ podáva

Liečbu vám bude podávať v nemocnici alebo v centre na liečbu hemofílie lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch zrážania krvi.

Lekár vypočíta množstvo lieku, ktoré dostanete, podľa vašej hmotnosti (5×10^{11} vg/kg). Liečba BEQVEZOM pozostáva z jednej infúzie (kvapkanie) do žily. Infúzia sa bude podávať po dobu 1 hodiny. Ak sa u vás objavia príznaky reakcií na podanie infúzie, infúzia môže byť spomalená (pozri časť 2 Upozornenia a opatrenia).

Ďalšie lieky, ktoré môžete potrebovať

Váš lekár vám môže dať ďalší liek (kortikosteroidy) na úpravu imunitnej odpovede tela na vírus. Užívajte tento liek podľa pokynov lekára. Pred infúziou vám tiež môžu podávať liečbu faktorom IX.

Vysadenie liečby exogénnym faktorom IX

Môže trvať niekoľko týždňov, kým sa po infúzii BEQVEZU dosiahne zlepšenie kontroly krvácania.

Váš lekár vám bude pravidelne sledovať hladiny aktivity faktora IX v krvi, t.j. jedenkrát alebo dvakrát týždenne počas prvých 12 týždňov, potom v pravidelných intervaloch, a rozhodne, či a kedy máte dostať, znížiť alebo ukončiť liečbu exogénnym faktorom IX (pozri časť 2 Upozornenia a opatrenia).

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa použitia BEQVEZU, opýtajte sa svojho lekára.

Ak sa vám podá viac BEQVEZU, ako sa má

Je nepravdepodobné, že by ste dostali príliš veľa tohto lieku, keďže dávka je podávaná v nemocnici. Ak však dostanete príliš veľa BEQVEZU, váš lekár bude potrebovať vykonať viac krvných testov a liečiť vás podľa potreby.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí

- Zvýšené hladiny transamináz (pečeňových enzýmov) pozorované v krvných testoch.

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 ľudí

- Bolesť hlavy
- Bolesť brucha
- Závraty
- Nevoľnosť (nauzea)
- Horúčka (pyrexia)
- Slabosť (asténia)
- Zvýšená hladina kreatinínu (produkt rozpadu svalov) pozorovaná v krvných testoch
- Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (ukazovateľ poškodenia tkaniva) pozorovaná v krvných testoch

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek iný vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať BEQVEZ

Nasledujúce informácie sú určené pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí budú pripravovať a podávať tento liek.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

BEQVEZ sa musí uchovávať vo zvislej polohe a v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajúte pri teplote -90 °C až -60 °C a prepravujete pri teplote -100 °C až -60 °C. Balenia vybrané z mrazničky (-90 °C až -60 °C) sa môžu uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) až do 5 minút na prenos medzi prostrediami s ultranízkou teplotou.

Po rozmrazení znova nezmrazujte.

Zmrazeným injekčným liekovkám vo vnútornej škatuli trvá približne 1 hodinu, kým sa pri izbovej teplote (do 30 °C) rozmrazia. Celkový čas pri izbovej teplote od vybratia injekčných liekoviek z mrazničky do začiatku prípravy dávky nemá byť dlhší ako 3 hodiny.

Po rozmrazení sa liek nemá znova zmrazovať a môže sa uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C vo vnútornej škatuli po dobu 24 hodín. Čas použiteľnosti po riedení je 24 hodín.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo BEQVEZ obsahuje

- Liečivo je fidanakogén-elaparovok. Každá 1 ml injekčná liekovka obsahuje približnú koncentráciu $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ vektorových genómov/ml.
- Ďalšie zložky sú dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát (E339); hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát (E339); chlorid sodný; poloxamér 188 a voda na injekcie (pozri časť 2, BEQVEZ obsahuje sodík).

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.

Ako vyzerá BEQVEZ a obsah balenia

BEQVEZ je koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

BEQVEZ sa dodáva v 2 ml plastovej injekčnej liekovke s extrahovateľným objemom 1 ml.

Po rozmrazení je BEQVEZ číry až mierne opalescenčný bezfarebný až svetlohnedý roztok.

BEQVEZ sa dodáva v škatuli obsahujúcej počet injekčných liekoviek potrebných na dávku pre jedného pacienta.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

България

Magyarország

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 (bezplatné)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (pobočka na Cypre)
Τηλ: +357 22 817690

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 40

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dôležité: pred použitím si pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

BEQVEZ sa v rámci zariadenia musí prepravovať v uzavretých, nerozbitných a nepriepustných obaloch.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.

S BEQVEZOM sa má manipulovať asepticky za sterilných podmienok.

Pri manipulácii s BEQVEZOM alebo pri jeho podávaní sa majú nosiť osobné ochranné pomôcky (vrátane rukavíc, bezpečnostných okuliarov, laboratórneho plášt'a a rukávov).

