

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ векторни генома/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Фиданакоген елапарвовек е лекарствен продукт за генна терапия, който се състои от рекомбинантен вирусен капсид, получен от естествено срещащ се аденосвързан вирусен серотип Rh74 (AAVRh74var) пакетиращ геном, съдържащ трансген на човешки коагуляционен фактор IX (FIX), модифициран да е вариант на фактор IX (Padua) с висока активност, известен като FIX-R338L.

Фиданакоген елапарвовек се произвежда в човешки ембрионални бъбречни клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки ml фиданакоген елапарвовек (fidanacogene elaparvovect) съдържа $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ векторни генома (vg).

Всеки флакон съдържа използваем обем 1 ml.

Количествената информация относно действителната концентрация и изчисляването на дозата на пациента е предоставена в Информационния лист на партидата (LIS), който придружава лекарствения продукт за лечение.

Общият брой флакони във всяка опаковка съответства на нуждите за дозата на отделния пациент в зависимост от телесното тегло на пациента и действителната концентрация (вж. точки 4.2 и 6.5).

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 4,55 mg натрий на флакон.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до светлокафяв разтвор с pH 6,8 - 7,8 и осмоларитет приблизително 348 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

BEQVEZ е показан за лечение на тежка и умерено тежка хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX) при възрастни пациенти без анамнеза за инхибитори на фактор IX и без откриваеми антитела срещу вариант AAV серотип Rh74.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се прилага в сертифициран медицински център от лекар с опит в лечението на хемофилия. Препоръчва се този лекарствен продукт да се прилага в здравни заведения, където има на разположение персонал и оборудване за лечение на възможни реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).

Преди инфузията на фиданаксен елапаровек трябва да се приложи профилактична доза заместващ фактор IX (вж. точка 4.4).

Избор на пациент

Допустимостта за лечение трябва да бъде потвърдена в рамките на 8 седмици преди инфузията чрез резултатите от следните изследвания:

- отрицателният резултат за съществуващи AAVRh74^{var} антитела трябва да бъде оценен с медицинско изделие за *in vitro* диагностика (*in vitro* diagnostic, IVD) с CE маркировка за съответно предназначение. Ако няма налично IVD с CE маркировка, трябва да се използва алтернативен валидиран тест.
- отсъствие на клинично значимо чернодробно заболяване (вж. точки 4.3 и 4.4).
- отрицателен резултат за инхибитори на фактор IX чрез анамнеза и тест < 0,6 Bethesda единици (BU).
- отсъствие на активни инфекции – или остри (като остри инфекции на дихателните пътища или остър хепатит), или неконтролирани хронични инфекции (като активен хроничен хепатит В, хепатит С или инфекция с човешки имунодефицитен вирус [HIV]) (вж. точка 4.3).

Дозировка

Препоръчителната доза BEQVEZ е единична доза 5×10^{11} векторни генома на kg (vg/kg) телесно тегло.

За определяне на дозата на пациента са необходими следните стъпки за изчисляване:

Изчисляване на теглото на пациента за определяне на дозата

Дозата BEQVEZ се базира на индекса на телесната маса (ИТМ) на пациента в kg/m².

Таблица 1. Корекции на теглото на пациента за определяне на дозата в зависимост от ИТМ

ИТМ на пациента	Корекция на теглото на пациента (kg) за определяне на дозата
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Тегло за определяне на дозата = Действително телесно тегло
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Определете с използване на следното изчисление: Тегло за определяне на дозата (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{Ръст (m)}]^2$

Забележка:

- Междинното изчисление на ръста (m²) НЕ трябва да се закръглява.
- Теглото за определяне на дозата трябва да се закръгли до 1 десетичен знак.

Изчисляване на обема на дозата за пациента в милилитри (ml)

Тегло на пациента в килограми за определяне на дозата (kg) × Целева доза на килограм
(5 × 10¹¹ vg/kg) = Дозата в vg, която да бъде приложена

Дозата в vg, която да бъде приложена ÷ Действителната концентрация (vg/ml)* = Обема на дозата за пациента в ml

*Вижте приложения LIS за информация относно действителната концентрация в vg на флакон.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на фиданакоген елапарвовек при пациенти с тежко чернодробно увреждане не са проучвани. Фиданакоген елапарвовек е противопоказан при пациенти с напреднала чернодробна фиброза или напреднала чернодробна цироза (вж. точка 4.3) и употребата му не се препоръчва при пациенти с други значими хепатобилиарни нарушения (вж. точка 4.4).

Пациенти с положителен резултат за HCV/HBV/HIV

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с положителен резултат за вируса на хепатит С (HCV), хепатит В (HBV) и/или човешки имунодефицитен вирус (HIV). Има ограничени данни при пациенти с контролирани инфекции с HIV и анамнеза за активна инфекция с HCV и HBV (вж. точки 4.3 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Безопасността и ефикасността на BEQVEZ не са проучени при пациенти с клинично значимо бъбречно увреждане (креатинин > 2,0 mg/dl).

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на фиданакоген елапарвовек при пациенти на възраст ≥ 63 години не са установени. Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на фиданакоген елапарвовек при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За интравенозно приложение след разреждане.

BEQVEZ се прилага като интравенозна инфузия на единична доза в продължение на приблизително 60 минути в подходящ обем за инфузия (вж. точка 6.6).

Да не се прилага като интравенозно струйно вливане или като болус. Ако по време на приложението възникне реакция, свързана с инфузията, скоростта на вливане трябва да бъде намалена или инфузията да бъде спряна, за да се гарантира поносимост от пациента. Ако инфузията бъде спряна, тя може да бъде възобновена при по-ниска скорост след отзвучаване на реакцията (вж. точка 4.4).

Преди приложение трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съответства на уникалните данни за пациента (т.е. номер на партида) на флаконите, вътрешните картонени опаковки, външните картонени опаковки и придружаващата документация. Общият брой

флакони, които трябва да се приложат, също трябва да бъде потвърден със специфичните за пациента данни в LIS.

За подробни указания относно приготвянето, приложението, мерките, които да се предприемат при случайна експозиция, и изхвърлянето на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни инфекции – остри или неконтролирани хронични (вж. точка 4.4.).

Напреднала чернодробна фиброза или напреднала чернодробна цироза (вж. точка 4.4.).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Съществуващ имунитет срещу AAVRh74var

Образуване на антитела срещу AAVRh74var може да настъпи след експозиция на вирус, който е много подобен на модифицирания вирус. Преди приложение трябва да се потвърди отсъствието на антитела срещу AAVRh74var с използване на подходящо валидиран анализ (вж. точки 4.1 и 4.2). Препоръчва се дозата да бъде приложена на пациентите възможно най-скоро (напр. в рамките на 8 седмици) след изследването за антитела, потвърждаващо отсъствието на антитела срещу AAVRh74var.

Оценка на хепатобилиарния статус преди лечение

Оценката на хепатобилиарния статус преди лечение трябва да потвърди отсъствието на клинично значимо хепатобилиарно заболяване, както е дефинирано чрез някои от следните:

- нива на аланин трансаминаза (ALT), аспартат трансаминаза (AST) или алкална фосфатаза (ALP) $> 2 \times$ горна граница на нормата (ULN), като се има предвид, че може да са необходими най-малко 2 отчитания за интерпретиране на вариационността с течение на времето (най-много в рамките на 4 седмици)
- билирубин $> 1,5 \times$ ULN (най-много в рамките на 4 седмици)
- текуща коагулопатия, свързана с черния дроб, хипоалбуминемия, персистираща жълтеница, цироза, активен вирусен хепатит
- анамнеза за портална хипертония, спленомегалия или чернодробна енцефалопатия
- отрицателна оценка за фиброза (най-много 3 месеца преди инфузията)

В случай на рентгенови данни за чернодробни отклонения и/или трайно повишение на чернодробните ензими се препоръчва да се обмисли консултация с хепатолог за оценка на допустимостта за приложение на BEQVEZ.

Пациенти с активни, както остри, така и неконтролирани хронични инфекции

Липсва клиничен опит от приложение на фиданакоген елапарвовек при пациенти с остри инфекции (като остри респираторни инфекции или остър хепатит) или неконтролирани хронични инфекции (като активен хроничен хепатит В). Възможно е такива остри или неконтролирани инфекции да окажат влияние върху отговора към фиданакоген елапарвовек и да намалят неговата ефикасност и/или да предизвикат нежелани реакции. Лечението с фиданакоген елапарвовек е противопоказано при пациенти с такива инфекции (вж. точка 4.3). При наличие на признаци или симптоми на остри или неконтролирани хронични активни инфекции лечението с фиданакоген елапарвовек трябва да се отложи до отзвучаване или овладяване на инфекцията.

Има ограничени клинични данни при пациенти с контролирана HIV инфекция, лекувани с фиданакоген елапарвовек.

Реакции, свързани с инфузията

Възможни са реакции, свързани с инфузията, включително реакции на свръхчувствителност и анафилаксия, по време или скоро след инфузията на фиданакоген елапарвовек. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за реакции, свързани с инфузията, през целия период на инфузията и най-малко 3 часа след края на инфузията. Препоръчителната скорост на вливане трябва да се спазва стриктно, за да се гарантира поносимост от пациента. При подозрение за реакция, свързана с инфузията, е необходимо забавяне или незабавно спиране на инфузията (вж. точка 4.2). Трябва да се приложи лечение за реакциите, свързани с инфузията, според клиничната преценка и съгласно указанията за лечение на алергични реакции, включително прекратяване на инфузията и/или приложение на подходящо лечение.

За свеждане до минимум на риска от остри реакции на свръхчувствителност пациентите трябва да се наблюдават внимателно за клинични признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията, и реакции на свръхчувствителност от бърз или забавен тип. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните симптоми и признаци на свръхчувствителност и да бъдат посъветвани да се свържат с техния лекар и/или да потърсят незабавно спешна медицинска помощ, ако получат реакция, свързана с инфузията.

Прекратяване приложението на концентрати на фактор IX

След инфузия на фиданакоген елапарвовек пациентите трябва да прекратят профилактиката, след като нивата на ендогенен FIX:C се приемат за достатъчни за предотвратяване на спонтанно кървене.

Наблюдение на активността на фактор IX и чернодробната функция

След приложението на фиданакоген елапарвовек пациентите могат да развият преходно и асимптоматично повишение на трансаминазите (вж. точка 4.8). Въпреки че точната етиология на повишението все още не е установена, смята се, че имуномедираното повишение на показателите при чернодробни функционални тестове (liver function tests, LFTs) е в резултат на отговор, предизвикан от AAV капсида, с последващ лизис на хепатоцити и възпаление.

Нивата на ALT/AST и активността на фактор IX трябва да се наблюдават след приложението на фиданакоген елапарвовек (вж. Таблица 2). Препоръчва се наблюдение на креатинин фосфокиназата (CPK) за оценка на алтернативни причини за повишенията на ALT (включително потенциални хепатотоксични лекарства или средства, консумация на алкохол или натоварващи физически упражнения). Трябва да се започне лечение с кортикостероиди при повишение на аминотрансферазата за лечение на реакции, свързани с черния дроб, и предотвратяване или намаляване на потенциалната редукция на трансгенната експресия (вж. Таблица 3 и Таблица 4).

През първите шест месеца след приложение на BEQVEZ целта на наблюдаването на черния дроб и фактор IX е да се открие повишение на трансаминазите, което може да предполага или да се придружава от понижена активност на фактор IX и е възможно да указва необходимост от започване на лечение с кортикостероиди. След първите 6 месеца от приложението на BEQVEZ наблюдението на черния дроб и фактор IX има за цел да оцени състоянието на черния дроб и риска от кървене.

Таблица 2. Препоръчително наблюдение на чернодробната функция (ALT и AST) и активността на фактор IX*

Времеви период	Честота на наблюдение ^a
Седмици 1 до 12	Веднъж или два пъти седмично
Седмици 13 до 18	Седмично
Седмици 19 до 52 (края на година 1)	В седмици 24, 32, 42 и 52
Година 2 до края на година 3 ^b	На три месеца
Година 4 до края на година 6	Два пъти годишно
След година 6	Годишно

* Препоръчва се, когато е възможно, да се използва същата лаборатория за наблюдение с течение на времето, особено през времеви период за вземането на решение за лечение с кортикостероиди, с цел намаляване до минимум на ефекта на междублабораторна вариабилност.

^a По време на постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите се препоръчва седмично наблюдение, както и според клиничната необходимост. Промяна на честотата на проследяване може да е показана и в зависимост от статуса на отделния пациент.

^b Като се започне на седмица 65

Вариабилност на изследванията за активност на фактор IX

По отношение проследяване на активността на фактор IX резултатите от проучване на място сочат междублабораторна вариабилност между различни едноетапни реагенти, използвани в проучването, като повече вариабилност се наблюдава при по-ниските нива (0,025 IU/ml). Тези резултати подкрепят предходни данни, които демонстрират разлики в активността на фактор IX от трансгенно получен FIX-R338L вариант при различни едноетапни и хромогенни анализи, като се наблюдава консистентно по-висока активност на фактор IX при базирани на силициев диоксид едноетапни анализи.

Препоръчва се, когато е възможно, да се използва същата лаборатория (хромогенни или едноетапни тестове) за наблюдение на активността на фактор IX с течение на времето, особено през времеви период за вземането на решение за лечение с кортикостероиди, с цел намаляване до минимум на ефекта на междублабораторна вариабилност.

Въз основа на *in vitro* проучване протеин на вариант на трансгенен FIX-R338L при плазмени проби от участниците на фиданактоген елапаровек, не повлиява откриването на FIX активност от получени от плазма, рекомбинантни или рекомбинантни FIX продукти с удължен полуживот, които са добавени в плазмените проби и оценени с два едноетапни анализа (Actin FSL и SynthASil), както и с хромогенен анализ с използване на Rox FIX. Гликол-пегилирани рекомбинантни FIX продукти не са оценени в проучването. Предлага се да не се използва анализ, базиран на силициев диоксид, за активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) за измерване на FIX:C в присъствието на (рекомбинантни) FIX продукти; трябва да се направи справка в съответната продуктова информация за указанията относно наблюдението, когато се използват (рекомбинантни) FIX продукти.

Започване и употреба на кортикостероиди

Лечението с кортикостероид трябва да започне, ако се наблюдава повишение на аминотрансферазата или намаляване на активността на фактор IX, за поддържане на трансгенната експресия чрез трансдуцирани хепатоцити (вж. Таблица 3 и Таблица 4). Има

ограничена информация относно ползата от започване на нов курс с кортикостероид след първите 6 месеца от приложението на BEQVEZ.

В Таблица 3 е предоставен препоръчителният курс за постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите (напр. преднизон/преднизолон), който ще бъде взет предвид на първо място за потискане на отклонения в чернодробните лабораторни изследвания. Препоръчва се да се направи справка с продуктова информация на кортикостероида относно рисковете и необходимите предпазни мерки. При отсъствието на алтернативна етиология, лечението с кортикостероиди за индуциран от вектора хепатит се препоръчва настоятелно, ако е изпълнен някой от следните критерии:

Повишени трансаминази (ALT и AST)

- Стойност на трансаминаза $2 \times \text{ULN}$ или еднократно повишение $\geq 1,5$ пъти от последната стойност, получена преди инфузията (вж. точка 4.2).
- Последователни повишения.

Понижаване на активността на фактор IX

- Еднократно значимо понижаване, което може да причини риск от кървене, несвързано със скорошно вливане на външен фактор IX или инхибитор на фактор IX.
- Последователни понижавания, ако възникнат през първите 120 дни след инфузията.

Таблица 3. Препоръчителна схема на лечение за перорални кортикостероиди

График (схема на лечение с перорален кортикостероид)	Преднизолон/преднизон (mg/ден)
Седмица 1	~60 до 100 според телесното тегло
Седмица 2	60*
Седмица 3	40
Седмица 4	30
Седмица 5	30
Поддържаща доза до връщане на ALT/AST до изходното ниво	20
Постепенно намаляване на дозата след достигане на изходното ниво	Намалете с 5 mg/ден до достигане на 10 mg/ден, след което намалете с 2,5 mg/седмица до 5 mg дневно.

* Последващото постепенно намаляване на преднизолон/преднизон не трябва да се започва, докато нивата на ALT и/или AST не се понижат при най-малко 2 последователни лабораторни изследвания или се върнат приблизително до изходните (преди приложението) нива и достигане на плато на каквото и да е понижаване на активността на фактор IX.

Ако няма данни за отзвучаване на повишението на трансаминазите или понижаване на активността на фактор IX след първата седмица от пероралното лечение с кортикостероид, обмислете използване на комбинация от интравенозен метилпреднизолон и перорални кортикостероиди и направете консултация с хепатолог според необходимостта (вж. Таблица 4).

Таблица 4. Препоръчителна схема на лечение за комбинация от интравенозни и перорални кортикостероиди

График (схема на лечение с кортикостероид)	Перорален преднизолон/преднизон (mg/ден)	Интравенозен метилпреднизолон (mg/ден)
Дни 1* до 3	Неприложимо (непр.)	1 000
Дни 4 до 7	20	непр.
Седмица 2	60	непр.
Седмица 3	60	непр.
Седмица 4	40	непр.
Седмица 5	30	непр.
Седмица 6	30	непр.
Седмица 7	20	непр.
Седмица 8	10	непр.
Седмица 9	5	непр.

* Ден 1 на увеличаване на лечението

Наблюдение за развитие на инхибитор на фактор IX

Липсват клинични данни при пациенти с откриваеми инхибитори на фактор IX, лекувани с фиданакоген елапаровек. BEQVEZ не е показан за употреба при пациенти с анамнеза за инхибитори на фактор IX (вж. точка 4.1).

Пациентите трябва да се наблюдават чрез подходящи клинични наблюдения и лабораторни изследвания за развитие на инхибитори на фактор IX след приложение на BEQVEZ. Трябва да се извърши анализ за наличие на инхибитори на фактор IX, ако кръвенето не е контролирано или плазмените нива на активност на фактор IX се понижат.

Риск от злокачествено заболяване във връзка с интегриране на вектора в ДНК на клетките на организма

Тъй като съществува теоретичен риск от злокачествена трансформация, водеща до рак в резултат на AAV-медирано интегриране в ДНК на клетката гостоприемник, трябва да се обмисли редовно дългосрочно проследяване (вж. „Дългосрочно проследяване“).

Препоръчва се на пациенти със съществуващи рискови фактори за хепатоцелуларен карцином (като чернодробна фиброза, хепатит С или В, неалкохолна чернодробна стеатоза) да се извършва редовен скрининг на черния дроб с ултразвук и редовно наблюдение за повишения на алфа-фетопротеин (AFP) веднъж годишно в продължение на най-малко 5 години след приложение на BEQVEZ (вж. точка 4.3).

В случай на поява на злокачествено заболяване лекуващият медицински специалист трябва да се свърже с притежателя на разрешението за употреба за получаване на указания относно вземането на проби от пациента за изследване за потенциално интегриране на вектора и анализ на мястото на интегриране.

Мерки във връзка с отделяне на трансгенна ДНК

Пациентите от мъжки пол трябва да бъдат информирани за необходимостта от контрацептивни мерки за тях и техните партньорки с детероден потенциал. BEQVEZ не се препоръчва при жени с детероден потенциал (вж. точка 4.6).

BEQVEZ може да бъде предаден на лица, различни от лекувания пациент, чрез екскрети и секрети на пациента (вж. точка 5.2). Временно отделяне на вектора при интравенозно прилагани AAV-базирани генни терапии се наблюдава главно чрез урината и, до известна степен, чрез слюнката и слюз.

За свеждане до минимум на риска от предаване на други лица пациентите трябва да бъдат инструктирани относно подходящата хигиена на ръцете при пряк контакт със секретите или екскретите на пациента.

Тези предпазни мерки трябва да се спазват за период от 6 месеца след инфузията на BEQVEZ, особено в случай на бременност или имунодефицит на лицата с близък контакт.

Риск от тромбоемболични събития

При пациентите с хемофилия В със съществуващи рискови фактори за тромбоемболични събития, такива като анамнеза за сърдечносъдово или кардиометаболитно заболяване, артериосклероза, хипертония, диабет, напреднала възраст, потенциалният риск за тромбогенност може да е по-висок след лечение.

Трябва да се направи оценка на пациентите преди и след приложението на фиданакоген елапарвовек за рискови фактори за тромбоза и общи сърдечносъдови рискове. Въз основа на постигнатите нива на активност на фактор IX пациентите трябва да бъдат посъветвани в зависимост от тяхното индивидуално състояние. Пациентите трябва незабавно да потърсят медицинска помощ, ако забележат признаци или симптоми, сочещи тромботично събитие.

Имунокомпрометирани пациенти

В клиничните проучвания с фиданакоген елапарвовек не са включени имунокомпрометирани пациенти, включително пациенти, получили имunosупресивно лечение в рамките на 30 дни преди инфузията на фиданакоген елапарвовек.

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт при тези пациенти не са установени. Употребата при имunosупресирани пациенти се базира на преценката на медицинските специалисти, като се вземат предвид общото здравословно състояние на пациента и възможността за използване на кортикостероиди след лечението с фиданакоген елапарвовек.

Употреба на концентрати на фактор IX или хемостатични средства след лечение с фиданакоген елапарвовек

След приложение на фиданакоген елапарвовек:

- Може да се използват концентрати на фактор IX/хемостатични средства за лечение в периоперативни условия и в случай на инвазивни процедури, хирургична операция, травма или кървене съгласно актуалните ръководства за лечение на хемофилия и въз основа на текущите нива на активност на фактор IX на пациента.
- Ако нивата на активност на фактор IX на пациента са константно ≤ 2 IU/dl и пациентът получава повтарящи се епизоди на спонтанно кървене, лекарите трябва да обмислят употребата на концентрати на фактор IX за свеждане до минимум на такива епизоди съгласно текущите ръководства за лечение на хемофилия. Целевите стави трябва да бъдат лекувани съгласно приложимите ръководства за лечение.

При наблюдението на хемостатичната активност на пациента вижте точка 4.4 относно лабораторните изследвания след инфузия на BEQVEZ.

Повторно лечение и ефект на други AAV-медиирани терапии

Не е известно дали и при какви условия лечението с фиданакоген елапаровек може да бъде повторено и до каква степен изграждането на ендегенни кръстосано реактивни антитела може да взаимодейства с капсидите на AAV векторите, използвани при други генни терапии, потенциално оказвайки влияние върху ефикасността им на лечение.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с този лекарствен продукт, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация. Тази информация е предоставена в Картата на пациента, която трябва да бъде дадена на пациента след лечението.

Дългосрочно проследяване

Очаква се пациентите да бъдат включени в регистър за проследяване на пациентите с хемофилия в продължение на 15 години след инфузията, за да се разбере по-добре дългосрочната безопасност и ефикасност на тази генна терапия.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

BEQVEZ се разрежда с разтвори, съдържащи натрий (вж. точка 6.6), и това трябва да се вземе предвид във връзка с общия натрий от всички източници, които ще бъдат приложени на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Хепатотоксични лекарствени продукти или вещества

Опитът от употреба на фиданакоген елапаровек при пациенти, получаващи хепатотоксични лекарствени продукти или използващи хепатотоксични вещества, е ограничен. Трябва да се обръща особено внимание при приложението на потенциални хепатотоксични лекарствени вещества, билкови добавки и алкохол при пациенти, лекувани с фиданакоген елапаровек, тъй като ефикасността на фиданакоген елапаровек може да е намалена и рискът от сериозни чернодробни реакции може да е повишен след приложение на фиданакоген елапаровек.

Преди приложение на фиданакоген елапаровек текущите съпътстващи лекарствени продукти на пациента трябва да бъдат прегледани за определяне дали те следва да бъдат променени за предотвратяване на възможни очаквани взаимодействия.

След приложение на фиданакоген елапаровек съпътстващите лекарства на пациента трябва да се проследяват, особено през първата година, и да се оцени необходимостта от промяна на съпътстващите лекарствени продукти въз основа на състоянието на черния дроб и риска за пациента. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на ALT и на активността на фактор IX (напр. от веднъж седмично до веднъж на всеки 2 седмици през първия месец) при започване на ново лекарство с цел оценка на потенциалните ефекти върху двете нива.

Взаимодействия с лекарствени продукти, които могат да понижат или повишат плазмените концентрации на кортикостероидите

Лекарствените продукти, които могат да понижат или повишат плазмените концентрации на кортикостероидите (напр. лекарствени продукти, които индуцират или инхибират цитохром P450 3A4), могат да понижат ефикасността на кортикостероидната схема или да засилят техните нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Ваксинации

Преди инфузията на фиданакоген елапарвовек трябва да се потвърди, че на пациента са направени всички необходими ваксинации. Може да е необходимо схемата на ваксиниране на пациента да бъде променена с оглед на съпътстващата имуномодулираща терапия. На пациентите не трябва да се прилагат живи ваксини, докато получават имуномодулираща терапия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Не са провеждани специални проучвания за фертилитета/ембриофеталното развитие при животни за установяване дали употребата при жени с детероден потенциал и по време на бременност може да е вредна за новороденото дете (теоретичен риск за интегриране на вирусния вектор във феталните клетки чрез вертикална трансмисия). Освен това липсват данни за даване на препоръка за конкретна продължителност на контрацептивните мерки при жени с детероден потенциал. Поради това BEQVEZ не се препоръчва при жени с детероден потенциал.

Контрацепция след приложение при мъже

В продължение на 6 месеца след приложението на фиданакоген елапарвовек лекуваните пациенти с репродуктивен потенциал и техните партньорки с детероден потенциал трябва да избягват или отлагат бременност чрез използване на бариерна контрацепция и да избягват контакт със семенна течност. Мъжете, лекувани с фиданакоген елапарвовек, не трябва да даряват сперма с цел свеждане до минимум на потенциалния риск от предаване на зародишната линия от бащата (вж. точка 4.4).

Бременност

Липсва опит от употребата на този лекарствен продукт по време на бременност. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни. Фиданакоген елапарвовек не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали фиданакоген елапарвовек се екскретира в кърмата при хора. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. BEQVEZ не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсва информация за ефектите на фиданакоген елапарвовек върху женския или мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Инфузията на фиданакоген елапарвовек може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциалните нежелани реакции, като главоболие и замаяност, които може да се появят скоро след приложението на фиданакоген елапарвовек, пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат с повишено внимание при шофиране и работа с машини, докато се уверят, че лекарственият продукт не им влияе неблагоприятно (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция след приложение е повишени трансаминази (43,3%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на фиданакоген елапарвовек е оценена при 60 пациенти, които са получили препоръчителната доза (5×10^{11} векторни генома/kg) в 2 открити клинични проучвания. Установените нежелани реакции при фиданакоген елапарвовек са представени в Таблица 5.

Нежеланите реакции са класифицирани съгласно системно-органната класификация на MedDRA и по честота. Категориите по честота са определени с използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5. Табличен списък на нежеланите реакции при фиданакоген елапарвовек

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие, Замаяност	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка**, Гадене	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишени трансаминази*	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, Астения	Чести
Изследвания	Повишен креатинин в кръвта, Повишена лактатна дехидрогеназа в кръвта	Чести

* Включва термините повишена аланин трансаминаза (ALT), повишена аспартат трансаминаза (AST), повишени чернодробни ензими, нарушена чернодробна функция, отклонения при изследванията на чернодробната функция, повишени трансаминази.

** Включва коремна и епигастрална болка.

Описание на избрани нежелани реакции

Отклонения при лабораторни изследвания на черния дроб

Четиридесет и три от 60 (71,7%) пациенти са с повишения на ALT, а 44 от 60 (73,3%) пациенти са с повишения на AST. Тридесет и седем от 60 (61,7%) пациенти с повишения на ALT имат и повишения на AST. Медианата на времето до поява на първото повишение на ALT е 39 дни (диапазон: 2 до 2 186 дни) и медианата на времето до отзвучаване на първото повишение на ALT е 13 дни (диапазон: 4 до 1 373 дни). Всички епизоди на повишение на ALT (52/52) от всички участници (36/36), започнали в рамките на 120 дни от инфузията на фиданакоген елапарвовек, отзвучават. Тридесет и един от участниците имат 58 епизода на повишение на

ALT след ден 120, а 83% от епизодите отзвучават към датата на заключване на данните. От неотзвучалите епизоди само при 3 пациенти остават > ULN.

Тридесет и един от 60 (51,7%) пациенти са получили кортикостероиди. Средното време до започване на кортикостероид е 46 дни. Средната продължителност на лечението с кортикостероид е 112 дни (диапазон: 41 до 276 дни). От пациентите, лекувани с кортикостероиди (n=31), никой не е получил повишение на ALT или на билирубин от степен 3 или по-висока, както е показано в Таблица 6 по-долу.

Таблица 6. Брой (%) на пациентите с повишение на ALT или билирубин и промяна на степента на повишение на ALT преди започване на кортикостероид и след спиране на кортикостероидното лечение

	N=31* n (%)		
≥ Степен 3 повишение на ALT преди лечение с кортикостероид [^]	0 (0%)		
≥ Степен 3 повишение на ALT след спиране на лечението с кортикостероид ^{&}	0 (0%)		
≥ Степен 3 повишение на билирубин преди лечение с кортикостероид [^]	0 (0%)		
≥ Степен 3 повишение на билирубин след спиране на лечението с кортикостероид ^{&}	0 (0%)		
	След спиране на кортикостероидното лечение ^{&}		
Преди лечение с кортикостероид	Нормално състояние	Степен 1	Степен 2
Повишение на ALT			
Нормално състояние	16 (51,6%)	4 (12,9%)	0
Степен 1	8 (25,8%)	2 (6,5%)	0
Степен 2	1 (3,2%)	0	0
Повишение на билирубин			
Нормално състояние	28 (90,3%)	3 (9,7%)	0
Степен 1	0	0	0

* Участници, които получават кортикостероиди.

[^] Последните резултати за чернодробните ензими ALT и билирубин и ALT преди започване на лечение с кортикостероид.

[&] Пиковите резултати за чернодробните ензими ALT и билирубин и ALT след спиране на лечението с кортикостероид.

СТСАЕ степени за повишение на ALT: Степен 1: > ULN до $3,0 \times \text{ULN}$, ако изходното ниво е нормално; $1,5$ до $3,0 \times$ изходното ниво, ако изходното ниво е с отклонение. Степен 2: > $3,0$ до $5,0 \times \text{ULN}$, ако изходното ниво е нормално; > $3,0$ до $5,0 \times$ изходното ниво, ако изходното ниво е с отклонение. Степен 3: > $5,0$ до $20,0 \times \text{ULN}$, ако изходното ниво е нормално; > $5,0$ до $20,0 \times$ изходното ниво, ако изходното ниво е с отклонение. Степен 4: > $20,0 \times \text{ULN}$, ако изходното ниво е нормално; > $20,0 \times$ изходното ниво, ако изходното ниво е с отклонение.

СТСАЕ степени за повишение на билирубин: Степен 1: > ULN до $1,5 \times \text{ULN}$, ако изходното ниво е нормално; $1,0$ до $1,5 \times$ изходното ниво, ако изходното ниво е с отклонение; Степен 2: > $1,5$ до $3,0 \times \text{ULN}$, ако изходното ниво е нормално; > $1,5$ до $3,0 \times$ изходното ниво, ако изходното ниво е с отклонение; Степен 3: > $3,0$ до $10,0 \times \text{ULN}$, ако изходното ниво е нормално; > $3,0$ до $10,0 \times$ изходното ниво, ако изходното ниво е с отклонение; Степен 4: > $10,0 \times \text{ULN}$, ако изходното ниво е нормално; > $10,0 \times$ изходното ниво, ако изходното ниво е с отклонение.

Имуногенност

При приложението на фиданакоген елапаровек има възможност да се генерира имунитет под формата на неутрализиращи антитела срещу векторния капсид, трансгена (фактор IX с вирусен произход) и като клетъчен отговор срещу трансдуцирани клетки, произвеждащи фактор IX.

Няма пациенти, развили инхибитори на фактор IX по време на клиничните проучвания с фиданакоген елапаровек. Понастоящем липсват данни за ефикасността на фиданакоген елапаровек, когато се използва при пациенти с анамнеза за инхибитори на фактор IX.

Наблюдава се трайно повишение на неутрализиращите анти-AAVRh74var антитела след приложение на фиданакоген елапаровек при всички пациенти, участващи в клинични проучвания и с оценка на неутрализиращите антитела. В клиничното проучване фаза 3 средната стойност на титъра на анти-AAVRh74var антитела на седмица 52 е 28 531,10 и остава като цяло повишена при оценката на седмица 156.

Лекуваните с фиданакоген елапаровек пациенти са изследвани за клетъчни имунни отговори към общите сборни капсиди и общия сборен фактор IX с използване на теста IEN-γ ELISpot. Резултатите от ELISpot не показват тенденция за предполагаем Т-клетъчен отговор (на базата на положителен ELISpot) като функция на времето през 1-годишния период след инфузията и в двете клинични проучвания фаза 3 или фаза 1/2.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсват данни от клинични проучвания за предозиране на фиданакоген елапаровек. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение и проследяване на лабораторните показатели (включително клиничните химични и хематологични показатели) за системен имунен отговор (вж. точка 4.4). В случай на предозиране се препоръчва симптоматично и поддържащо лечение според необходимостта по преценка на лекуващия лекар.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Фактори на кръвосъсирване, АТС код: **все още не е определен**

Механизъм на действие

Фиданакоген елапаровек е генна терапия, предназначена за доставяне на функционално копие на високо активния вариант Padua на гена на фактор IX (FIX-R338L) в трансдуцираните клетки за лечение на моногенната основна причина за хемофилия В.

Фиданакоген елапаровек е нерепликиращ се рекомбинантен AAV вектор, при който се използва AAVRh74var капсид за доставяне на стабилен трансген на човешки фактор IX. AAVRh74var капсидът може да трансдуцира хепатоцитите – естественото място за синтезиране на фактор IX. Генът на фактор IX във фиданакоген елапаровек е предназначен да пребивава в трансдуцираните клетки предимно като епизомална ДНК и експресията на трансгена се определя от специфичен за черния дроб стимулатор, което води до тъканно специфична, непрекъсната и устойчива експресия на протеина на фактор IX.

Терапията с фиданакоген елапаровек води до измерима, получена от векторна, коагулационна активност на фактор IX.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на фиданакоген елапаровек е оценена в открито многоцентрово проучване фаза 3 (C0371002, N = 45). В проучването са включени възрастни пациенти от мъжки пол на възраст 18 - 62 години с умерено тежка до тежка хемофилия В (активност на фактор IX $\leq 2\%$), които са отрицателни за неутрализиращо антитяло (nAb) срещу AAVRh74var и които са получили интравенозна инфузия на единична доза фиданакоген елапаровек 5×10^{11} vg/kg телесно тегло. Проследяването на пациентите след инфузията ще продължи общо 6 години на пациент. Всички пациенти са преминали през въвеждащо проучване от най-малко 6 месеца за събиране на данни за кървене и инфузия на изходното ниво, по време на което пациентите са получили профилактика съгласно обичайните грижи. Тези данни служат като контрол за сравнение с данните за ефикасността след инфузия с фиданакоген елапаровек.

Проучването изключва пациенти с активна инфекция с хепатит В или С, ALT/AST/ALP $> 2 \times \text{ULN}$, билирубин $> 1,5 \times \text{ULN}$, нестабилно чернодробно или жлъчно заболяване и значима чернодробна фиброза. Тридесет и трима от 45 (73,3%) пациенти са от бялата раса, 7 (15,6%) са азиатци, 1 (2,2%) е чернокож или афро-американец и 4 (8,9%) не са докладвани.

Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на кървене на годишна база (ABR) за общо кървене (лекувано и нелекувано) от седмица 12 до месец 15 спрямо обичайните грижи с профилактична схема на заместване на фактор IX, като се прави сравнение преди и след инфузия на фиданакоген елапаровек.

Вторичната крайна точка включва ABR за лекувано кървене, честота на инфузия на годишна база (AIR) на екзогенен фактор IX и потребление на FIX на годишна база; всичките от седмица 12 до месец 15. Нивото на активност на фактор IX, получен от вектор, продължава до 36 месеца.

ABR и употреба на екзогенен фактор IX на годишна база

ABR_{total}, получена през въвеждащия период преди инфузията на вектора, докато се прилага рутинна схема на профилактика, е 4,50 (95% CI: 1,84; 7,16) и ABR_{total} от седмица 12 до месец 15 след инфузията на фиданакоген елапаровек е 1,44 (95% CI: 0,57; 2,31). Фиданакоген елапаровек води до статистически значимо понижаване на ABR_{total} (разлика в лечението и 95% CI: -3,06 [-5,34; -0,78], двустранна $p = 0,0084$) в сравнение с профилактиката с фактор IX.

При шест от 45 (13,3%) пациенти профилактиката с фактор IX се възобновява след инфузията на фиданакоген елапаровек (основна причина: 5 поради нисък FIX:C и 1 поради честота на кървене), като времето до възобновяване варира от 5,1 месеца до 20,5 месеца.

Резултатите за ефикасност на фиданакоген елапаровек по отношение на ABR_{total}, ABR_{treat}, ABR_{total} от специфични видове (спонтанно, става, целева става), AIR и потребление на FIX на годишна база са представени в Таблица 7.

Таблица 7. Проучване C0371002: честота на кървене на годишна база, инфузии на фактор IX на годишна база и потребление на фактор IX на годишна база

	Профилактика с фактор IX (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR _{total} *		
Базирана на модел оценка (95% CI)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Разлика в лечението (95% CI)		-3,06 (-5,34; -0,78)
p-стойност за разликата в лечението		0,0084
Процентно намаление (95% CI)		68,0% (44,3%; 81,7%)
n (%) пациенти без кървене	13 (28,9)	28 (62,2)

	Профилактика с фактор IX (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR_{treat}		
Базирана на модел оценка (95% CI)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Разлика в лечението (95% CI)		-2,61 (-4,27; -0,96)
p-стойност за разликата в лечението		0,0020
Процентно намаление (95% CI)		78,2% (51,6%; 90,1%)
n (%) пациенти без кървене	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{total} на спонтанно кървене		
Базирана на модел оценка (95% CI)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
p-стойност за разликата в лечението		0,0191
Процентно намаление (95% CI)		78,9% (56,0%; 89,9%)
n (%) пациенти без кървене	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{total} на кървене в става		
Базирана на модел оценка (95% CI)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
p-стойност за разликата в лечението		0,0100
Процентно намаление (95% CI)		77,2% (57,4%; 87,8%)
n (%) пациенти без кървене	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{total} на кървене в целева става		
Базирана на модел оценка (95% CI)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
p-стойност за разликата в лечението		0,0372
Процентно намаление (95% CI)		84,8% (68,8%; 92,6%)
n (%) пациенти без кървене	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Средно (SD)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Медиана (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Процентно намаление		92,3%
n (%) пациенти без инфузия	0	29 (64,4)
Потребление на фактор IX на годишна база (IU/kg)		
Средно (SD)	3 168,56 (1 635,545)	239,39 (539,617)
Медиана (Q1, Q3)	2 350,07 (2 010,78; 4 353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Процентно намаление		92,4%

* Събитията на кървене, възникнали след възобновяване на профилактиката, са включени в анализа от седмица 12 до месец 15.

Периодът на анализ е от седмица 12 до месец 15 след инфузия на BEQVEZ. Никой от пациентите не се е оттеглил от проучването преди месец 15.

Базирана на модел оценка на ABR и двустранна p-стойност за разлика в лечението от генерализиран линеен модел (generalised linear model, GLM) с многократно измерване с отрицателно биномно разпределение и функция за връзка със самоличност.

Процентно намаление за ABR от GLM с многократно измерване с отрицателно биномно разпределение и функция за връзка с регистър.

ABR_{total} = честота на кървене на годишна база за всички случаи на кървене (лекувани и нелекувани с фактор IX, с изключение на кървене при процедури).

ABR_{treat} = честота на кървене на годишна база за лекувани случаи на кървене (лекувани с фактор IX, с изключение на кървене при процедури).

CI = доверителен интервал.

AIR = честота на инфузия на годишна база (по каквато и да е причина, включително периперативни инфузии).

Активност на фактор IX

От седмица 12 нататък нивата на фактор IX остават стабилни. Нивата на активност на фактор IX с течение на времето съобразно анализа са представени в Таблица 8.

Таблица 8. Проучване C0371002: активност на фактор IX с течение на времето съобразно анализа

				Промяна от изходното ниво ^S		
Посещение	n	Средно (SD)	Медиана (мин., макс.)	LS средно (SE) ^A	95% CI ^A	Едностранный р-стойност ^A
Едноетапен анализ (SynthASil реагент)*						
Седмица 12	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
Месец 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
Месец 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
Месец 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
Месец 36	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001
Едноетапен анализ (Actin FSL реагент)						
Седмица 12	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
Месец 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
Месец 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
Месец 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
Месец 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001
Хромогенен анализ						
Седмица 12	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
Месец 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
Месец 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001
Месец 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
Месец 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Всички проби, взети в рамките на 7 дни (14 дни, ако е използван продукт с удължен полуживот) от заместващата терапия с екзогенен FIX, не отговарят на критериите.

Ако участникът е оттеглил съгласието си, отпаднал преждевременно от проучването или е възобновил профилактиката с FIX, оценките при посещенията след оттегляне/отпадане/възобновяване са вписани въз основа на тежестта на заболяване му на изходно ниво (0,9% при тежко и 1,9% при умерено тежко заболяване).

* Едноетапен анализ, базиран на силициев диоксид

^S FIX:C на изходното ниво е вписан въз основа на съобщеното ниво на тежест на заболяването на изходно ниво. Ако пациентът е в категорията тежко заболяване (FIX:C < 1%), FIX:C на изходно ниво е вписан като 0,9%. Ако пациентът е в категорията умерено тежко заболяване (FIX:C 1 до ≤ 2%), FIX:C на изходно ниво е вписан като 1,9%.

^A Средната стойност по метода на най-малките квадрати (LS), стандартната грешка (SE), 95% CI и едностранната р-стойност са от линеен модел със смесен ефект с многократни измервания (repeated measures linear mixed effect model, MMRM) с участник като случаен ефект и визита по проучването като фиксиран ефект. Визитите по проучването с n ≥ 10 са включени в модела.

В Таблица 9 са представени дяловете на участниците в проучване C0371002, които постигат конкретни прагове на ниво на активност на фактор IX с течение на времето съобразно анализа.

85% от пациентите (33 от 39) на месец 15 са във или над средния диапазон (активност на FIX $\geq 5\%$) на базата на едноетапен анализ SynthASil и 67% и 71% на базата съответно на едноетапен анализ Actin FSL и на хромогенен анализ. 82% от пациентите (32 от 39) на месец 24 са във или над средния диапазон (активност на FIX $\geq 5\%$) на базата на едноетапен анализ SynthASil и 71% и 69% на базата съответно на едноетапен анализ Actin FSL и на хромогенен анализ.

Таблица 9. Участници, постигащи категория на активност на фактор IX в проучване C0371002 с течение на времето

Посещение	Категория на FIX:C	BEQVEZ (N = 45)		
		Едноетапен анализ (SynthASil реагент)* n (%)	Едноетапен анализ (Actin FSL реагент) n (%)	Хромогенен анализ n (%)
Седмица 12	Общо	44	44	44
	0 - < 5%	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5 - < 15%	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15 - < 40%	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40 - < 150%	10 (22,7)	0	0
	$\geq 150\%$	0	0	0
Месец 6	Общо	39	41	40
	0 - < 5%	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	5 - < 15%	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	15 - < 40%	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	40 - < 150%	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	$\geq 150\%$	0	0	0
Месец 15	Общо	39	39	38
	0 - < 5%	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	5 - < 15%	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	15 - < 40%	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	40 - < 150%	9 (23,1)	2 (5,1)	3 (7,9)
	$\geq 150\%$	0	0	0
Месец 24	Общо	39	38	39
	0 - < 5%	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5 - < 15%	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15 - < 40%	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40 - < 150%	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	$\geq 150\%$	0	0	0
Месец 36	Общо	13	13	13
	0 - < 5%	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	5 - < 15%	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	15 - < 40%	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	40 - < 150%	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	$\geq 150\%$	0	0	0

Всички проби, взети в рамките на 7 дни (14 дни, ако е използван продукт с удължен полуживот) от заместващата терапия с екзогенен FIX, не отговарят на критериите.

Ако участникът е оттеглил съгласието си, отпаднал преждевременно от проучването или възобновил профилактиката с FIX, оценките при посещенията след оттегляне/отпадане/ възобновяване са вписани въз основа на тежестта на заболяването му на изходно ниво (0,9% при тежко и 1,9% при умерено тежко заболяване).

* Едноетапен анализ, базиран на силициев диоксид

Дългосрочен ефект

В проучване C0371002 ефикасността остава стабилна от година 2 до година 4 след инфузия на фиданакоген елапарвовек (Таблица 10).

Таблица 10. Резюме на ABR_{total}, AIR и потребление на фактор IX на годишна база с течение на времето*

	Година 2 (месец 15 до месец 24) (N = 44)	Година 3 (месец 24 до месец 36) (N = 40)	Година 4 (месец 36 до месец 48) (N = 15)	Общо проследяване[#] (N = 45)
ABR_{total}				
Брой (%) на пациентите без кървене	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Средно (SD)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Медиана (мин., макс.)	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				
Брой (%) на пациентите без инфузия	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Средно (SD)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Медиана (мин., макс.)	0,00 (0,0; 92,4)	0,00 (0,0; 81,2)	0,00 (0,0; 18,3)	0,00 (0,0; 53,3)
Потребление на FIX на годишна база (IU/kg)				
Средно (SD)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Медиана (мин., макс.)	0,00 (0,0; 4402,7)	0,00 (0,0; 2752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2304,8)
Брой участници с възобновена профилактика с FIX (n)	1	0	0	6 [§]

* Пациентите са с различна продължителност на проследяването след инфузия на фиданакоген елапарвовек, а честотите на кървене и инфузия са на годишна база в рамките на всеки времеви период.

[#] От седмица 12 до 30 август 2023 г.

[§] Пет (5) участници са възобновили профилактиката с FIX между месец 5 и месец 15.

Ако при даден пациент е била възобновена схемата на профилактика с FIX, времевият период след възобновяване на схемата на профилактика е изключен от изчислението на крайната точка за ABR, но все пак е включен в изчислението за AIR.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с BEQUEZ в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на вроден дефицит на фактор IX (хемофилия В) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Нивата на векторна ДНК във фиданакоген елапарвовек са измерени и определени количествено в кръв и различни матрици на отделяне с използване на анализ за количествено определяне с

полимеразна верижна реакция (qPCR). Този анализ е чувствителен и специфичен за векторната ДНК във фиданактоген елапаровек, но може да открива и ДНК фрагменти.

Клинична фармакокинетика и отделяне

Отделянето на вектора след инфузия на фиданактоген елапаровек е оценено при 60 пациенти в множество времеви точки в клинични проучвания (C0371005/C0371003 и C0371002). Векторната ДНК се отделя чрез мононуклеарни клетки в периферната кръв (PBMC), слюнката, урината, спермата и серума/плазмата. Като цяло пиковите нива на векторна ДНК се наблюдават в рамките на първите две седмици след инфузията. Най-високи пикови концентрации на векторна ДНК се откриват в серума/плазмата в сравнение с други течни матрици (слюнка, урина, сперма). Наблюдавана е средна пикова концентрация на векторна ДНК $2,008 \times 10^9$ vg/ml в плазма (измерена само в C0371002). Средната пикова концентрация на векторна ДНК в каквато и да е матрица на отделяне е $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Пълен клирънс на векторната ДНК се дефинира като 3 последователни отрицателни резултата (напр. под границата на количествено определяне (below quantification limit, BQL)). Векторната ДНК се елиминира изцяло в серума, плазмата, слюнката и спермата в рамките на средно 1 - 4 месеца след инфузията, като PBMC е течността с най-бавен пълен клирънс в рамките на средно 12 месеца. В урината пиковата концентрация на векторната ДНК е много ниска в сравнение с плазмата и се понижава до пълен клирънс в рамките на средно 4 седмици след инфузията. В рамките на проучванията максималните наблюдавани времена за пълен клирънс на векторната ДНК в слюнка, урина и сперма са съответно 105 дни, 87 дни и 154 дни.

За допълнително охарактеризиране на отделения материал са изследвани проби от слюнка, сперма и урина от подгрупа от 17 пациенти в проучване C0371002 с използване на третиране с нуклеаза (MNase) преди екстракцията на ДНК. При третирането с нуклеаза свободната плаваща векторна ДНК се смита, така че да не може да бъде количествено определена, с което се гарантира, че след смилането материалът, който се определя количествено, е само капсулираната векторна ДНК. След третиране с нуклеаза и последваща екстракция на ДНК количеството фиданактоген елапаровек е измерено чрез qPCR. Средните концентрации в слюнка са сходни до седмица 2 между подгрупата, третирана с MNase и подгрупата без третиране с MNase, като всички участници са с концентрации BQL към седмица 9. В сперма средните концентрации са приблизително 33% по-ниски в подгрупата, третирана с MNase до седмица 3 и BQL за всички участници към седмица 11. В урина средните концентрации са приблизително 30% по-ниски в подгрупата, третирана с MNase до 72 часа след инфузията и са BQL за всички участници към седмица 2.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Не са наблюдавани нежелани находки в 90-дневно проучване за обща токсичност с единична интравенозна доза при дългоопашати макаци с дози до 5×10^{12} vg/kg (10 пъти препоръчителната доза при хора). В проучване за биоразпределението при маймуни са взети 22 тъканни проби, 30 и 92 дни след лечението. Най-високи нива на векторна ДНК са открити в черния дроб при нива приблизително 20 пъти по-високи, отколкото в далака – органът с вторите най-високи нива на геномна ДНК. Наблюдавано е много малко биоразпределение в тестисите.

Генотоксичност

В 2-годишно проучване за интегриране на вектора при дългоопашати макаци с приложение на 5×10^{12} vg/kg (10 пъти препоръчителната доза при хора) няма данни, че интегрирането на векторната ДНК в клетъчната ДНК на приемника води до променена чернодробна функция или хепатоцелуларна хиперплазия и карцином до 2 години. Профилът на интегриране се счита за

доброкачествен, тъй като интегрирането като цяло е случайно и с ниска честота, която е под публикуваните оценки за честотата на спонтанни мутации за черния дроб и поради отсъствието на значима клонална експанзия. Липсват неклинични данни за безопасността след 2 години.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност. Резултатите от анализа на мястото на интегриране, проведени при дългопашати макаци и кучета с хемофилия В, сочат доброкачествен профил и няма данни за клонална експанзия. Няма данни за хепатоцелуларна хиперплазия при маймуни при дисекция на ден 92 или на 2-рата година, нито при мишки в 1-годишно проучване.

Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието

Не са провеждани специални проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност на развитието, включително ембриофетални оценки и такива на фертилитета, тъй като мъжете представляват по-голямата част от пациентската популация за лечение с фиданакоген елапаровек. Потенциалът за предаване на зародишна линия е оценен при мъжки зайци и векторът вече не се открива в спермата 5 месеца след приложението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат монохидрат (E339)

Динатриев хидроген фосфат хептахидрат (E339)

Натриев хлорид

Полоксамер 188

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени замразени флакони

3 години

Неотворени размразени флакони

Размразяването на замразените флакони във вътрешната картонена опаковка ще отнеме до 1 час при стайна температура (до 30°C). Общото време за съхранение на стайна температура от изваждане на флаконите от мястото им на съхранение в замразено състояние до започване на приготвянето на дозата не трябва да бъде повече от 3 часа.

След размразяване лекарственият продукт не трябва да се замразява отново и може да се съхранява в хладилник при температура от 2°C до 8°C във вътрешната картонена опаковка за 24 часа.

Разреден инфузионен разтвор

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) с 0,25% човешки

серумен албумин (HSA), химична и физична стабилност по време на употреба е доказана за 24 часа при температура от 2°C до 30°C. Приложението на дозата фиданакоген елапарвовек на пациента трябва да бъде завършено в рамките на 24 часа след приготвянето на дозата.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура от -90°C до -60°C и да се транспортира при температура от -100°C до -60°C. Оригиначните опаковки, извадени от мястото за съхранение в замразено състояние (от -90°C до -60°C), може да се оставят на стайна температура (до 30°C) за период до 5 минути за прехвърляне между среди за съхранение при свръхниски температури.

Да се съхранява в изправено положение в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след размразяване и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

BEQVEZ се доставя във флакони 2 ml от цикличен олефин съполимер с еластомерна запушалка и пластмасова затваряща се с щракване капачка. Всеки флакон съдържа достатъчен обем за гарантиране на 1 ml използваем обем.

Общият брой флакони във всяка крайна опаковка съответства на нуждите относно дозата на конкретния пациент, в зависимост от телесното тегло и действителната концентрация, и е посочен на опаковката и в LIS. Крайната опаковка ще се състои от флакони, които се намират във вътрешната картонена опаковка и са поставени във външна картонена опаковка (специфична за пациента опаковка).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

BEQVEZ трябва да се транспортира в рамките на здравното заведение в затворени, устойчиви на счупване и протичане опаковки.

Този лекарствен продукт съдържа генетично-модифицирани организми.

С BEQVEZ трябва да се работи с използване на асептична техника при стерилни условия.

При работа със или приложение на BEQVEZ трябва да се използват лични предпазни средства (включително ръкавици, предпазни очила, престилка и ръкави).

Размразяване

- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се избегне излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.
- Съхранявайте BEQVEZ в изправено положение в оригиналната опаковка.
- Извадете вътрешната картонена опаковка от външната картонена опаковка.
- Размразете флаконите BEQVEZ в изправено положение във вътрешната картонена опаковка в продължение на 1 час при стайна температура (15°C до 30°C).

- Флаконите може да се разклащат внимателно с въртеливо движение, но не трябва да се разтръскват или обръщат.
- Общото време на стайна температура от изваждането на флаконите от мястото им на съхранение в замразено състояние до започването на приготвяне на дозата не трябва да превишава 3 часа.
- Преди употреба проверете визуално за частици и промяна на цвета. Уверете се, че няма видими ледени кристали в разтвора. Не използвайте флакони, които съдържат видими частици. Размразеният разтвор във флакона трябва да изглежда бистър до леко опалесцентен, безцветен до светлокафяв разтвор.
- Флаконите не трябва да се замразяват отново.

Приготвяне преди приложение

Този лекарствен продукт се приготвя за интравенозна инфузия чрез разреждане в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор с 0,25% човешки серумен албумин (HSA).

Приготвяне на разтвора на разредителя (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор с 0,25% HSA)

- Използваният за приготвянето на този лекарствен продукт HSA трябва да е такъв, който се предлага на пазара. Препоръчва се 20% w/v или 25% w/v HSA.
- Изчислете обема HSA, необходим за постигане на крайна концентрация от 0,25% w/v HSA в 200 ml краен обем за инфузия.
- Изчислете обема на лекарствения продукт, необходим за лечението на конкретния пациент.
 - Вижте придружаващия LIS за информация относно концентрацията на векторния геном на флакон и за стъпките за изчисляване на лекарствения продукт.
 - Забележка: Концентрацията на векторния геном в LIS е действителната концентрация на всеки флакон, която трябва да се използва при изчисленията за приготвяне на дозата.
- Изчислете обема на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, необходим за постигането на краен обем за инфузия 200 ml, когато се комбинира с лекарствения продукт и HSA.
- Комбинирайте изчисления обем HSA с изчисления обем на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в подходящ контейнер за интравенозна инфузия.
- Смесете внимателно разтвора на разредителя. Да не се разклаща. Оставете разтвора на разредителя в контейнера за инфузия на стайна температура (15°C до 30°C) за най-малко 10 минути преди добавяне на BEQVEZ.

Приготвяне на инфузионния разтвор

- Преди приложение визуално проверете размразения продукт за частици. Не използвайте флакони, които съдържат видими частици.
- Всеки флакон е само за еднократна употреба.

- Изтеглете изчисления обем BEQVEZ от флаконите, като използвате асептична техника и стерилни консумативи.
- Комбинирайте изтегления обем BEQVEZ с разтвора на разреждателя (натриев хлорид 0,9% с 0,25% HSA) за получаване на общ обем на инфузията 200 ml.
- Смесете внимателно инфузионния разтвор. Да не се разклаща.
- Преди приложение на пациента инфузионният разтвор трябва да бъде оставен да достигне стайна температура.

Приложение на инфузионния разтвор

- За интравенозно приложение.
- Да не се прилага като интравенозно струйно вливане или като болус.
- При приложението може да се използва интравенозна система с вграден 0,2 µm филтър.
- Инфузионният разтвор трябва да бъде приложен на пациента в продължение на приблизително 60 минути.
- При възникване на реакция, свързана с инфузията по време на приложението, скоростта на вливане трябва да се намали или инфузията да се спре (вж. точка 4.4).

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

Трябва да се избягва случайна експозиция на BEQVEZ. В случай на експозиция на кожата, засегнатата област трябва да се почисти щателно със сапун и вода, съгласно местните процедури. В случай на експозиция на очите, засегнатата област трябва да се промие щателно с вода в продължение на най-малко 15 минути.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и материалите за еднократна употреба, които може да са били в контакт с BEQVEZ (напр. флаконите, всички материали, използвани за инжекцията, включително иглите и неизползваният продукт), трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за фармацевтичните отпадъци.

Всички разливания на BEQVEZ трябва да бъдат почистени с абсорбиращ марлен тампон и областта на разливане трябва да се дезинфектира, като се използва разтвор на белина, последвано от напоени със спирт кърпички. Всички почистващи материали трябва да бъдат двойно опаковани и изхвърлени съгласно местните изисквания за работа с фармацевтични отпадъци.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1838/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 юли 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на BEQVEZ във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително комуникационните средства, методите на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Обучителната програма е предназначена да предостави информация за безопасната употреба на BEQVEZ и да информира за важни рискове, свързани с BEQVEZ.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където BEQVEZ е пуснат на пазара, всички медицински специалисти и пациентите/полагащите грижи лица, които се очаква да предписват, използват или наблюдават приложението на BEQVEZ, имат достъп до/им е предоставен следния обучителен пакет. Тези документи ще бъдат преведени на местния език, за да се гарантира, че лекарите и пациентите разбират мерките за намаляване на риска до минимум:

- Обучителен материал за лекаря
- Информационен пакет за пациента

Обучителният материал за лекаря се състои от:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти
- Ръководство за пациента
- Карта на пациента

Ръководството за медицинските специалисти:

- Пациентите трябва да бъдат избрани за лечение с BEQVEZ въз основа на отсъствието на съществуващи антитела срещу AAVRh74var, като за това се използва валидиран анализ, и съобразно състоянието на черния дроб въз основа на лабораторни изследвания и данни от образно изследване.
- Да предоставят информация за важните установени рискове за хепатотоксичност и важните потенциални рискове за развитие на инхибитори на фактор IX, тромбоемболични събития, риск от злокачествено заболяване във връзка с интегриране на вектора в ДНК на клетките на организма, предаване на трети лица (хоризонтално предаване) и предаване на зародишна линия, както и липсваща информация за дългосрочната безопасност и подробна информация как тези рискове могат да бъдат сведени до минимум.
- Преди вземане на решение за лечение медицинските специалисти трябва да обсъдят с пациента рисковете, ползите и несигурните аспекти на BEQVEZ, когато представят BEQVEZ като възможност за лечение, включително:
 - Че не са установени прогностични фактори за липса на или слаб отговор. Пациентите без отговор също са изложени на дългосрочни рискове.
 - Дългосрочните ефекти от лечението не могат да бъдат предвидени.

- Че няма планове за повторно приложение на лекарствения продукт при пациенти, при които няма отговор или отговорът е загубен.
- Трябва да напомнят на пациентите за важността от включването в регистър за проследяване на дългосрочните ефекти.
- Че при използването на BEQVEZ в някои случаи ще е необходимо съпътстващо приложение на кортикостероиди за лечение на увреждането на черния дроб, което лекарственият продукт може да индуцира. Това изисква подходящо проследяване на пациентите и внимателно вземане предвид на други съпътстващи лекарства, билкови добавки и/или алкохол за свеждане до минимум на риска от хепатотоксичност и потенциално намаляване на терапевтичния ефект на BEQVEZ.
- Че пациентът трябва да бъде изследван редовно за развитие на инхибитори на фактор IX след лечение с BEQVEZ.
- Че на пациента ще бъде предоставено ръководство за пациента и карта на пациента от медицинския специалист.

Информационният пакет за пациента се състои от:

- Листовка
- Ръководство за пациента
- Карта на пациента

Ръководството за пациента:

- Важността на пълното разбиране на ползите и рисковете от лечението с BEQVEZ, какво е известно и все още е неизвестно за дългосрочните ефекти, свързани с безопасността и ефикасността.
- Поради това преди вземане на решение за започване на лечение лекарят ще обсъди с пациента следното:
 - Че BEQVEZ в някои случаи ще изисква съпътстващо приложение на кортикостероиди за преодоляване на чернодробното увреждане, което това лекарство може да предизвика, както и че лекарят ще гарантира, че пациентите са на разположение за редовни кръвни изследвания за проверка на отговорите към BEQVEZ и оценка на състоянието на черния дроб. Пациентите трябва да информират медицинския специалист за текуща употреба на кортикостероиди или други имunosупресори. Ако пациентът не може да приема кортикостероиди, лекарят може да препоръча алтернативни лекарства за лечение на проблеми с черния дроб.
 - Че не всички пациенти могат да получат полза от лечението с BEQVEZ и че причините за това не са установени. Пациентите без отговор към лечението ще продължават да бъдат изложени на дългосрочните рискове с BEQVEZ.
 - Подробна информация как важните потенциални рискове за развитие на инхибитори на фактор IX, тромбоемболични събития, риск от злокачествено заболяване във връзка с интегриране на вектора в ДНК на клетките на организма, предаване на трети лица (хоризонтално предаване) и предаване чрез семенната течност могат да бъдат разпознати и сведени до минимум чрез редовно проследяване съгласно препоръките на лекарите.

- Пациентът незабавно трябва да потърси медицински съвет при каквито и да е симптоми, предполагащи тромбоемболично събитие.
- Пациентите от мъжки пол или техните партньорки трябва да използват бариерни контрацептивни средства в продължение на шест месеца след приложение на BEQVEZ.
- Че BEQVEZ има вирусен векторен компонент и че може да бъде асоцииран с повишен риск от злокачествен тумор. Че е необходимо редовно проследяване на черния дроб в продължение на най-малко 5 години след лечение с BEQVEZ при пациенти със съществуващи рискови фактори за хепатоцелуларен карцином.
- Пациентите не трябва да даряват кръв, сперма или органи, тъкани и клетки за трансплантация.
 - Че Картата на пациента трябва да се носи от пациента по всяко време и да се показва на всеки лекар или медицинска сестра всеки път, когато пациентът има планиран час за посещение при медицински специалист.
 - Важността от включването в регистър на пациентите за дългосрочно наблюдение в продължение на 15 години.

Картата на пациента:

- Тази карта е предназначена да информира медицинските специалисти, че пациентът е получил BEQVEZ за хемофилия В.
- Пациентът трябва да представя картата на пациента на лекар или медицинска сестра, когато има планиран час за посещение при медицински специалист.
- Пациентът трябва да потърси медицински съвет при каквито и да е симптоми, предполагащи тромбоемболично събитие.
- Че на пациента трябва да се правят редовни кръвни тестове и изследвания съгласно указанията на техния лекар.
- Картата трябва да предупреди медицинските специалисти, че пациентът може да е подложен на лечение с кортикостероиди за свеждане до минимум на риска от хепатотоксичност при BEQVEZ.
- Пациентът не трябва да дарява кръв, сперма, органи, тъкани и клетки за трансплантация.
- Пациентите от мъжки пол трябва да се уверят, че използват бариерен метод на контрацепция в продължение на 6 месеца след получаване на BEQVEZ.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да бъде допълнително охарактеризирана дългосрочната ефикасност и безопасност на BEQVEZ при възрастни с тежка и умерено тежка хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX) без анамнеза за инхибитори на фактор IX и без откриваеми антитела срещу вариант AAV серотип Rh74, ПРУ трябва да	31 декември 2045 г.

Описание	Срок
проведе и подаде окончателните резултати от проучване C0371007, базирано на регистър, съгласно одобрен протокол.	
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да бъде допълнително охарактеризирана дългосрочната ефикасност и безопасност на BEQVEZ при възрастни с тежка и умерено тежка хемофилия В, ПРУ трябва да подаде окончателните резултати от проучване C0371017, което включва пациенти, лекувани с BEQVEZ, във всички спонсорирани от ПРУ клинични изпитвания.	31 март 2040 г.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да бъде потвърдена ефикасността и безопасността на BEQVEZ при възрастни с тежка и умерено тежка хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX) без анамнеза за инхибитори на фактор IX и без откриваеми антитела срещу вариант AAV серотип Rh74, ПРУ трябва да подаде междинните резултати (данни за 6 години) от основното проучване C0371002 при 45 участници, получили доза, изчислена с използване на действителната концентрация на партидата и най-малко 34-месечни данни за пациенти, получили доза въз основа на дозиране на базата на номинална концентрация.	31 декември 2028 г.
За да бъде потвърдена ефикасността и безопасността на BEQVEZ при възрастни с тежка и умерено тежка хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX) без анамнеза за инхибитори на фактор IX и без откриваеми антитела срещу вариант AAV серотип Rh74, ПРУ трябва да подаде окончателните резултати (данни за 5 години) от дългосрочно проучване за проследяване C0371003 при 14 участници, получили 5×10^{11} векторни генома на kg (vg/kg) телесно тегло.	31 януари 2025 г.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ векторни генома/ml концентрат за инфузионен разтвор
фиданакоген елапарвовек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ векторни генома фиданакоген елапарвовек в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натриев дихидроген фосфат монохидрат (E339), динатриев хидроген фосфат хептахидрат (E339), натриев хлорид, поллоксамер 188 и вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

Вижте действителната концентрация и Информационния лист на партидата за изчисляване на дозата за пациента.

Действителна концентрация vg/ml

Брой флакони флакони. Всеки флакон съдържа 1 ml обем за приложение.

Опаковка за конкретен пациент, съдържаща достатъчно количество флакони за приложение на пациента.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при -90°C до -60°C и да се транспортира при -100°C до -60°C.

Да се съхранява в изправено положение в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява повторно след размразяване. Вижте листовката за допълнителна информация относно условията на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.
Да се изхвърли в съответствие с местните изисквания за фармацевтични отпадъци.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1838/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ векторни генома/ml концентрат за инфузионен разтвор
фиданакоген елапарвовек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ векторни генома фиданакоген елапарвовек в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натриев дихидроген фосфат монохидрат (E339), динатриев хидроген фосфат хептахидрат (E339), натриев хлорид, поллоксамер 188 и вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

Вижте действителната концентрация и Информационния лист на партидата за изчисляване на дозата за пациента.

Действителна концентрация vg/ml

Брой флакони флакони. Всеки флакон съдържа 1 ml обем за приложение.

Опаковка за конкретен пациент, съдържаща достатъчно количество флакони за приложение на пациента.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при -90°C до -60°C и да се транспортира при -100°C до -60°C.

Да се съхранява в изправено положение в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява повторно след размразяване. Вижте листовката за допълнителна информация относно условията на съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.

Да се изхвърли в съответствие с местните изисквания за фармацевтични отпадъци.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1838/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (КОНЦЕНТРАТ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ векторни генома/ml стерилен концентрат
фиданакоген елапарвовек
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ИНФОРМАЦИОННИЯТ ЛИСТ НА ПАРТИДАТА (LIS), ПРИЛОЖЕН КЪМ ВСЯКА ПРАТКА ЗА ЕДИН ПАЦИЕНТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ векторни генома/ml концентрат за инфузионен разтвор
фиданакоген елапарвовек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ векторни генома фиданакоген елапарвовек в 1 ml.

За изчисляване на дозата за пациента трябва да се използва действителната концентрация, посочена по-долу.

3. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ И ДОЗА ОТ ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИЗЧИСЛЯВАНЕ НА ДОЗАТА НА ПАЦИЕНТА

Всеки флакон съдържа 1 ml използваем обем.

Препоръчителната доза BEQVEZ е единична доза 5×10^{11} векторни генома на kg (vg/kg) телесно тегло, приложена като интравенозна инфузия след разреждане

Тегло на пациента (kg): _____ Ръст (m): _____ ИТМ (kg/m²): _____

За определяне на дозата на пациента са необходими следните стъпки за изчисляване:

1. Изчисляване на теглото на пациента за определяне на дозата

Дозата BEQVEZ се базира на индекса на телесната маса (ИТМ) на пациента в kg/m².

Корекция на теглото на пациента за определяне на дозата в зависимост от ИТМ

ИТМ на пациента	Корекция на теглото на пациента за определяне на дозата
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Тегло за определяне на дозата = Действително телесно тегло
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Определете с използване на следното изчисление: Тегло за определяне на дозата (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{Ръст (m)}]^2$

Забележка:

- Междинното изчисление на ръста (m²) НЕ трябва да се закръглява.
- Теглото за определяне на дозата трябва да се закръгли до 1 десетичен знак.

2. Изчисляване на обема на дозата за пациента в милилитри (ml)

Тегло на пациента за определяне на дозата в килограми (kg) × Целева доза на килограм

$(5 \times 10^{11} \text{ vg/kg}) = \text{Дозата в vg, която да бъде приложена}$

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

Дозата в vg, която да бъде приложена ÷ Действителната концентрация (vg/ml) = Обема на дозата за пациента в ml

_____ vg ÷ _____ (vg/ml) = _____ ml

4. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

5. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Запазете този документ и го имайте при себе си, когато приготвяте за приложение BEQVEZ.

6. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

7. СРОК НА ГОДНОСТ И ДРУГА СПЕЦИФИЧНА ЗА ПАРТИДАТА ИНФОРМАЦИЯ

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ДОСТАВЕНАТА ПАРТИДА

Следната партида е произведена и включена в тази доставка:

Партиден номер

Брой флакони

Действителна концентрация (векторни геноми/ml)

Срок на годност

8. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.

Да се изхвърли в съответствие с местните изисквания за фармацевтични отпадъци.

9. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

10. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

11. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1838/001

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ векторни генома/ml концентрат за инфузионен разтвор фиданакоген елапарвовек (fidanacogene elaparovvec)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Вашият лекар ще Ви даде Карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте указанията в нея.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява **BEQVEZ** и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен **BEQVEZ**
3. Как се прилага **BEQVEZ**
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява **BEQVEZ**
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява BEQVEZ и за какво се използва

BEQVEZ е продукт за генна терапия, съдържащ активното вещество фиданакоген елапарвовек. Продуктът за генна терапия действа чрез доставяне на ген в тялото за корекция на генетичен дефект.

BEQVEZ се използва за лечение на тежка и умерено тежка хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX) при възрастни, които нямат понастоящем или в миналото не са имали инхибитори на фактор IX и нямат антитела срещу адено-свързан вирусен(AAV) серотип Rh74var.

Хората с хемофилия В са родени с променена форма на един ген, необходим за произвеждането на фактор IX – основен протеин, необходим за съсирване на кръвта и спиране на кървене. Хората с хемофилия В са с недостатъчни нива на фактор IX и са със склонност за епизоди на вътрешно или външно кървене.

Как действа BEQVEZ

Активното вещество в BEQVEZ – фиданакоген елапарвовек, доставя в организма действаща версия на гена на фактор IX за коригиране на генетичния дефект, причиняващ проблемите с кръвенето. Генът е интегриран във вирус, който е бил модифициран, така че да не може да се разпространява в тялото, но може да достави копие на гена на фактор IX във Вашите чернодробни клетки. Това позволява на чернодробните клетки да произвеждат протеина на фактор IX и да повишат нивата на действащия фактор IX в кръвта. Това помага за по-добро съсирване на кръвта и предотвратяване или намалява епизодите на кървене.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен BEQVEZ

Не трябва да Ви бъде прилаган BEQVEZ

- ако сте алергични към фиданакоген елапарвовек или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако страдате от активна инфекция, която е или остра (краткосрочна), или хронична (дългосрочна) и не е контролирана с лекарства (вижте точка 2, „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако имате напреднала чернодробна фиброза (образувания и удебеляване на чернодробната тъкан) или напреднала чернодробна цироза (образувания в резултат от дългосрочно чернодробно увреждане) (вижте точка 2, „Предупреждения и предпазни мерки“).

Ако някое от горепосочените се отнася за Вас или не сте сигурни за някое от тях, говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен BEQVEZ.

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще извърши няколко изследвания преди да Ви приложи лечение с BEQVEZ.

Кръвни изследвания за антитела

Вашият лекар ще направи кръвно изследване преди това, за да провери дали имате антитела (протеини) срещу вида вирус, използван за изработването на това лекарство. Тези антитела могат да попречат на правилното действие на лекарството.

Изследвания за проверка на състоянието на черния дроб

Фактор IX се произвежда в чернодробните клетки след лечение с BEQVEZ. Говорете с Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви проблеми с черния дроб.

Това лекарство може да доведе до повишаване на определени ензими (протеини, които се намират в тялото), които нормално се произвеждат от черния дроб, когато е увреден.

За да реши дали лекарството е подходящо за Вас, Вашият лекар ще направи изследвания за проверка на състоянието на черния Ви дроб, преди да започнете лечението. Това включва:

- Кръвни изследвания за проверка на нивата на чернодробните ензими и билирубина (продукт от разпадане на червените кръвни клетки);
- Изследвания за проверка за фиброза (образувания и удебеляване на тъканите) в черния дроб.

Говорете с Вашия лекар за това какво можете да направите за подобряване и поддържане на доброто състояние на черния Ви дроб, включително информация как други лекарства, които може да приемате, влияят на черния дроб (вижте точка 2, „Други лекарства и BEQVEZ“).

След лечение с BEQVEZ

Нежелани реакции, свързани с инфузията

Свързани с инфузията нежелани реакции, включително реакции на свръхчувствителност (алергични), може да възникнат по време на или скоро след прилагане на инфузията (капково вливане) на BEQVEZ. Вашият лекар ще Ви наблюдава по време на и най-малко 3 часа след прилагане на инфузията.

Симптомите на нежелани реакции, свързани с инфузията, може да включват ниско кръвно налягане, повишена температура, сърцебиене, гадене, повръщане, втрисане или главоболие.

Трябва **незабавно** да кажете на Вашия лекар, ако получите тези или някакви други симптоми по време или скоро след инфузията.

В зависимост от симптомите Ви, инфузията може да бъде забавена или прекъсната. Ако инфузията бъде прекъсната, тя може да се възобнови с по-ниска скорост след отзвучаване на реакцията, свързана с инфузията. Вашият лекар може също така да обмисли дали трябва да Ви се дадат лекарства за овладяване на реакцията, свързана с инфузията.

Редовни кръвни изследвания

След лечението с BEQVEZ Вашият лекар ще продължи да проверява здравословното Ви състояние. Важно е да обсъдите с Вашия лекар графика за тези кръвни изследвания, за да бъдат направени според необходимостта. През първата година Вашият лекар ще извършва отново изследванията на чернодробните ензими и фактор IX веднъж или два пъти седмично през първите 12 седмици, веднъж седмично от седмица 13 до 18 и на седмици 24, 32, 42 и 52. След това от година 2 до края на година 3 изследванията ще се правят на три месеца, преминавайки към два пъти годишно от година 4 до края на година 6 и веднъж годишно след година 6.

Чернодробни ензими

BEQVEZ ще задейства отговор в имунната Ви система (естествената защита на организма). Това може да доведе до повишено ниво в кръвта на определени чернодробни ензими, наречени трансаминази. Вашият лекар редовно ще проследява нивата на чернодробните ензими, за да се гарантира, че лекарството действа правилно:

- Ако имате повишени чернодробни ензими, може да Ви бъдат правени по-чести кръвни изследвания за проверка на чернодробните ензими, докато те се върнат на нормалните нива.
- Ако е необходимо, Вашият лекар може да направи и допълнителни изследвания за изключване на други причини за повишаване на чернодробните Ви ензими, след консултация със специалист по чернодробни заболявания.
- Допълнително лекарство: Възможно е да е необходимо да приемате друго лекарство (кортикостероиди) в продължение на 2 месеца или повече след започване на лечението с цел контролиране на повишението на трансаминазите или понижаване на активността на фактор IX, наблюдавано с лабораторни изследвания. Вашият лекар може да коригира дозата на това лекарство в зависимост от резултатите от Вашите кръвни изследвания и отговор.

Нива на фактор IX

Вашият лекар ще проверява редовно Вашите нива на фактор IX, за да провери дали лечението с BEQVEZ е успешно. При повишение на чернодробните Ви ензими или необходимост да приемате друго лекарство (напр. кортикостероиди), ще трябва да Ви бъдат правени по-често кръвни изследвания за проверка на нивата на фактор IX, докато чернодробните ензими се върнат до нормалните нива или спрете да приемате другото лекарство.

Неутрализиращи антитела срещу протеините на фактор IX (инхибитори на фактор IX)

След като Ви бъде приложен BEQVEZ, съществува риск от развитие на неутрализиращи антитела срещу фактор IX в организма Ви, които могат да възпрепятстват правилното действие на фактор IX. Вашият лекар може да провери кръвта Ви за тези антитела, ако не се постигне овладяване на епизодите на кървене.

Риск от злокачествено заболяване, свързан с BEQVEZ

Лечението с BEQVEZ ще въведе нова ДНК в чернодробните Ви клетки. Въпреки че няма данни от клиничните проучвания с BEQVEZ, тази ДНК може теоретично да се интегрира в ДНК на чернодробните клетки или ДНК на други клетки на тялото. Това може да допринесе за риск от раково заболяване, като рак на черния дроб (хепатоцелуларен карцином). Ето защо трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

След лечение с BEQVEZ ще се очаква да се включите в проследяващо проучване, което да помогне за изследване на дългосрочните ефекти на лечението за период от 15 години, доколкото добре то продължава да действа и каквито и да е нежелани реакции, които може да са свързани с лечението. При поява на раково заболяване Вашият лекар може да вземе проба (биопсия), за да се провери дали BEQVEZ е проникнал в клетъчната ДНК.

Ако сте пациент с налични рискови фактори за хепатоцелуларен карцином (напр. имате чернодробна фиброза или хепатит В, хепатит С или чернодробна стеатоза (неалкохолна чернодробна стеатоза)), Вашият лекар редовно (напр. всяка година) ще проследява дългосрочното състояние на черния Ви дроб най-малко 5 години, след като Ви бъде приложен BEQVEZ, и ще извършва следните изследвания:

- Ултразвуково изследване на черния дроб веднъж годишно
- Кръвни изследвания за проверка за повишен алфа-фетопротеин веднъж годишно.

Риск от повишено образуване на кръвни съсиреци

Фактор IX е протеинът, необходим за съсирването на кръвта Ви. След лечение с BEQVEZ Вашите нива на фактор IX би следвало да се повишат. При някои пациенти те могат да се повишат над нормалния диапазон за известен период от време.

Необичайно повишени нива на фактор IX може да предизвикат нарушено съсирване на кръвта Ви, повишавайки риска от кръвни съсиреци, например в белия дроб (белодробен тромбоемболизъм) или кръвоносен съд на крака (венозна или артериална тромбоза). Може да сте изложени на риск от нарушено съсирване на кръвта, ако имате съществуващи проблеми със сърцето и кръвоносните съдове (напр. анамнеза за сърдечно заболяване (сърдечносъдово заболяване), удебелени и втвърдени артерии (артериосклероза), високо кръвно налягане (хипертония) или ако имате диабет, или сте на възраст над 50 години).

Незабавно се консултирайте с Вашия лекар, ако забележите признаци на нарушено съсирване, като внезапна болка в гръдния кош, задъх, внезапна поява на мускулна слабост, загуба на чувствителност и/или баланс, понижена бдителност, затруднен говор или подуване на един или двата крака.

Имунокомпрометирани пациенти или пациенти с HIV или друга инфекция

Ако сте имунокомпрометирани (когато Вашата имунна система е отслабена, което води до намалена способност за борба с инфекции), били сте подложени на или ще получавате лечение, потискащо имунната Ви система, или имате HIV или друга нова или скорошна инфекция, Вашият лекар ще реши дали ще можете да получите BEQVEZ. Употребата на BEQVEZ е противопоказана при пациенти с активни инфекции, които са или остри (краткосрочни) инфекции, или хронични (дългосрочни) инфекции, които не са лекувани с лекарства (вижте точка 2, „Не трябва да Ви бъде прилаган BEQVEZ“).

Използване на други лечения за хемофилия

След употреба на BEQVEZ говорете с Вашия лекар за това дали или кога трябва да спрете другите си лечения за хемофилия и за изработване на план за лечение относно това какво да правите в случай на операция, травма, кървене или други процедури, които потенциално могат да повишат риска от кървене. Много е важно да продължите проследяването и посещенията при Вашия лекар, за да бъде установено дали се нуждаете от прилагане на други лечения за овладяване на хемофилията. Незабавно говорете с Вашия лекар в случай на повтарящи се или неконтролирани епизоди на кървене.

Повторно получаване на генна терапия в бъдеще

След получаване на BEQVEZ, Вашата имунна система ще произведе антитела срещу протеините, които се намират в обвивката на адено-свързания вирус (AAV) в BEQVEZ. Все още не е известно дали или при какви условия терапията с BEQVEZ може да бъде повторена. Ако организъмът Ви е изложен на лекарството втори път, не е известно дали тези антитела ще разпознаят вируса и ще възпрепятстват действието на лекарството. Също така все още не е известно дали или при какви условия последващата употреба на други генни терапии, свързани с AAV, би била възможна.

Избягване на даряване на кръв и органи, тъкани и клетки за трансплантации

Активното вещество в BEQVEZ може да се излъчва временно чрез Вашата кръв, семенна течност или телесни отпадни продукти - процес, наречен отделяне (вижте също точка 2, „Използване на контрацепция“).

За да се гарантира, че хората без хемофилия В не са изложени на ДНК от BEQVEZ, не трябва да дарявате кръв, семенна течност или органи, тъкани и клетки за трансплантация след лечение с BEQVEZ.

Деца и юноши

BEQVEZ не трябва да се използва при деца или юноши на възраст под 18 години, тъй като все още не е проучен в тази възрастова група.

Други лекарства и BEQVEZ

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства и/или билкови добавки, тъй като те може да окажат влияние върху правилното действие на това лекарство.

Някои лекарства, билкови добавки или алкохол повлияват черния дроб, което може да окаже влияние върху отговора към това лекарство и може да повиши риска от чернодробно увреждане. Трябва да информирате Вашия лекар за нови лекарства, които сте започнали след лечението, тъй като тези лекарства може да оказват влияние върху черния Ви дроб.

След лечение с BEQVEZ може да се нуждаете от лечение с кортикостероиди (вижте точка 2, „Предупреждения и предпазни мерки“). Тъй като кортикостероидите могат да окажат влияние върху имунната система, ваксинациите може да не действат правилно. Важно е да са Ви направени всички ваксинации, преди да получите BEQVEZ. Вашият лекар може да коригира времето на ваксинациите и да препоръча да не получавате определени ваксини, докато сте на лечение с кортикостероиди. Лечението с кортикостероиди също може да се повлияе от други лекарства. Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен BEQVEZ.

- BEQVEZ не се препоръчва при жени, които може да забременяват или са бременни. Не е известно дали BEQVEZ може да се използва безопасно при тези пациенти, тъй като ефектите върху бременността и нероденото още дете не са известни.
- BEQVEZ не се препоръчва по време на бременност. Не е известно дали този лекарствен продукт може да увреди Вашето неродено още дете, ако Ви бъде приложен по време на бременността.
- BEQVEZ не трябва да се използва в периода на кърмене. Не е известно дали това лекарство се отделя в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Използване на контрацепция

Пациентите от мъжки пол трябва да се уверят, че използват бариерен метод на контрацепция в продължение на 6 месеца след получаване на лечение с BEQVEZ и техните партньори трябва да избягват контакт със семенна течност през този период. Те също така не трябва да даряват сперма след получаване на лечение.

Това има за цел да предотврати теоретичния риск за неизвестни последици, дължащ се на преминаване на гена на фактор IX от лечението на бащата с BEQVEZ на детето или половия партньор на пациента. Обсъдете с Вашия лекар кои методи на контрацепция са подходящи.

Шофиране и работа с машини

Хора, на които им е приложен BEQVEZ, получават нежелани реакции като временно главоболие и замаяност, които могат да повлияят способността за шофиране или работа с машини. Ако изпитате такива нежелани реакции, трябва да обръщате особено внимание, докато се уверите, че те не влияят неблагоприятно на способността Ви за шофиране или работа с машини. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси.

BEQVEZ съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий

3. Как се прилага BEQVEZ

Вашето лечение ще бъде приложено в болница или център за лечение на хемофилия от лекар с опит в лечението на нарушения на кръвосъсирването.

Лекарят ще изчисли количеството на лекарството, което ще получите, въз основа на Вашето тегло (5×10^{11} vg/kg). Лечението с BEQVEZ се състои от еднократна инфузия (капково вливане) във вена. Инфузията ще бъде приложена в продължение на 1 час. Инфузията може да се приложи по-бавно, ако получите симптоми на реакция, свързана с инфузията (вижте точка 2, „Предупреждения и предпазни мерки“).

Допълнително лекарство, от което може да се нуждаете

Вашият лекар може да Ви даде друго лекарство (кортикостероиди) за модулиране на имунния отговор на организма срещу вируса. Приемайте това лекарство съгласно указанията на лекаря. Той/тя също така може да приложи лечение с фактор IX преди инфузията.

Прекратяване на лечението с екзогенен фактор IX

Може да са необходими няколко седмици за постигане на подобрен контрол на кръвенето след инфузия на BEQVEZ.

Вашият лекар ще проследява редовно Вашата кръв за нивата на активност на фактор IX, т.е. един или два пъти седмично за първите 12 седмици и на редовни интервали след това, и ще реши дали и кога трябва да получите, намалите или спрете Вашата терапия с екзогенен фактор IX (вижте точка 2, „Предупреждения и предпазни мерки“).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на BEQVEZ, попитайте Вашия лекар.

Ако Ви е била приложена повече от необходимата доза BEQVEZ

Почти няма вероятност да Ви бъде приложено твърде много от това лекарство, тъй като дозата се прилага в болницата. Независимо от това, ако Ви е била приложена твърде голяма доза BEQVEZ, Вашият лекар може да Ви предприеме още кръвни изследвания и да Ви лекува според необходимостта.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- Повишени нива на трансаминазите (чернодробни ензими), наблюдавани при кръвни изследвания.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- Главоболие
- Коремна (абдоминална) болка
- Замаяност
- Повдигане (гадене)
- Повишена температура (пирексия)
- Слабост (астения)
- Повишени нива на креатинин (продукт от разпадането на мускулите), наблюдавани при кръвни изследвания
- Повишени нива на лактат дехидрогеназа (маркер за увреждане на тъканите), наблюдавани при кръвни изследвания

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някакви други нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате BEQVEZ

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти, приготвящи и прилагащи лекарството.

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

BEQVEZ трябва да се съхранява в изправено положение в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява при температура от -90°C до -60°C и да се транспортира при температура от -100°C до -60°C . Опаковките, извадени от мястото за съхранение в замразено състояние (от -90°C до -60°C), може да се оставят на стайна температура (до 30°C) за период до 5 минути за прехвърляне между среди за съхранение при свръхниски температури.

Да не се замразява повторно след размразяване.

Размразяването на замразените флакони във вътрешната картонена опаковка ще отнеме до 1 час при стайна температура (до 30°C). Общото време на стайна температура от изваждането

на флаконите от мястото на съхранение в замразено състояние до започване на приготвянето на дозата не трябва да бъде повече от 3 часа.

След размразяване лекарственият продукт не трябва да се замразява отново и може да се съхранява в хладилник при температура от 2°C до 8°C във вътрешната картонената опаковка за 24 часа. Срокът на годност след разреждане е 24 часа.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа BEQVEZ

- Активно вещество: фиданакоген елапарвовек. Всеки 1 ml флакон съдържа приблизителна концентрация $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ векторни генома/ml.
- Други съставки: натриев дихидроген фосфат монохидрат (E339), динариев хидроген фосфат хептахидрат (E339), натриев хлорид, полуксамер 188 и вода за инжекции (вижте точка 2 „BEQVEZ съдържа натрий“).

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.

Как изглежда BEQVEZ и какво съдържа опаковката

BEQVEZ е концентрат за инфузионен разтвор (стерил концентрат).

BEQVEZ се доставя в пластмасов 2 ml флакон с обем за изтегляне 1 ml.

Когато е размразен, BEQVEZ е бистър до леко опалесcentен, безцветен до светлокафяв разтвор.

BEQVEZ се доставя в картонена опаковка, съдържаща броя флакони, необходим за единична доза на пациента.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA

Tel/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel: + 370 52 51 4000

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel: +36-1-488-37-00

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 A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.
Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за

лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно: Преди употреба вижте кратката характеристика на продукта (КХП).

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

BEQVEZ трябва да се транспортира в рамките на здравното заведение в затворени, устойчиви на счупване и протичане опаковки.

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани организми.

С BEQVEZ трябва да се работи с използване на асептична техника при стерилни условия.

При работа със или приложение на BEQVEZ трябва да се използват лични предпазни средства (включително ръкавици, предпазни очила, лабораторна престилка и ръкавици).

Размразяване

- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се избегне излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.
- Съхранявайте BEQVEZ в изправено положение в оригиналната опаковка.
- Извадете вътрешната картонена опаковка от външната картонена опаковка.
- Размразете флаконите BEQVEZ в изправено положение във вътрешната картонена опаковка в продължение на 1 час при стайна температура (15°C до 30°C).
- Флаконите може да се разклащат внимателно с въртеливо движение, но не трябва да се разтръскват или обръщат.
- Общото време на стайна температура от изваждането на флаконите от мястото им на съхранение в замразено състояние до започването на приготвяне на дозата не трябва да превишава 3 часа.
- Преди употреба проверете визуално за частици и промяна на цвета. Уверете се, че няма видими ледени кристали в разтвора. Не използвайте флакони, които съдържат видими частици. Размразеният разтвор във флакона трябва да изглежда бистър до леко опалесцентен, безцветен до светлокафяв.
- Флаконите не трябва да се замразяват отново.

Приготвяне преди приложение

Този лекарствен продукт се приготвя за интравенозна инфузия чрез разреждане в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор с 0,25% човешки серумен албумин (HSA).

Приготвяне на развора на разредителя (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор с 0,25% HSA)

- Използваният за приготвянето на този лекарствен продукт HSA трябва да е такъв, който се предлага на пазара. Препоръчва се 20% w/v или 25% w/v HSA.
- Изчислете обема HSA, необходим за постигане на крайна концентрация 0,25% w/v HSA в 200 ml краен обем за инфузия.
- Изчислете обема на лекарствения продукт, необходим за лечението на конкретния пациент.
 - Вижте придружаващия Информационен лист на партидата (LIS) за информация относно концентрацията на векторния геном на флакон и за стъпките за изчисляване на лекарствения продукт.
 - Забележка: Концентрацията на векторния геном в LIS е действителната концентрация на всеки флакон, която трябва да се използва при изчисленията за приготвяне на дозата.
- Изчислете обема на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, необходим за постигането на краен обем за инфузия от 200 ml, когато се комбинира с лекарствения продукт и HSA.
- Комбинирайте изчисления обем HSA с изчисления обем на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в подходящ контейнер за интравенозна инфузия.
- Смесете внимателно развора на разредителя. Да не се разклаща. Оставете развора на разредителя в контейнера за инфузия на стайна температура (15°C до 30°C) за най-малко 10 минути преди добавяне на BEQVEZ.

Приготвяне на инфузионния разтвор

- Преди приложение проверете визуално размразения продукт за частици. Не използвайте флакони, които съдържат видими частици.
- Всеки флакон е само за еднократна употреба.
- Изтеглете изчисления обем BEQVEZ от флаконите, като използвате асептична техника и стерилни консумативи.
- Комбинирайте изтегления обем BEQVEZ с развора на разредителя (натриев хлорид 0,9% с 0,25% HSA) за получаване на общ обем на инфузията 200 ml.
- Смесете внимателно инфузионния разтвор. Да не се разклаща.
- Преди приложение на пациента инфузионният разтвор трябва да бъде оставен да достигне стайна температура.

Приложение на инфузионния разтвор

- За интравенозно приложение.
- Да не се прилага като интравенозно струйно вливане или като болус.
- При прилагането може да се използва интравенозна система с вграден 0,2 µm филтър.
- Инфузионният разтвор трябва да бъде приложен на пациента в продължение на приблизително 60 минути.
- При възникване на реакция, свързана с инфузията по време на приложението, скоростта на вливане трябва да се намали или инфузията да се спре (вж. точка 4.4).

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

Трябва да се избягва случайна експозиция на BEQVEZ. В случай на експозиция на кожата засегнатата област трябва да се почисти щателно със сапун и вода съгласно местните процедури. В случай на експозиция на очите засегнатата област трябва да се промие щателно с вода в продължение на най-малко 15 минути.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и материалите за еднократна употреба, които може да са били в контакт с BEQVEZ (напр. флаконите, всички материали, използвани за инжекцията, включително иглите и неизползваният продукт), трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за фармацевтичните отпадъци.

Всички разливания на BEQVEZ трябва да бъдат почистени с абсорбиращ марлен тампон и областта на разливане трябва да се дезинфекцира, като се използва разтвор на белина, последвано от напоени със спирт кърпички. Всички почистващи материали трябва да бъдат двойно опаковани и изхвърлени съгласно местните изисквания за работа с фармацевтични отпадъци.