Rozmrazovanie

- Uchovávajúte v pôvodnom obale na zabránenie vystaveniu priamemu slnečnému žiareniu a ultrafialovému svetlu.
- BEQVEZ uchovávajúte v pôvodnom obale vo zvislej polohe.
- Vyberte vnútornú škatuľu z vonkajšej škatule.
- Injekčné liekovky s BEQVEZOM rozmrazujte vo zvislej polohe vo vnútornej škatuli počas 1 hodiny pri izbovej teplote (15 °C až 30 °C).
- Injekčnými liekovkami sa môže jemne krúžiť, nesmú sa však pretrepávať ani prevracať.
- Celkový čas pri izbovej teplote od vybratia injekčných liekoviek z mrazničky do začiatku prípravy dávky nemá presiahnuť 3 hodiny.
- Pred použitím injekčné liekovky vizuálne skontrolujte ohľadom pevných častíc a zmenu farby. Pred použitím overte, že v roztoku nie sú prítomné viditeľné kryštály ľadu. Injekčné liekovky, ktoré obsahujú viditeľné čiastočky, nepoužívajte. Rozmrazený roztok v injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescenný, bezfarebný až svetlohnedý.
- Injekčné liekovky sa nesmú znova zmrazovať.

Príprava pred podávaním

Tento liek sa pripravuje na intravenóznú infúziu zriedením v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s 0,25 % ľudským sérovým albumínom (*human serum albumin*; HSA).

Príprava riediaceho roztoku (injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s 0,25 % HSA)

- HSA používaný na prípravu tohto lieku musí byť komerčne dostupný. Odporúča sa 20 % w/v alebo 25 % w/v HSA.
- Vypočítajte objem HSA potrebný na dosiahnutie finálnej koncentrácie 0,25 % w/v HSA v 200 ml konečného objemu infúzie.
- Vypočítajte objem lieku potrebný na liečbu špecifickú pre pacienta.
 - Informácie vzťahujúce sa ku koncentrácii vektorových genómov na injekčnú liekovku a kroky výpočtu pre liek, si pozrite v priloženom informačnom liste o šarži (LIS).
 - Poznámka: koncentrácia vektorových genómov v LIS je aktuálna koncentrácia v každej injekčnej liekovke, ktorá sa má použiť na výpočty na prípravu dávky.
- Vypočítajte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) potrebný na dosiahnutie konečného objemu infúzie 200 ml, keď sa skombinuje s liekom a HSA.
- Skombinujte vypočítaný objem HSA s vypočítaným objemom injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) vo vhodnej nádobe na intravenóznú infúziu.
- Riediaci roztok jemne premiešajte. Nepretrepávajte. Pred pridaním BEQVEZU inkubujte riediaci roztok v infúznej nádobe pri izbovej teplote (15 °C až 30 °C) po dobu aspoň 10 minút.

Príprava infúzneho roztoku

- Pred podávaním vizuálne skontrolujte rozmrazený liek na prítomnosť pevných častíc. Injekčné liekovky, ktoré obsahujú viditeľné častice, nepoužívajte.
- Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.
- Vypočítaný objem BEQVEZU extrahujte z injekčných liekoviek pomocou aseptickkej techniky a sterilných pomôcok.
- Extrahovaný objem BEQVEZU skombinujte s riediacim roztokom (0,9 % chloridu sodného s 0,25 % HSA) na celkový infúzny objem 200 ml.
- Infúzny roztok jemne premiešajte. Nepretrepávajte.
- Infúzny roztok sa má pred podávaním pacientovi nechať dosiahnuť izbovú teplotu.

Podávanie infúzneho roztoku

- Na intravenózne použitie.
- Infúziu nepodávajte ako intravenóznú injekciu alebo bolus.
- Na podávanie sa môže použiť intravenózný 0,2 µm filter v hadičke.
- Infúzny roztok sa má podávať pacientovi počas približne 60 minút.

- V prípade reakcie na infúziu počas podávania sa má rýchlosť infúzie znížiť alebo sa má infúzia zastaviť (pozri časť 4.4).

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

Je nutné predchádzať náhodnému vystaveniu sa BEQVEZU. V prípade vystavenia pokožky musí byť postihnuté miesto dôkladne umyté mydlom a vodou podľa miestnych postupov. V prípade zasiahnutia očí musí byť zasiahnutá oblasť dôkladne preplachovaná vodou po dobu aspoň 15 minút.

Opatrenia na likvidáciu lieku

Nepoužitý liek a jednorazové materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s BEQVEZOM (napr. injekčné liekovky, všetky materiály používané na injekciu vrátane ihl a akéhokoľvek nepoužitého lieku), musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi usmerneniami pre farmaceutický odpad.

Všetok rozliaty BEQVEZ sa musí utrieť absorpčným gázovým tampónom a oblasť rozliatia sa musí vydezinfikovať roztokom bielidla a následne alkoholovými utierkami. Všetky materiály použité na čistenie sa musia uzavrieť do dvoch vreciek a zlikvidovať podľa miestnych usmernení ohľadom zaobchádzania s farmaceutickým odpadom.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie