

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BEQVEZ 0,79...1,21 $\times 10^{13}$ vektorgenoomi ml-s infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Fidanakogeenelaparvovek on geeniteraapia ravimpreparaat, mis koosneb looduslikult esinevast adeno-assotsieerunud viiruse serotüübist Rh74 (AAVRh74var), mille rekombinantssesse viiruskapsiidi on pakitud genoom, mis sisaldab inimese IX faktori (*Factor IX*, FIX) kõrge aktiivsusega (Padua) variandiks modifitseeritud transgeeni FIX-R338L.

Fidanakogeenelaparvoveki toodetakse rekombinantse DNA-tehnoloogia abil inimese embrüonaalsetes neerurakkudes.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks milliliiter fidanakogeenelaparvoveki sisaldab 0,79...1,21 $\times 10^{13}$ vektorgenoomi (vg).

Ühest viaalist väljatõmmatav maht on 1 ml.

Kvantitatiivne teave tegeliku kontsentratsiooni ja patsiendile annuse arvutamise kohta vt ravimiga kaasas olev partii teabeleht (*Lot Information Sheet*, LIS).

Igas pakendis olev viaalide arv vastab konkreetsele patsiendile vajalikule annusele ning oleneb patsiendi kehakaalust ja ravimpreparaadi tegelikust kontsentratsioonist (vt lõigud 4.2 ja 6.5).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 4,55 mg naatriumi ühes viaalis.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni veidi pärldendav, värvitu kuni pruunikas lahus, mille pH on 6,8...7,8 ja osmolaarsus ligikaudu 348 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

BEQVEZ on näidustatud raske kuni mõõdukalt raske B-hemofiilia (IX faktori kaasasündinud puudulikkus) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole anamneesis IX faktori inhibiitoreid ega tuvastatavaid antikehi AAV serotüübi Rh74 vastu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab manustama kvalifitseeritud ravikeskuses arst, kellel on hemofiiliaga seotud ravi kogemus. Seda ravimpreparaati on soovitatav manustada tingimustes, kus infusiooniga seotud võimalike reaktsioonide raviks on kohe saadaval personal ja seadmed (vt lõik 4.4).

Enne fidanakogeenelaparovveki infusiooni tuleb manustada IX faktori profülaktiline asendusannus (vt lõik 4.4).

Patsientide valimine

Raviks sobivus tuleb 8 nädala jooksul enne infusiooni kinnitada alljärgnevate analüüsitulemustega.

- Vastava otstarbega, CE-märgisega *in vitro* diagnostikavahendi (IVD) abil hinnates peab patsient enne infusiooni olema AAVRh74var antikehade suhtes negatiivne. Kui CE-märgisega IVD ei ole kättesaadav, tuleb kasutada muud valideeritud analüüsimeetodit.
- Puudub kliiniliselt oluline maksahaigus (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
- Anamnees negatiivne IX faktori inhibiitorite osas ning nende inhibiitorite analüüsi tulemus on $< 0,6$ Bethesda ühikut (*Bethesda unit*, BU).
- Puuduvad aktiivsed infektsioonid, sealhulgas nii ägedad (nagu äge respiratoorne infektsioon või äge hepatiit) kui ka kroonilised raviga ohjamata või ravile mittealluvad infektsioonid (nagu aktiivne krooniline B-hepatiit, C-hepatiit või inimese immuunpuudulikkuse viiruse [*human immunodeficiency virus*, HIV] infektsioon) (vt lõik 4.3).

Annustamine

BEQVEZ'i soovitatav annus on üksikannus 5×10^{11} vektorgenoomi kehakaalu kilogrammi kohta (vg/kg).

Patsiendile vajaliku annuse määramiseks tuleb kasutada järgmist arvutuskäiku.

Patsiendi kehakaalu arvutamine annuse määramiseks

BEQVEZ'i annus põhineb patsiendi kehamassiindeksil (KMI), mille mõõtühik on kg/m^2 .

Tabel 1. KMI järgi patsiendi kehakaalu kohandamine annuse määramiseks

Patsiendi KMI	Patsiendi kohandatud kehakaal (kg) annuse määramiseks
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Kehakaal annuse määramiseks = tegelik kehakaal
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Selleks tuleb kasutada järgmist valemit: $\text{kehakaal annuse määramiseks (kg)} = 30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{pikkus (m)}]^2$

Märkus.

- Pikkuse vahearvutuse tulemust (m^2) EI TOHI ümardada.
- Kehakaal annuse määramiseks tuleb ümardada ühe kümnendkohani.

Patsiendi annuse mahu arvutamine milliliitrites (ml)

Patsiendi kehakaal annuse määramiseks (kg) $\times$ sihtannus kilogrammi kohta (5×10^{11} vg/kg) = manustatav annus vg-des

Manustatav annus vg-des $\div$ tegelik kontsentratsioon (vg/ml)* = patsiendi annuse maht ml-tes

* Teave vg-de tegeliku kontsentratsiooni kohta viaalis vt kaasas olev LIS.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Raske maksakahjustustega patsientidel ei ole fidanakogeenelaparvoveki ohutust ega efektiivsust uuritud. Fidanakogeenelaparvovek on vastunäidustatud kaugelearenenud maksafibroosi või kaugelearenenud maksatsirroosiga patsientidele (vt lõik 4.3) ning seda ei soovitata kasutada teiste oluliste hepatobiliaarsete häiretega patsientidel (vt lõik 4.4).

HCV-/HBV-/HIV-positiivsed patsiendid

Annuse kohandamine HCV-positiivsetel (*hepatitis C virus*, C-hepatiidi viirus) / HBV-positiivsetel (*hepatitis B virus*, B-hepatiidi viirus) ja/või HIV-positiivsetel (*human immunodeficiency virus*, inimese immuunpuudulikkuse viirus) patsientidel ei ole vajalik. Ravile alluva HIV-infektsiooniga ning aktiivse HCV- ja HBV-infektsiooni anamneesiga patsientide kohta on andmed piiratud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Kliiniliselt olulise neerukahjustusega (kreatiniinisaldus > 2,0 mg/dl) patsientidel ei ole BEQVEZ'i ohutust ega efektiivsust uuritud.

Eakad

Fidanakogeenelaparvoveki ohutus ja efektiivsus ≥ 63 -aastastel patsientidel ei ole tõestatud. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Fidanakogeenelaparvoveki ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

BEQVEZ'i manustatakse intravenoosse üksikannusena ligikaudu 60 minuti jooksul, järgides infusioonimahule kohalduvaid nõudeid (vt lõik 6.6).

Ravimit ei tohi infundeerida intravenoosse süstena ega boolussüstena. Kui patsiendil tekib manustamise ajal infusiooniga seotud reaktsioon, tuleb infusiooni talutavuse tagamiseks infundeerimiskiirust vähendada või infusioon peatada. Kui infusioon peatatakse, võib seda infusiooniga seotud reaktsiooni taandumisel aeglasema kiirusega uuesti alustada (vt lõik 4.4).

Enne manustamist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastaks viaalidel, sisekarpidel, väliskarpidel olevale unikaalsele patsienditeabele (st partii number) ja saatedokumentidele. Manustatavate viaalide koguarv tuleb samuti kinnitada patsiendispetsiifilise teabe alusel, mis on esitatud LIS-is.

Ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute korral võetavate meetmete ja hävitamise üksikasjalikud juhised on lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivsed, nii ägedad kui ka raviga ohjamata või ravile mittealluvad kroonilised infektsioonid (vt lõik 4.4).

Kaugelearenenud maksafibroos või kaugelearenenud maksatsirroos (vt lõik 4.4).

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Olemasolev immuunsus AAVRh74var vastu

AAVRh74var vastased antikehad võivad moodustuda pärast kokkupuudet modifitseeritud viirusega väga sarnase viirusega. Enne manustamist tuleb tõestada AAVRh74var vastaste antikehade puudumine asjakohaselt valideeritud analüüsimeetodiga (vt lõigud 4.1 ja 4.2). Patsientidele on soovitatav manustada ravimpreparaadi annus võimalikult vahetult (nt 8 nädala jooksul) pärast AAVRh74var vastaste antikehade puudumist tõendavat analüüsi.

Hepatobiliaarse seisundi ravieelne hindamine

Hepatobiliaarse seisundi ravieelse hindamisega tuleb kinnitada kliiniliselt olulise hepatobiliaarse haiguse puudumine, mis on määratletud kui mis tahes järgmine seisund:

- alaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) ja aluselise fosfataasi (*alkaline phosphatase*, ALP) aktiivsuse väärtus $> 2 \times$ normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN), arvestades seda, et varieeruvuse tõlgendamiseks aja jooksul (maksimaalselt 4 nädala jooksul enne infusiooni) võib olla vaja vähemalt kahte mõõtmistulemust;
- bilirubiini väärtus $> 1,5 \times$ ULN (maksimaalselt 4 nädala jooksul enne infusiooni);
- aktiivne maksaga seotud koagulopaatia, hüpoalbumineemia, püsiv ikterus, maksatsirroos, aktiivne viirushepatiit;
- anamneesis portaalhüpertensioon, splenomegalia või hepaatiline entsefalopaatia;
- fibroosi puudumine uuringutes (mõõdetuna maksimaalselt 3 kuud enne infusiooni).

Radioloogiliselt tuvastatud kõrvalekallete korral maksas ja/või maksaensüümide püsivalt suurenenud aktiivsuse korral tuleb BEQVEZ[®] manustamise sobivuse hindamiseks kaaluda konsulteerimist hepatoloogiga.

Aktiivsete, kas ägedate või krooniliste raviga ohjamata või ravile mittealluvate infektsioonidega patsiendid

Puudub fidanakogeenalaparvoveki manustamise kliiniline kogemus ägedate infektsioonidega (nt ägedad respiratoorsed infektsioonid või äge hepatiit) või raviga ohjamata või ravile mittealluvate krooniliste infektsioonidega (nt aktiivne krooniline B-hepatiit) patsientidele. On võimalik, et sellised ägedad või raviga ohjamata või ravile mittealluvad infektsioonid võivad mõjutada ravivastust fidanakogeenalaparvovekile ning vähendada selle efektiivsust ja/või põhjustada kõrvaltoimeid. Selliste infektsioonidega patsientidele on ravi fidanakogeenalaparvovekiga vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ägedate või raviga ohjamata või ravile mittealluvate krooniliste aktiivsete infektsioonide nähtude või sümptomite korral tuleb ravi fidanakogeenalaparvovekiga edasi lükata kuni infektsiooni taandumise või kontrolli alla saamiseni.

Ravile alluva HIV-infektsiooniga patsientide kohta, keda ravitakse fidanakogeenalaparvovekiga, on saadaval piiratud kliinilised andmed.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Fidanakogeenelaparvoveki infusiooni ajal või varsti pärast seda võivad tekkida infusiooniga seotud reaktsioonid, sealhulgas ülitundlikkusreaktsioonid ja anafülaksia. Patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes kogu infusiooni ajal ja vähemalt 3 tundi pärast infusiooni lõppu. Infusiooni talutavuse tagamiseks tuleb hoolikalt kinni pidada soovitatud infusioonikiirusest. Infusiooniga seotud reaktsiooni kahtluse korral tuleb infusioonikiirust vähendada või infundeerimine viivitamatult peatada (vt lõik 4.2). Kliinilise otsuse põhjal tuleb infusiooniga seotud reaktsioonide ravis järgida allergiliste reaktsioonide ravijuhendeid, sealhulgas infusiooni lõpetamise ja/või asjakohase muu ravi kasutamise soovitusi.

Ägedate ülitundlikkusreaktsioonide tekkeriski minimeerimiseks tuleb patsiente tähelepanelikult jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide ja ägedate või hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varastest sümptomitest ja nähtudest ning neile tuleb soovitada infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimisel võtta ühendust arstiga ja/või pöörduda kohe erakorralise meditsiini osakonda.

IX faktori kontsentratsioonide manustamise lõpetamine

Kui endogeense FIX:C aktiivsust peetakse spontaansete veritsuste ennetamiseks piisavaks, tuleb pärast fidanakogeenelaparvoveki infusiooni profülaktiline kasutamine lõpetada.

IX faktori aktiivsuse ja maksafunktsiooni jälgimine

Fidanakogeenelaparvoveki manustamise järel võib patsientidel tekkida mööduv ja asümptomaatiline aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.8). Kuigi aktiivsuse suurenemise täpne etioloogia ei ole veel kindlaks tehtud, arvatakse, et maksafunktsiooni analüüside aktiivsuse immuunvahendatud suurenemist põhjustab AAV kapsiidi käivitatud reaktsioon, millele järgneb hepatotsüütide lüüs ja põletik.

Fidanakogeenelaparvoveki manustamise järel tuleb jälgida ALAT-i/ASAT-i ja IX faktori aktiivsust (vt tabel 2). Jälgida soovitatakse ka kreatiini fosfokinaasi (*creatine phosphokinase*, CPK) aktiivsust, et hinnata ALAT-i aktiivsuse suurenemise teisi võimalikke põhjuseid (sh potentsiaalselt hepatotoksilised ravimid või ained, alkoholitarbimine või intensiivne füüsiline koormus). Kui täheldatakse aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist tuleb maksareaktsioonide ohjamiseks või transgeeni ekspressiooni võimaliku vähenemise leevendamiseks alustada ravi kortikosteroididega (vt tabelid 3 ja 4).

Esimese 6 kuu jooksul pärast BEQVEZ'i manustamist on maksa seisundi ja IX faktori aktiivsuse jälgimise eesmärk tuvastada aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist, mis võib viidata IX faktori aktiivsuse vähenemisele või millega võib kaasneda IX faktori aktiivsuse vähenemine ja mis võib osutada vajadusele alustada ravi kortikosteroididega. Pärast esimese 6 kuu möödumist BEQVEZ'i manustamisest on maksa seisundi ja IX faktori aktiivsuse jälgimise eesmärk maksa seisundi ja veritsusriski hindamine.

Tabel 2. Soovitatav maksafunktsiooni (ALAT-i ja ASAT-i) ning IX faktori aktiivsuse jälgimine*

Aeg	Jälgimise sagedus ^a
1. kuni 12. nädal	üks või kaks korda nädalas
13. kuni 18. nädal	üks kord nädalas
19. kuni 52. nädal (1. aasta lõpp)	24., 32., 42. ja 52. nädalal
2. aastast kuni 3. aasta lõpuni ^b	üks kord kvartalis
4. aastast kuni 6. aasta lõpuni	kaks korda aastas
pärast 6. aastat	üks kord aastas

* Laboritevaheliste erinevuste mõju minimeerimiseks on soovitatav kogu jälgimisperioodil, eriti kortikosteroididega ravi vajaduse üle otsustamise ajal, kasutada võimaluse korral ühe ja sama labori teenuseid.

- ^a Kortikosteroidide annuse vähendamise perioodil on soovitatav jälgimine üks kord nädalas ja vastavalt kliinilisele vajadusele. Jälgimissagedust võib olla vaja muuta ka sõltuvalt konkreetse patsiendi seisundist.
- ^b Alates 65. nädalast.

IX faktori aktiivsuse analüüsimetodite varieeruvus

Valdkonna uuringu tulemused näitavad laboritevahelist erinevust uuringus kasutatud kõigi erinevate üheetapiliste reaktiivide kasutamisel; suuremaid erinevusi täheldati IX faktori väiksema aktiivsuse (0,025 RÜ/ml) korral. Need tulemused toetavad erinevatest üheetapilistest analüüsides ja kromogeensetest analüüsides saadud varasemaid andmeid, mis näitasid IX faktori aktiivsuse erinevusi transgeenist tuletatud FIX-R338L variandist, kusjuures pidevalt täheldati IX faktori suuremat aktiivsust ränidioksiidil põhinevate üheetapiliste analüüsides puhul.

Laboritevaheliste erinevuste mõju minimeerimiseks on soovitatav kogu IX faktori aktiivsuse jälgimise perioodil, eriti kortikosteroididega ravi vajaduse üle otsustamise ajal, kasutada võimaluse korral ühe ja sama labori teenuseid (kromogeensed või üheetapilised analüüsid).

Ühe *in vitro* uuringu tulemuste põhjal ei häirinud transgeeni FIX-R338L variandi valgu olemasolu fidanakogeenelaparvovekiga ravitud osalejate plasmaproovides FIX aktiivsuse tuvastamist plasmapõhiste, rekombinantsete ega rekombinantsete pikenenud poolväärtusajaga FIX preparaatide puhul, mida lisati plasmaproovidele ja hinnati nii üheetapilistes analüüsides (Actin FSL ja SynthASil) kui ka kromogeenses analüüsis (Rox FIX). Uuringus ei hinnatud glükoolpegüleeritud rekombinantseid FIX preparaate. Soovitatav on mitte kasutada ränidioksiidil põhinevat aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) analüüsi FIX:C mõõtmiseks (rekombinantsete) FIX preparaatide juuresolekul. Jälgimissuunised (rekombinantsete) FIX preparaatide kasutamisel vt nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Kortikosteroididega ravi alustamine ja nende kasutamine

Kui täheldatakse aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist või IX faktori aktiivsuse vähenemist tuleb transdutseeritud hepatotsüütide vahendusel toimuva transgeeni ekspressiooni säilitamiseks alustada ravi kortikosteroididega (vt tabel 3 ja tabel 4). Kortikosteroididega ravi esmase kuuri alustamise kasulikkuse kohta hiljem kui 6 kuud pärast BEQVEZ'i manustamist on teavet piiratud hulgal.

Tabelis 3 on esitatud suukaudsete kortikosteroidide (st prednisooni/prednisolooni) soovitatav annuse järkjärgulise vähendamisega raviskeem, mis on esimene valik maksafunktsiooni laboratoorsete kõrvalekallete pärssimiseks. Riskide ja ettevaatusabinõude kohta on soovitatav lugeda kortikosteroidi ravimi omaduste kokkuvõtet. Muu etioloogia puudumise korral on vektori indutseeritud hepatiidi korral ravi kortikosteroididega tungivalt soovitatav, juhul kui on täidetud mis tahes alljärgnev kriteerium.

Aminotransferaaside (ALAT-i ja ASAT-i) aktiivsuse suurenemine

- Aminotransferaasi väärtuse suurenemine $2 \times \text{ULN}$ või ühekordne suurenemine $\geq 1,5$ korda võrreldes enne infusiooni tehtud viimase analüüsi väärtusega (vt lõik 4.2).
- Aktiivsuse jätkuv suurenemine.

IX faktori aktiivsuse vähenemine

- Ühekordne oluline, veritsusrisi põhjustada võib vähenemine, mis ei ole seotud välise IX faktori preparaadi hiljutise infusiooniga ega IX faktori inhibiitoriga.
- Aktiivsuse jätkuv vähenemine, kui see toimub esimese 120 päeva jooksul pärast infusiooni.

Tabel 3. Suukaudsete kortikosteroidide soovitatav raviskeem

Aeg (suukaudsete kortikosteroidide raviskeem)	Prednisoloon/prednisoon (mg ööpäevas)
1. nädal	~60...100 olenevalt kehakaalust
2. nädal	60*
3. nädal	40
4. nädal	30
5. nädal	30
Säilitusannus, kuni ALAT-i/ASAT-i väärtused vähenevad ravi alguse tasemele	20
Kui ravi alguse väärtused on saavutatud, tuleb annust järk-järgult vähendada	Vähendada 5 mg võrra ööpäevas, kuni jõutakse annuseni 10 mg ööpäevas, seejärel vähendada 2,5 mg võrra nädalas kuni annuseni 5 mg ööpäevas.

* Prednisolooni/prednisooni annuse edasist järkjärgulist vähendamist ei tohi alustada enne, kui ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsus on vähemalt 2 järjestikuse laborianalüüsi tulemuse põhjal vähenenud ligikaudu (ravimi manustamise eelsele) algtasemele ja IX faktori aktiivsuse mis tahes vähenemine on peatunud.

Juhul kui ravi ajal suukaudse kortikosteroidiga ei ilmne esimese ravinädala järel ühtegi tõendit aminotransferaaside suurenenud aktiivsuse või IX faktori aktiivsuse vähenemise taandumise kohta, siis tuleb kaaluda intravenoosse metüülprednisolooni ja suukaudsete kortikosteroidide kombinatsiooni manustamist ning vastavalt vajadusele konsulteerida hepatoloogiga (vt tabel 4).

Tabel 4. Intravenoosse ja suukaudse kortikosteroidi kombinatsiooni soovitatav raviskeem

Aeg (kortikosteroidi raviskeem)	Suukaudne prednisoloon/prednisoon (mg ööpäevas)	Intravenoosne metüülprednisoloon (mg ööpäevas)
1.*kuni 3. päev	ei ole asjakohane	1000
4.kuni 7. päev	20	ei ole asjakohane
2. nädal	60	ei ole asjakohane
3. nädal	60	ei ole asjakohane
4. nädal	40	ei ole asjakohane
5. nädal	30	ei ole asjakohane
6. nädal	30	ei ole asjakohane
7. nädal	20	ei ole asjakohane
8. nädal	10	ei ole asjakohane
9. nädal	5	ei ole asjakohane

* Ravi tõhustamise 1. päev

IX faktori inhibiitorite tekke jälgimine

Puudub kliiniline kogemus fidanakogeenelaparvovekiga ravitavate patsientidega, kellel on tuvastatavad IX faktori inhibiitorid. BEQVEZ ei ole näidustatud kasutamiseks patsientidele, kellel on anamneesis IX faktori inhibiitorid (vt lõik 4.1).

Pärast BEQVEZ'i manustamist tuleb patsiente sobivate kliiniliste uuringute ja laboratoorsete analüüside abil jälgida IX faktori inhibiitorite tekke suhtes. Kui veritsus ei allu ravile või IX faktori aktiivsus plasmas väheneb, tuleb teha analüüs IX faktori inhibiitorite tuvastamiseks.

Pahaloomuliste kasvaja tekkerisk vektorite keharakkude DNA-sse integreerumise tagajärjel

Kuna on olemas teoreetiline kartsinogeneesi risk, mida põhjustab AAV vahendatud integreerumine peremeesraku DNA-sse, tuleb kaaluda regulaarset pikaajalist jälgimist (vt „Pikaajaline jälgimine“).

Hepatotsellulaarse kartsinoomi olemasolevate riskiteguritega (nt maksafibroos, B- või C-hepatiit, mittealkohoolne rasvmaks) patsientidele on soovitatav teha regulaarselt maksa ultraheliuuringuid ja

jälgida neid regulaarselt üks kord aastas alfafetoproteiini (AFP) sisalduse suurenemise suhtes vähemalt 5 aasta jooksul pärast BEQVEZ'i manustamist (vt ka lõik 4.3).

Pahaloomulise kasvaja tekke korral peab raviarst võtma ühendust müügiloo hoidjaga, et saada juhised patsiendiproovide võtmiseks vektori integreerumise võimalikuks uurimiseks ja integratsioonikoha analüüsimiseks.

Meetmed seoses transgeense DNA ülekandega

Meessoost patsiente tuleb teavitada, et nemad või nende rasestumisvõimelised naissoost partnerid peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. BEQVEZ'i ei soovitata kasutada rasestumisvõimelistel naistel (vt lõik 4.6).

BEQVEZ võib ravi saavalt patsiendilt ekskretsiooni ja sekretsiooni teel üle kanduda teistele isikutele (vt lõik 5.2). Intravenoosselt manustatava AAV-põhise geenravi korral toimub ajutine vektorülekanne peamiselt uriiniga ja teatud määral sülje ning limaga.

Teistele isikutele ülekandumise riski minimeerimiseks tuleb patsiente juhendada nõuetekohaste kätehygieeni meetmete osas juhuks, kui nad vahetult puutuvad kokku patsiendi sekreetide või eritistega.

Neid ettevaatusabinõusid tuleb järgida 6 kuu jooksul pärast BEQVEZ'i infusiooni, eriti lähikontaktsete raseduse või immuunpuudulikkuse korral.

Trombembooliliste tüsistuste tekkerisk

B-hemofiiliaga patsientidel, kellel on trombembooliliste tüsistuste olemasolevad riskitegurid, näiteks anamneesis kardiovaskulaarne või kardiometaboolne haigus, arterioskleroos, hüpertensioon, diabeet, kõrge vanus, võib potentsiaalne trombogeensuse risk olla pärast ravi suurem.

Patsiente tuleb enne ja pärast fidanakogeenelaparvoveki manustamist hinnata tromboosi ja üldiste kardiovaskulaarsete riskitegurite suhtes. Lähtuvalt saavutatud IX faktori aktiivsusest tuleb patsiente nõustada individuaalsest seisundist lähtuvalt. Tromboosile viitavate nähtude või sümptomite täheldamisel peavad patsiendid pöörduma kohe arsti poole.

Immuunpuudulikkusega patsiendid

Kliinilistesse uuringutesse fidanakogeenelaparvovekiga ei kaasatud ühtki immuunpuudulikkusega patsienti, sealhulgas patsiente, kes said immunosupressiivset ravi 30 päeva jooksul enne fidanakogeenelaparvoveki infusiooni.

Selle ravimpreparaadi ohutus ja efektiivsus neil patsientidel ei ole tõestatud. Immuunpuudulikkusega patsientidel põhineb ravimi kasutamine tervishoiutöötaja otsusel, võttes arvesse patsiendi üldist tervislikku seisundit ja kortikosteroidide kasutamise võimalikkust pärast ravi fidanakogeenelaparvovekiga.

IX faktori kontsentratsioonide või hemostaatiliste preparaatide kasutamine pärast ravi fidanakogeenelaparvovekiga

Pärast fidanakogeenelaparvoveki manustamist tuleb toimida järgmiselt.

- Perioperatiivselt ja invasiivsete protseduuride, operatsioonide, traumade või verejooksude korral võib IX faktori kontsentratsiooni / hemostaatilisi preparaate kasutada hemofiilia kehtiva ravijuhendi kohaselt ja olenevalt patsiendi IX faktori hetkeaktiivsusest.

- Kui patsiendi IX faktori aktiivsus on püsivalt ≤ 2 RÜ/dl ja patsiendil on esinenud korduvaid spontaanseid veritsusepisooide, peavad arstid kaaluma nende episoodide minimeerimiseks IX faktori kontsentratsioonide kasutamist kooskõlas hemofiilia kehtiva ravijuhendiga. Sihtliigeseid tuleb ravida kooskõlas asjakohaste ravijuhenditega.

Patsiendi hemostaatilise aktiivsuse jälgimisel pärast BEQVEZ'i infusiooni palun vaata lõik 4.4 teavet laboratoorsete analüüside kohta.

Korduv ravi ja mõju teistele AAV vahendatud raviviisidele

Ei ole veel teada, kas või millistel tingimustel võib ravi fidanakogeenelaparvovekiga korrata ja mil määral võivad tekkinud endogeensed ristreaktiivsed antikehad põhjustada koostoimeid teistes geeniteraapiates kasutatavate AAV vektorite kapsiididega, mõjutades seega potentsiaalselt nendega ravi efektiivsust.

Vere, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Selle ravimpreparaadiga ravitud patsiendid ei tohi annetada siirdamiseks verd, elundeid, kudesid ega rakke. See teave kantakse patsiendikaardile, mis tuleb anda patsiendile pärast ravi.

Pikaajaline jälgimine

Paremaks arusaamiseks selle geeniravi pikaajalisest ohutusest ja efektiivsusest eeldatakse, et hemofiiliaga patsiendid registreeritakse registris, et neid saaks jälgida 15 aasta jooksul pärast infusiooni.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

BEQVEZ'i lahjendatakse naatriumi sisaldavate lahustega (vt lõik 6.6) ja sellega tuleb arvestada patsiendile kõigist allikatest manustatava summaarse naatriumikoguse hindamisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Hepatotoksilised ravimpreparaadid või ained

Fidanakogeenelaparvoveki kasutamise kogemused hepatotoksilisi ravimpreparaate saavatel või hepatotoksilisi aineid kasutavatel patsientidel on piiratud. Fidanakogeenelaparvovekiga ravitavatele patsientidele potentsiaalselt hepatotoksiliste ainete, taimsete toidulisandite ja alkoholi manustamisel tuleb olla ettevaatlik, sest need võivad vähendada fidanakogeenelaparvoveki efektiivsust ja suurendada tõsiste maksareaktsioonide tekkeriski pärast fidanakogeenelaparvoveki manustamist.

Enne fidanakogeenelaparvoveki manustamist tuleb üle vaadata, milliseid ravimpreparaate patsient samaaegselt manustab, ja otsustada, kas neid on vaja muuta eeldatavate koostoimete ennetamiseks. Pärast fidanakogeenelaparvoveki manustamist, eriti esimese aasta jooksul, tuleb jälgida, milliseid ravimeid patsient samaaegselt manustab, ja patsiendi maksa seisundi ja riskide põhjal tuleb hinnata vajadust muuta samaaegselt manustatavaid ravimeid. Uue ravimi kasutuselevõtul on soovitatav tähelepanelikult jälgida ALAT-i ja IX faktori aktiivsust (nt esimese kuu jooksul üks kord nädalas või iga 2 nädala järel), et hinnata ravimi võimalikku mõju mõlema aktiivsusele.

Koostoimed ravimpreparaatidega, mis võivad vähendada või suurendada kortikosteroidide kontsentratsiooni plasmas

Ravimpreparaadid, mis võivad vähendada või suurendada kortikosteroidide kontsentratsiooni plasmas (nt tsütokroomi P450 3A4 indutseerivad või inhibeervad ravimipreparaadid), võivad vähendada kortikosteroidide efektiivsust või suurendada nende kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Vaktsineerimised

Enne fidanakogeenelaparvoveki infusiooni tuleb veenduda, et patsiendi vaktsineerimised oleksid ajakohased. Samaaegse immunomoduleeriva ravi võimaldamiseks võib olla vaja kohandada patsiendi vaktsineerimiskava. Immunomoduleeriva ravi ajal ei tohi patsientidele elusvaktsiine manustada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Spetsiaalseid fertiilsuse/embrüofetaalseid loomkatseid tuvastamiseks, kas ravimi kasutamine rasestumisvõimelistel naistel ja raseduse ajal võib olla vastündinud lapsele kahjulik (teoreetiline risk viirusvektori integreerumiseks loote rakkudesse vertikaalse ülekandumise teel), ei ole tehtud. Lisaks puuduvad andmed rasestumisvõimelistele naistele rasestumisvastaste vahendite kasutamise kestuse soovitamiseks. Seetõttu ei ole BEQVEZ rasestumisvõimelistele naistele soovitatav.

Rasestumisvastased vahendid pärast manustamist meestele

Viljastamisvõimelised patsiendid ja nende rasestumisvõimelised naispartnerid peavad 6 kuu jooksul pärast fidanakogeenelaparvoveki manustamist kasutama raseduse ära hoidmiseks või edasi lükkamiseks barjäärimeetodiga rasestumisvastaseid vahendeid ja vältima kokkupuudet patsiendi spermaga. Isalt iduliini edasikandumise võimaliku riski minimeerimiseks ei tohi fidanakogeenelaparvovekiga ravitud mehed loovutada spermat (vt lõik 4.4).

Rasedus

Selle ravimpreparaadi kasutamise kohta raseduse ajal kogemused puuduvad. Reproduktiooniuringuid ei ole loomadel tehtud. Fidanakogeenelaparvoveki ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas fidanakogeenelaparvovek eritub rinnapiima. Riski vastündinutele/imikutele ei saa välistada. BEQVEZ-i ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Puudub teave fidanakogeenelaparvoveki toime kohta meeste või naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fidanakogeenelaparvoveki infusioon võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Vahetult pärast fidanakogeenelaparvoveki manustamist esinenud võimalike kõrvaltoimete, nt peavalu ja pearingluse tõttu tuleb patsientidele soovitada olla autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel ettevaatlik, kuni nad on kindlad, et see ravimpreparaat ei tekita neile kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Pärast manustamist oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine (43,3%).

Kõrvaltoimete tabel

Fidanakogeenelaparvoveki ohutust hinnati kahes avatud kliinilises uuringus 60 patsiendil, kellele manustati soovitatav annus (5×10^{11} vg/kg). Fidanakogeenelaparvoveki kõrvaltoimed on loetletud tabelis 5.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse kategoorias esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. Fidanakogeenelaparvoveki kõrvaltoimete tabel

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	peavalu pearinglus	sage
Seedetrakti häired	kõhuvalu** iiveldus	sage
Maksa ja sapiteede häired	aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine*	väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik asteenia	sage
Uuringud	vere kreatiniinisalduse suurenemine vere laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine	sage

* Hõlmab järgmisi termineid:alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, maksafunktsiooni häire, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine.

** Hõlmab järgmisi termineid: kõhuvalu ja valu ülakõhus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõrvalekalded maksafunktsiooni laborianalüüsides

43 patsiendil 60-st (71,7%) oli ALAT-i aktiivsus suurenenud ja 44 patsiendil 60-st (73,3%) oli ASAT-i aktiivsus suurenenud. 37 patsiendil 60-st (61,7%), kellel oli ALAT-i aktiivsus suurenenud, oli suurenenud ka ASAT-i aktiivsus. Mediaanaeg ALAT-i aktiivsuse esmase suurenemiseni oli 39 päeva (vahemik: 2...2186 päeva) ja mediaanaeg ALAT-i esmase suurenemise lahenumiseni oli 13 päeva (vahemik: 4...1373 päeva). Kõigi osalejate (36/36) kõik ALAT-i aktiivsuse suurenemise episoodid (52/52), mis algasid 120 päeva jooksul fidanakogeenelaparvoveki infusioonist, lahenesid. 31 patsiendil oli 58 ALAT-i aktiivsuse suurenemise episoodi pärast 120. päeva, millest 83% olid andmete kogumise hetkeks lahenenud. Lahenemata juhtudest jäi ainult kolmel patsiendil väärtus üle normi ülempiiri.

31 patsienti 60-st (51,7%) said ravi kortikosteroididega. Keskmine aeg kortikosteroididega ravi alustamiseni oli 46 päeva. Kortikosteroididega ravi keskmine kestus oli 112 päeva (vahemikus 41...276 päeva). Ühelgi kortikosteroidide saanud patsiendil (n = 31) ei esinenud ALAT-i aktiivsuse või bilirubiinisalduse 3. või kõrgema astme suurenemist, nagu on esitatud allpool tabelis 6.

Tabel 6. Nende patsientide arv (%), kellel suurenes ALAT-i aktiivsus või bilirubiini sisaldus ja suurenemise astmete võrdlus enne kortikosteroididega ravi alustamist ja pärast kortikosteroididega ravi lõpetamist

	N = 31* n (%)		
ALAT-i aktiivsuse suurenemise ≥ 3 . aste enne kortikosteroididega ravi alustamist [^]	0 (0%)		
ALAT-i aktiivsuse suurenemise ≥ 3 . aste pärast kortikosteroididega ravi lõpetamist ^{&}	0 (0%)		
Bilirubiini sisalduse suurenemise ≥ 3 . aste enne kortikosteroididega ravi alustamist [^]	0 (0%)		
Bilirubiini sisalduse suurenemise ≥ 3 . aste pärast kortikosteroididega ravi lõpetamist ^{&}	0 (0%)		
	Pärast kortikosteroididega ravi lõpetamist^{&}		
Enne kortikosteroididega ravi alustamist	Normaalne	1. aste	2. aste
ALAT-i aktiivsuse suurenemine			
Normaalne	16 (51,6%)	4 (12,9%)	0
1. aste	8 (25,8%)	2 (6,5%)	0
2. aste	1 (3,2%)	0	0
Bilirubiinisalduse suurenemine			
Normaalne	28 (90,3%)	3 (9,7%)	0
1. aste	0	0	0

* Kortikosteroidide saanud osalejate arv.

[^] ALAT-i aktiivsuse ja bilirubiinisalduse viimane mõõdetud väärtus enne ravi alustamist kortikosteroididega.

[&] ALAT-i aktiivsuse ja bilirubiinisalduse maksimaalne väärtus pärast ravi lõpetamist kortikosteroididega. ALAT-i aktiivsuse suurenemise astmed CTCAE (kõrvaltoimete terminoloogia ühtsed kriteeriumid, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) järgi: 1. aste $\rightarrow$ ULN kuni $3,0 \times$ ULN, kui ravieelne väärtus oli normi piires; $1,5...3,0 \times$ ravieelne väärtus, kui ravieelne väärtus ei olnud normi piires; 2. aste $\rightarrow$ $3,0...5,0 \times$ ULN, kui ravieelne väärtus oli normi piires; $> 3,0...5,0 \times$ ravieelne väärtus, kui ravieelne väärtus ei olnud normi piires; 3. aste $\rightarrow$ $5,0...20,0 \times$ ULN, kui ravieelne väärtus oli normi piires; $> 5,0...20,0 \times$ ravieelne väärtus, kui ravieelne väärtus ei olnud normi piires; 4. aste $\rightarrow$ $20,0 \times$ ULN, kui ravieelne väärtus oli normi piires; $> 20,0 \times$ ravieelne väärtus, kui ravieelne väärtus ei olnud normi piires. Bilirubiinisalduse suurenemise astmed CTCAE järgi: 1. aste $\rightarrow$ ULN kuni $1,5 \times$ ULN, kui ravieelne väärtus oli normi piires; $1,0...1,5 \times$ ravieelne väärtus, kui ravieelne väärtus ei olnud normi piires; 2. aste $\rightarrow$ $1,5...3,0 \times$ ULN, kui ravieelne väärtus oli normi piires; $> 1,5...3,0 \times$ ravieelne väärtus, kui ravieelne väärtus ei olnud normi piires; 3. aste $\rightarrow$ $3,0...10,0 \times$ ULN, kui ravieelne väärtus oli normi piires; $> 3,0...10,0 \times$ ravieelne väärtus, kui ravieelne väärtus ei olnud normi piires; 4. aste $\rightarrow$ $10,0 \times$ ULN, kui ravieelne väärtus oli normi piires; $> 10,0 \times$ ravieelne väärtus, kui ravieelne väärtus ei olnud normi piires.

Immunogeensus

Fidanakogeenelaparvoveki manustamisel võib potentsiaalselt tekkida immuunsus vektori kapsiidi ja transgeeni (viirusel põhinev IX faktor) neutraliseerivate antikehade kujul ja rakkude reaktsioonina IX faktorit tootvate transdutseeritud rakkude vastu.

Fidanakogeenelaparvovekiga tehtud kliinilistes uuringutes ei tekkinud ühelgi patsiendil IX faktori inhibiitoreid. Praegu puuduvad andmed fidanakogeenelaparvoveki efektiivsuse kohta patsientidel, kellel on anamneesis IX faktori inhibiitorite olemasolu.

Pärast fidanakogeenelaparvoveki manustamist on AAVRh74var neutraliseerivate antikehade hulga püsivat suurenemist täheldatud kõigil uuritavatel, kes osalesid kliinilistes uuringutes ja keda hinnati neutraliseerivate antikehade osas. III faasi kliinilises uuringus oli AAVRh74h vastaste neutraliseerivate antikehade keskmine tiiter 52. nädalal 28 531,10 ja see püsis üldiselt suurenenuna ka 156. nädala tehtud hindamise ajal.

Fidanakogeenelaparvovekiga ravitud patsientidel analüüsiti rakulisi immuunvastuseid kapsiidide segu ja IX faktori segu vastu, kasutades analüüsimeetodit IFN- γ ELISpot. ELISpoti tulemused ei näidanud ei III faasi ega I/II faasi kliinilistes uuringutes eeldatava T-rakulise ravivastuse (positiivse ELISpoti alusel) suundumust aja funktsioonina infusioonijärgse esimese aasta jooksul.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad kliinilistest uuringutest saadud andmed fidanakogeenelaparvoveki üleannustamise kohta. Soovitatav on hoolikas kliiniline jälgimine ja laboratoorsete parameetrite (sh hemogramm ja hematoloogia) seire süsteemse immuunvastuse osas (vt lõik 4.4). Üleannustamise korral on soovitatav sümptomaatiline ja toetav ravi, mida raviarst peab vajalikuks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vere hüübimisfaktorid, ATC-kood: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Fidanakogeenelaparvovek on geeniteraapia ravimpreparaat, mis on välja töötatud IX faktori geeni väga kõrge aktiivsusega Padua variandi funktsionaalse koopia (FIX-R338L) viimiseks transdutseeritud rakkudes eesmärgiga ravida B-hemofiilia monogeenset algpõhjust.

Fidanakogeenelaparvovek on mittereplitseeruv rekombinantne AAV vektor, mis viib AAVRh74vari kapsiidi abil inimese IX faktori stabiilse transgeeni rakkudes. AAVRh74var kapsiid transdutseerib IX faktori loomulikult sünteesivaid hepatotsüüte. Fidanakogeenelaparvovekis sisalduv IX faktori geen jääb transdutseeritud rakkudes peamiselt episomaalse DNA-na ja transgeeni ekspressiooni juhib maksaspetsiifiline promootor, mille tulemusel tekib koospetsiifiline, pidev ja püsiv IX faktori valgu ekspressioon.

Fidanakogeenelaparvovekiga ravi tulemusel saavutatakse vektoril põhineva IX faktori mõõdetav aktiivsus.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Fidanakogeenelaparvoveki efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises III faasi uuringus (C0371002, N = 45). Uuringusse registreeriti mõõdukalt raske kuni raske B-hemofiiliaga (IX faktori aktiivsus $\leq 2\%$) 18...62 aasta vanused täiskasvanud meessoost patsiendid, kellel puudusid neutraliseerivad antikehad AAVRh74var suhtes ja kes said fidanakogeenelaparvoveki intravenoosse üksikannuse 5×10^{11} vg kehakaalu kg kohta. Iga patsienti jälgitakse infusiooni järel kokku 6 aastat. Kõik patsiendid lõpetasid vähemalt 6 kuud kestnud sissejuhatava uuringu ravieelsete andmete kogumiseks veritsuse ja infusiooni kohta, kus patsiendid said profülaktilist tavaravi. Neid andmeid kasutatakse fidanakogeenelaparvoveki infusiooni järgsete efektiivsusandmete võrdlemisel kontrollrühmana.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli B- või C-hepatiidi aktiivne infektsioon, ALAT-i/ASAT-i/ALP aktiivsus $> 2 \times \text{ULN}$, bilirubiinisaldus $> 1,5 \times \text{ULN}$, ebastabiilne maksa või sapiteede haigus ja oluline maksafibroos. 33 patsienti 45-st (73,3%) olid valgenahalised, 7 patsienti (15,6%) asiaadid, 1 patsient (2,2%) oli mustanahaline või afroameeriklane ja 4 patsiendi (8,9%) kohta andmed puudusid.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli veritsuste aastane esinemismäär (*annualised bleeding rate*, ABR), mis hõlmab kõiki veritsusepisooide (ravitud ja ravimata) 12. nädalast kuni 15. kuuni, *versus*

ABR IX faktori tavalise profülaktilise asendusraviskeemi korral, võrreldes enne ja pärast fidanakogeenelaparvoveki infusiooni saadud andmeid.

Teised tulemusnäitajad olid teiste hulgas ravitud veritsusepisoodide ABR, eksogeense IX faktori infusioonide aastane esinemismäär (*annualised infusion rate*, AIR) ja FIX aastale arvatud tarbimine, kõik perioodil 12. nädalast kuni 15. kuuni. Vektoril põhineva IX faktori aktiivsuse tulemused on esitatud kuni 36. kuuni.

ABR ja eksogeense IX faktori aastale arvatud kasutamine

Sissejuhataval perioodil (enne vektori infusiooni ja profülaktilise tavaravi saamise ajal) kogutud andmete põhjal oli ABR_{total} 4,50 (95% CI (*confidence interval*, usaldusvahemik): 1,84; 7,16) ja perioodil 12. nädalast kuni 15. kuuni pärast fidanakogeenelaparvoveki infusiooni oli ABR_{total} 1,44 (95% CI: 0,57; 2,31). Fidanakogeenelaparvoveki kasutamise tulemusel saavutati ABR_{total}-i statistiliselt oluline vähenemine (ravierinevus ja 95% CI: -3,06 [-5,34; -0,78], kahepoolne p = 0,0084) võrreldes IX faktoriga profülaktikaga.

Kuus patsienti 45-st (13,3%) jätkasid pärast fidanakogeenelaparvoveki infusiooni profülaktikat IX faktoriga (peapõhjus: 5 patsiendil FIX:C väike aktiivsus ja 1 patsiendil veritsuste esinemissagedus), aeg ravi taas alustamiseni oli 5,1...20,5 kuud.

Tabelis 7 on esitatud andmed fidanakogeenelaparvoveki efektiivsuse kohta: ABR_{total}, ABR_{treat}, ABR_{total} konkreetse tüübi (spontaanne, liigesesse, sihtliigesesse) kohta, AIR ja FIX tarbimine aasta kohta.

Tabel 7. Uuring C0371002: veritsuste aastane esinemismäär, faktori infusioonide aastane esinemismäär ja IX faktori tarbimine aasta kohta

	Profülaktika IX faktoriga (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR_{total}		
Mudelil põhinev hinnang (95% CI)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Ravierinevus (95% CI)		-3,06 (-5,34; -0,78)
Ravierinevuse p-väärtus		0,0084
Vähenemise protsent (95% CI)		68,0% (44,3%; 81,7%)
Ilma ühegi veritsuseta patsientide arv, n (%)	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{treat}		
Mudelil põhinev hinnang (95% CI)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Ravierinevus (95% CI)		-2,61 (-4,27; -0,96)
Ravierinevuse p-väärtus		0,0020
Vähenemise protsent (95% CI)		78,2% (51,6%; 90,1%)
Ilma ühegi veritsuseta patsientide arv, n (%)	16 (35,6)	33 (73,3)
Spontaansete veritsuste ABR_{total}		
Mudelil põhinev hinnang (95% CI)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
Ravierinevus (95% CI)		0,0191
Vähenemise protsent (95% CI)		78,9% (56,0%; 89,9%)
Ilma ühegi veritsuseta patsientide arv, n (%)	18 (40,0)	35 (77,8)
Liigesesse veritsuste ABR_{total}		
Mudelil põhinev hinnang (95% CI)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
Ravierinevus (95% CI)		0,0100
Vähenemise protsent (95% CI)		77,2% (57,4%; 87,8%)
Ilma ühegi veritsuseta patsientide arv, n (%)	20 (44,4)	31 (68,9)

	Profülaktika IX faktoriga (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
Sihtliigesesse veritsuste ABR_{total}		
Mudelil põhinev hinnang (95% CI)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
Ravierinevuse p-väärtus		0,0372
Vähendamise protsent (95% CI)		84,8% (68,8%; 92,6%)
Ilma ühegi veritsuseta patsientide arv, n (%)	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Keskmine (standardhälve)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Mediaan (1. kvartiil; 3. kvartiil)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Vähendamise protsent		92,3%
Mitte ühtegi infusiooni saanud patsientide arv, n (%)	0	29 (64,4)
IX faktori tarbimine aasta kohta (RÜ/kg)		
Keskmine (standardhälve)	3168,56 (1635,545)	239,39 (539,617)
Mediaan (1. kvartiil; 3. kvartiil)	2350,07 (2010,78; 4353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Vähendamise protsent		92,4%

* Veritsusjuhud, mis tekkisid pärast profülaktilise ravi uuesti kasutusele võtmist, hõlmati analüüsi 12. kuust kuni 15. kuuni. Analüüsiperiood on vahemikus 12 nädalat kuni 15 kuud pärast BEQVEZ'i infusiooni. Ükski uuritav ei lahkunud uuringust enne 15. kuud.

Mudelipõhised ABR-i hinnangud ja ravierinevuse kahepoolne p-väärtus on arvutatud korduvmõõtmistega üldistatud lineaarse mudeliga (*generalised linear model*, GLM), kasutades negatiivset binoomjaotust ja samasusteisenduse funktsiooni. ABR-i protsentuaalne vähenemine korduvmõõtmistega üldise lineaarse mudeliga, kasutades negatiivset binoomjaotust ja log-teisendusfunktsiooni.

ABR_{total} = kõigi veritsuste aastane esinemismäär (IX faktoriga ravitud ja IX faktoriga mitteravitud, v.a protseduuridega seotud veritsused).

ABR_{treat} = ravitud veritsuste aastane esinemismäär (IX faktoriga ravitud, v.a protseduuridega seotud veritsused).

CI = usaldusvahemik.

AIR = infusioonide aastane esinemismäär (mis tahes põhjusel tehtud infusioonid, sh perioperatiivsed infusioonid).

IX faktori aktiivsus

Alates 12. nädalast püsis IX faktori aktiivsus stabiilsena. IX faktori aktiivsus ajas on esitatud analüüside kaupa tabelis 8.

Tabel 8. Uuring C0371002: IX faktori aktiivsus aja jooksul analüüside kaupa

				Muutus võrreldes ravi algusega^s		
Visiit	n	Keskmine (standard- hälve)	Mediaan (min, max)	Vähim ruutude keskmine (standardviga)[^]	95% CI[^]	Ühepoolne p-väärtus[^]
Üheetapiline analüüs (reaktiiviga SynthASil)[*]						
12. nädal	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
6. kuu	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
15. kuu	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
24. kuu	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
36. kuu	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001

				Muutus võrreldes ravi algusega ^s		
Üheetapiline analüüs (reaktiiviga Actin-FSL)						
12. nädal	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
6. kuu	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
15. kuu	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
24. kuu	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
36. kuu	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001
Kromogeenne analüüs						
12. nädal	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
6. kuu	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
15. kuu	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001
24. kuu	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
36. kuu	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Uuringus ei kasutatud proove, mis võeti 7 päeva jooksul (pikenenud poolväärtusajaga ravimite kasutamisel 14 päeva jooksul) pärast asendusravi eksogeense FIX-ga.

Kui osaleja võttis oma nõusoleku tagasi, lõpetas uuringus osalemise enneaegselt või alustas uuesti profülaktikat FIX-ga, siis imputeeriti pärast nõusoleku tagasivõtmist / enneaegset lõpetamist / ravi taasalustamist tehtud visiitidel toimunud hindamiste tulemused kui 1,9%, lähtuvalt haiguse ravieelsest raskusastmest (0,9%, kui haigus oli raske, ja 1,9%, kui haigus oli mõõdukalt raske).

* Üheetapiline ränidioksiidil põhinev analüüs.

[§] Ravieelset FIX:C-d imputeeriti haiguse teatatud ravieelse raskusastme põhjal. Kui osaleja haigus oli raske (FIX:C < 1%), imputeeriti ravieelne FIX:C kui 0,9%. Kui osaleja haigus oli mõõdukalt raske (FIX:C 1...≤ 2%), imputeeriti ravieelne FIX:C kui 1,9%.

[^] Vähimruutude keskmine, standardviga, 95% CI ja ühepoolne p-väärtus arvutati korduvmõõtmistega lineaarse segamudeliga (*repeated measures linear mixed effect model*, MMRM), juhuslik efekt oli osaleja ja fikseeritud efekt oli uuringuviisi. Mudel hõlmas uuringuviisi, mille puhul n ≥ 10.

Nende uuritavate osakaal, kes uuringus C0371002 saavutasid aja jooksul IX faktori aktiivsuse spetsiifilised laved, on analüüsimeetodite kaupa esitatud tabelis 9.

15. kuul kuulus 85% patsientidest (33 patsienti 39-st) üheetapilise SynthASili analüüsi andmetel vahemikku vähene (FIX aktiivsus ≥ 5%) või üle selle ning üheetapilise Actin FSL-i analüüsi ja kromogeense analüüsi järgi kuulus sellesse vahemikku vastavalt 67% ja 71% patsientidest. 24. kuul kuulus 82% patsientidest (32 patsienti 39-st) üheetapilise SynthASili analüüsi andmetel vahemikku vähene (FIX aktiivsus ≥ 5%) või üle selle ning üheetapilise Actin FSL-i analüüsi ja kromogeense analüüsi järgi kuulus sellesse vahemikku vastavalt 71% ja 69% patsientidest.

Tabel 9. Osalejad, kes saavutasid uuringus C0371002 aja jooksul IX faktori aktiivsuse kategooria

Visiit	FIX:C kategooria	BEQVEZ (N=45)		
		Üheetapiline analüüs (reaktiiv SynthASil)* n (%)	Üheetapiline analüüs (reaktiiv Actin FSL) n (%)	Kromogeenne analüüs n (%)
12. nädal	Kokku	44	44	44
	0...< 5%	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5...< 15%	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15...< 40%	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40...< 150%	10 (22,7)	0	0
	≥ 150%	0	0	0
6. kuu	Kokku	39	41	40
	0...< 5%	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	5...< 15%	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	15...< 40%	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	40...< 150%	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	≥ 150%	0	0	0
15. kuu	Kokku	39	39	38
	0...< 5%	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	5...< 15%	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	15...< 40%	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	40...< 150%	9 (23,1)	2 (5,1)	3 (7,9)
	≥ 150%	0	0	0
24. kuu	Kokku	39	38	39
	0...< 5%	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5...< 15%	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15...< 40%	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40...< 150%	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	≥ 150%	0	0	0
36. kuu	Kokku	13	13	13
	0...< 5%	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	5...< 15%	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	15...< 40%	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	40...< 150%	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	≥ 150%	0	0	0

Uuringus ei kasutatud proove, mis võeti 7 päeva jooksul (pikenenud poolväärtusajaga ravimite kasutamisel 14 päeva jooksul) pärast asendusravi eksogeense FIX-ga.

Kui osaleja võttis oma nõusoleku tagasi, lõpetas uuringus osalemise enneaegselt või alustas uuesti profülaktikat FIX-ga, siis imputeeriti pärast nõusoleku tagasivõtmist / enneaegset lõpetamist / ravi taasalustamist tehtud visiitidel toimunud hindamiste tulemused kui 1,9%, lähtuvalt haiguse ravieelsest raskusastmest (0,9%, kui haigus oli raske, ja 1,9%, kui haigus oli mõõdukalt raske).

* Üheetapiline ränidioksiidil põhinev analüüs

Pikaajaline toime

Uuringus C0371002 püsis efektiivsus stabiilne 2...4 aastat pärast fidanakogeenelaparvoveki infusiooni (tabel 10).

Tabel 10. ABR_{total}-i, AIR-i ja IX faktori annualiseeritud tarbimise kokkuvõte ajas*

	2. aasta (15.–24. kuu) (N = 44)	3. aasta (24.–36. kuu) (N = 40)	4. aasta (36.–48. kuu) (N = 15)	Üldine jälgimine[#] (N = 45)
ABR_{total}				
Ilma ühegi veritsuseta patsientide arv (%)	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Keskmine (standardhälve)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Mediaan (min, max)	0,00 (0,0; 5,6)	0,00 (0,0; 8,2)	0,00 (0,0; 2,6)	0,00 (0,0; 9,9)
AIR				
Mitte ühtegi infusiooni saanud patsientide arv (%)	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Keskmine (standardhälve)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Mediaan (min, max)	0,00 (0,0; 92,4)	0,00 (0,0; 81,2)	0,00 (0,0; 18,3)	0,00 (0,0; 53,3)
FIX tarbimine aasta kohta (RÜ/kg)				
Keskmine (standardhälve)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Mediaan (min, max)	0,00 (0,0; 4402,7)	0,00 (0,0; 2752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2304,8)
Nende osalejate arv, kes alustasid uuesti profülaktikat FIX-ga (n)	1	0	0	6 ^s

* Fidanakogeenelaparovveki infusiooni järgse jälgimise kestus oli patsientidel erinev; veritsuste ja infusioonide esinemismäärad arvutati aasta kohta igas ajaperioodis.

[#] 12. nädalast kuni 30. augustini 2023

^s Viis (5) osalejat alustasid vahemikus 5. kuni 15. kuul uuesti profülaktikat FIX-ga.

Kui patsient alustas uuesti profülaktikaskeemi FIX-ga, siis jäeti ajaperiood pärast profülaktika taasalustamist ABR-i tulemusnäitaja arvutusest välja, kuid see kaasati siiski AIR-i arvutusse.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada BEQVEZ'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta IX faktori kaasasündinud puudulikkuse (B-hemofiilia) ravis. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fidanakogeenelaparovveki vektor-DNA sisalduse mõõtmiseks ja kvantifitseerimiseks veres ja erinevates levikumaatriksites kasutati kvantitatiivset polümeraasi ahelreaktsiooni (*quantitative polymerase chain reaction*, qPCR) analüüsi. See analüüs on tundlik ja suunatud spetsiifiliselt fidanakogeenelaparovveki vektor-DNA-le, kuid selle abil võib tuvastada ka DNA fragmente.

Kliiniline farmakokineetika ja ülekanne

Kliinilistes uuringutes (C0371005/C0371003 ja C0371002) hinnati 60 patsiendil mitmes ajapunktis fidanakogeenelaparovveki infusiooni järgset vektorülekanne. Vektor-DNA ülekanne toimus

perifeerse vere mononukleaarsete rakkude (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), sülje, uriini, sperma ja seerumi/plasma kaudu. Üldisel täheldati vektor-DNA tippkontsentratsiooni esimese kahe nädala jooksul pärast infusiooni. Vektor-DNA tippkontsentratsioon oli suurim seerumis/plasmas võrreldes teiste vedelate maatriksitega (sülg, uriin, sperma). Plasmas (mõõdeti ainult uuringus C0371002) täheldati vektor-DNA keskmist tippkontsentratsiooni $2,008 \times 10^9$ vg/ml. Vektor-DNA keskmine tippkontsentratsioon mis tahes ülekandemaatriksis oli $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Vektor-DNA täielik kliirens oli määratletud kui 3 järjestikuse negatiivse (st alla kvantifitseerimispiiri jääva) tulemuse saavutamine. Vektor-DNA eritus täielikult seerumist, plasmas, süljest ja spermast keskmiselt 1...4 kuu jooksul pärast infusiooni ja PBMC oli kõige aeglasema täieliku kliirensiga vedelik (keskmiselt 12 kuud). Vektor-DNA tippkontsentratsioon uriinis oli väga väike võrreldes plasmas täheldatuga ja see vähenes kuni täieliku eritumiseni keskmiselt 4 nädala jooksul pärast infusiooni. Kõigis uuringutes täheldati vektor-DNA täielikku kliirensit süljest, uriinist ja spermast vastavalt kuni 105, 87 ja 154 päeva jooksul.

Ülekandematerjali täiendavaks iseloomustamiseks kasutati uuringus C0371002 17 patsiendiga alarühmast võetud sülje-, sperma- ja uriiniproovide analüüsimiseks kõigepealt nukleasiga (MNaas) töötlemist ning seejärel ekstraheeriti DNA. Nukleasiga töötlemisel lagundatakse seondumata vektor-DNA, nii et seda ei saa kvantifitseerida, millega tagatakse lagundamise järgselt ainult kapseldatud viiruse DNA kvantifitseerimine. Pärast nukleasiga töötlemist ja sellele järgnevat DNA ekstraheerimist mõõdeti fidanakogeenelaparvoveki sisaldust qPCR- analüüsiga. Süljes olid nukleasiga töödeldud alarühmas ja nukleasiga töötlemata alarühmas kuni 2 nädala jooksul sarnased keskmised kontsentratsioonid, samas kui kõikidel uuritavatel olid 9. nädalaks kontsentratsioonid alla kvantifitseerimispiiri. Spermas oli nukleasiga töödeldute alarühmas kuni 3. nädalani ligikaudu 33% väiksem kontsentratsioon ja kõikide uuritavate tulemused jäid alla kvantifitseerimispiiri 11. nädalaks. Uriinis oli nukleasiga töödeldute alarühmas kontsentratsioon kuni 72 h pärast infusiooni ligikaudu 30% väiksem ning alla kvantifitseerimispiiri jäid kõikide uuritavate tulemused 2. nädalaks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldtoksilisus

Jaava makaakidega tehtud 90-päevases intravenoosse üksikannuse üldtoksilisuse uuringus annustega kuni 5×10^{12} vg/kg (10 korda suurem kui soovitatav annus inimestel) toksilisuse nähte ei täheldatud. Ahvidega tehtud biojaotumise uuringus koguti proove 22 koest 30 ja 92 päeva pärast ravi. Vektor-DNA suurim sisaldus tuvastati maksas, kus see oli ligikaudu 20 korda suurem kui põrnas – genoomse DNA sisalduse suuruse järgi teises elundis. Biojaotumine munanditesse oli väga väike.

Genotoksilisus

Jaava makaakidega tehtud 2-aastases vektori integratsiooni uuringus, kus loomadele manustatud annus oli 5×10^{12} vg/kg (10 korda suurem kui soovitatav annus inimestel), puudusid kuni 2 aasta jooksul viited sellele, et vektor-DNA integreerumine peremeesraku DNA-sse muudaks maksafunktsiooni või põhjustaks hepatotsellulaarset hüperplaasiat või kartsinoome. Integreerumist loeti healoomuliseks, kuna see oli üldisel juhuslik, integreerumise esinemissagedus oli väiksem kui maksa spontaansete mutatsioonide hinnanguline esinemismäär (avaldatud andmed) ning puudus oluline kлонаalne ekspansioon. Puuduvad mittekliinilised ohutusandmed pikema perioodi kohta kui 2 aastat.

Kartsinogeensus

Kartsinogeensusu uuringuid ei ole tehtud. Jaava makaakide ja B-hemofiiliaga koertega tehtud integratsiooni koha analüüsi tulemused näitasid healoomulist profiili ja puudusid tõendid kлонаalse ekspansiooni kohta. Ahvidel puudusid tõendid hepatotsellulaarse hüperplaasia esinemise kohta 92. päeval või 2. aastal tehtud lahkamiste põhjal ja hiirtel 1-aastase uuringu põhjal.

Reproduktsooni- ja arengutoksilisus

Spetsiaalseid reproduktsooni- ega arengutoksilisuse uuringuid, sh embrüofetaalse arengu ja fertiilsuse hindamisi fidanakogeenelaparvovekiga ei tehtud, sest enamik fidanakogeenelaparvovekiga ravitavatest patsientidest on meessoost. Isastel küülikutel on hinnatud iduliini edasikandumise riski ja 5 kuud pärast manustamist ei olnud vektor enam spermas tuvastatav.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat (E339)

Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat (E339)

Naatriumkloriid

Poloksameer 188

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata külmunud viaalid

3 aastat

Avamata, ülessulanud viaalid

Sisepakendis olevate külmunud viaalide ülessulamiseks kulub kuni 1 tund toatemperatuuril (kuni 30 °C). Kogu toatemperatuuril hoidmise periood alates viaalide sügavkülmikust väljavõtmisest kuni annuse ettevalmistamise alustamiseni ei tohi olla pikem kui 3 tundi.

Ülessulanud ravimpreparaati ei tohi uuesti külmutada ja seda võib hoida sisepakendis külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 24 tundi.

Lahjendatud infusioonilahus

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, mis sisaldab 0,25% inimese seerumalbumiini (*human serum albumin*, HSA), on keemiline ja füüsikaline kasutusaegne stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...30 °C. Fidanakogeenelaparvoveki annus tuleb patsiendile manustada 24 tunni jooksul pärast annuse ettevalmistamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril –90 °C...–60 °C ja transportida temperatuuril –100 °C...–60 °C. Sügavkülmast (–90 °C...–60 °C) välja võetud originaalpakendeid võib teiseldamisel ühest ülimaldala temperatuuriga keskkonnast teise hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 5 minutit.

Hoida originaalpakendis püstiasendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

BEQVEZ'i tarnitakse elastomeerist punnkorgi ja pealevajutatava plastkorgiga 2 ml tsüklilise olefiini kopolümeerist viaalis. Ühes viaalis on piisav kogus 1 ml väljatõmbamiseks.

Igas lõpp-pakendis olev viaalide arv vastab konkreetse patsiendi vajalikule annusele ning oleneb tema kehakaalust ja ravimpreparaadi tegelikust kontsentratsioonist ning see on märgitud pakendile ja LIS-i. Lõpp-pakend koosneb sisekarbis viaalidest, mis on paigutatud väliskarpi (patsiendispetsiifiline pakend).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ettevaatusabinõud, mida tuleb järgida enne ravimi käsitlemist või manustamist

BEQVEZ'i tuleb hoonesiseselt transportida purunemis- ja lekkimiskindlates suletud konteinerites.

Ravimpreparaat sisaldab geneetiliselt modifitseeritud organisme.

BEQVEZ'i tuleb käsitseda aseptiliselt ja steriilsetes tingimustes.

BEQVEZ'i käsitlemise ja manustamise ajal tuleb kanda isikukaitsevahendeid (sh kindaid, kaitseprille, laborikitlit ja varrukakaitsmeid).

Ülessulamine

- Hoida originaalpakendis, otsese päikesevalguse ja UV-valguse eest kaitstult.
- BEQVEZ'i tuleb hoida originaalpakendis püstiasendis.
- Võtke sisekarp väliskarbist välja.
- Laske sisekarbis olevatel BEQVEZ'i viaalidel üles sulada püstiasendis toatemperatuuril (15 °C...30 °C) 1 tund.
- Viaale võib ettevaatlikult keerutada, kuid mitte loksutada ega tagurpidi pöörata.
- Kogu toatemperatuuril hoidmise periood alates viaalide sügavkülmikust väljavõtmisest kuni annuse ettevalmistamise alustamiseni ei tohi olla pikem kui 3 tundi.
- Enne kasutamist tuleb viaale kontrollida visuaalselt osakeste ja värvimuutuste suhtes. Veenduge, et lahus ei sisaldaks nähtavaid jääkristalle. Nähtavaid osakesi sisaldavaid viaale ei tohi kasutada. Ülessulanud lahus peab näima selge kuni veidi pärleдав, värvitu kuni pruunikas lahus.
- Viaale ei tohi uuesti külmutada.

Manustamiseelne ettevalmistus

Ravimpreparaadi intravenosseks infusiooniks ettevalmistamiseks lahjendatakse see naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses, mis sisaldab 0,25% inimese seerumalbumiini (*human serum albumin*, HSA).

Lahjenduslahuse (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, mis sisaldab 0,25% HSA-d) ettevalmistamine

- Ravimpreparaadi ettevalmistamiseks kasutatav HSA peab olema kaubanduslikult kättesaadav. Soovitav on kasutada kas 20% või 25% mahuprotsendiga HSA-d.

- Arvutage välja nõutav HSA maht, millega saavutate infusiooni lõppmahus (200 ml) lõppkontsentratsiooni mahuprotsendi 0,25%.
- Arvutage konkreetse patsiendi raviks vajalik ravimpreparaadi maht.
 - Teave vektorgenoomide kontsentratsiooni kohta ühes viaalis ja ravimpreparaadi mahu arvutamise juhised vt kaasasolev LIS.
 - Märkus. LIS-is esitatud vektorgenoomide kontsentratsioon on tegelik kontsentratsioon ühes viaalis, mida tuleb annuse ettevalmistamise arvutustes kasutada.
- Arvutage naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse vajalik maht, kui lõpliku infusiooni maht (sisaldab ravimpreparaati ja HSA-d) on 200 ml.
- Lisage HSA väljaarvutatud maht sobivas intravenoosse infusiooni konteineris olevale naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse väljaarvutatud mahule.
- Segage lahjenduslahust ettevaatlikult. Mitte loksutada. Enne BEQVEZ'i lisamist inkubeerige infusioonikonteineris olevat lahjenduslahust toatemperatuuril (15 °C...30 °C) vähemalt 10 minutit.

Infusioonilahuse ettevalmistamine

- Enne manustamist kontrollige üles sulada lastud ravimit visuaalselt osakeste suhtes. Nähtavaid osakesi sisaldavaid viaale ei tohi kasutada.
- Üks viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Tõmmake viaalidest BEQVEZ'i väljaarvutatud maht, kasutades aseptilist tehnikat ja steriilseid komponente.
- Lisage BEQVEZ'i väljatõmmatud maht lahjenduslahusele (0,9% naatriumkloriid, millele on lisatud 0,25% HSA), nii et infusiooni kogumaht oleks 200 ml.
- Segage infusioonilahust ettevaatlikult. Mitte loksutada.
- Enne patsiendile manustamist tuleb infusioonilahuse temperatuur võrdsustada ruumitemperatuuriga.

Infusioonilahuse manustamine

- Intravenoosseks kasutamiseks.
- Ärge infundeerige intravenoosse süstena ega boolussüstena.
- Manustamiseks võib kasutada intravenoosse süsteemi voolikusisest 0,2 µm avadega filtrit.
- Infusioonilahus tuleb manustada patsiendile ligikaudu 60 minuti jooksul.
- Kui manustamise ajal tekib infusioonireaktsioon, tuleb infusiooni kiirust vähendada või infusioon peatada (vt lõik 4.4).

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhuslikku kokkupuudet BEQVEZ'iga tuleb vältida. Kokkupuutel nahaga tuleb kokkupuutekoht seebi

ja veega põhjalikult puhastada, järgides kohalikke juhiseid. Kokkupuutel silmadega tuleb kokkupuutekohta vähemalt 15 minuti jooksul põhjalikult veega uhta.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik ühekordselt kasutatavad materjalid, mis võivad olla BEQVEZ'iga kokku puutunud (nt viaalid, kõik süstimisel kasutatud materjalid, sh nõelad ja kasutamata ravimpreparaat), tuleb hävitada kooskõlas ravimijäätmete käitlemise kohalike nõuetega.

BEQVEZ'i kõik pritsmed tuleb eemaldada imava marlilapiga ja pritsmetega saastunud koht tuleb desinfitseerida valgendilahuse ja seejärel alkoholiga immutatud lappidega. Kõik puhastamiseks kasutatud materjalid tuleb panna kotti ja hävitada kooskõlas ravimijäätmete käitlemise kohalike nõuetega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1838/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. juuli 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne BEQVEZ'i turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega

kooskõlastama koolitusprogrammi sisu ja formaadi, sealhulgas edastuskanalid, levitamiskiisid ja programmi muud aspektid.

Koolitusprogramm on suunatud teabe edastamisele BEQVEZ'i ohutu kasutamise kohta ja BEQVEZ'iga seotud olulistest riskidest teavitamisele.

Müügiloa hoidja tagab, et kõigis liikmesriikides, kus BEQVEZ'i turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel ja patsientidel/hooldajatel, kes hakkavad eeldatavasti BEQVEZ'i määrama, kasutama või selle manustamist jälgima, juurdepääs järgmistele koolituspakettidele. Soovitatud leevendusmeetmetest arusaamise tagamiseks tõlgitakse arstidele ja patsientidele mõeldud dokumendid kohaliku keelde.

- Koolitusmaterjalid arstile
- Teabematerjalid patsiendile

Koolitusmaterjalid arstile hõlmavad järgmist.

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Juhend tervishoiutöötajatele
- Juhend patsiendile
- Patsiendikaart

Juhend tervishoiutöötajatele

- BEQVEZ'iga ravitavate patsientide valimisel tuleb lähtuda AAVRh74var vastaste olemasolevate antikehade puudumisest, mis kinnitatakse valideeritud analüüsiga, ja laboratoorsete analüüsides ning piltuuringuga saadud andmetest maksa seisundi kohta.
- Vajadus teavitada hepatotoksilisuse olulistest tuvastatud riskidest ja IX faktori inhibiitorite ja trombembooliliste tüsistuste tekke olulistest võimalikest riskidest; pahaloomuliste kasvaja tekkeriskist, mis on seotud vektori integreerumisega keharakkude DNA-sse; edasikandumisest kolmandatele isikutele (horisontaalne edasikandumine) ja iduliini edasikandumisest, ja pikaajaliste ohutusandmete puudumisest ning selgitada üksikasjalikult, kuidas neid riske minimeerida.
- BEQVEZ'iga ravi tutvustamisel patsiendile ja enne raviotsuse tegemist peab tervishoiutöötaja arutama patsiendiga BEQVEZ'iga raviga seotud riske, kasu ja väljaselgitamata asjaolusid, sh järgmist:
 - ravivastuse mittetekkumist või nõrga ravivastuse tekkimist ennustavaid tegureid ei ole tuvastatud; ravivastuseta patsiente võivad ikkagi ohustada pikaajalised riskid;
 - pikaajalist ravitoimet ei ole võimalik ennustada;
 - patsientidele, kes ravile ei allu või kellel ravitoime kaob, ei ole kavas ravimpreparaati uuesti manustada;
 - patsientidele tuleb meelde tuletada, et pikaajaliste toimete jälgimiseks tuleb kindlasti registrisse registreeruda;
 - BEQVEZ'i kasutamisel võib mõnel juhul olla vaja samaaegselt manustada kortikosteroide, et ravida maksakahjustust, mida see ravimpreparaat võib esile kutsuda. Seetõttu tuleb patsiente piisava sagedusega jälgida ja hepatotoksilisuse tekkeriski ning

BEQVEZ'i ravitoime võimaliku vähenemise minimeerimiseks hoolikalt kaaluda teiste ravimite, taimsete toidulisandite ja/või alkoholi samaaegset kasutamist;

- pärast ravi BEQVEZ'iga tuleb patsiente regulaarselt testida IX faktori inhibiitorite tekke suhtes;
- tervishoiutöötaja annab patsiendile patsiendi juhendi ja patsiendikaardi.

Teabematerjalid patsiendile hõlmavad järgmist.

- Pakendi infoleht
- Juhend patsiendile
- Patsiendikaart

Juhend patsiendile

- Oluline on täielikult aru saada BEQVEZ'iga ravi kasust ja riskidest ning ravimi pikaajalise toime efektiivsusest ja sellega seotud ohtudest (nii hetkel teadaolevatest kui ka sellistest, mida hetkel veel ei teata).
- Seetõttu arutavad arst ja patsient enne ravi alustamise kohta otsuse tegemist järgmist:
 - mõnel juhul vajab ravi BEQVEZ'iga samaaegset ravi kortikosteroididega, mis aitab toime tulla maksakahjustusega, mis võib olla sellest ravimist põhjustatud, ja et arst kontrollib, et patsientidele tehtaks regulaarselt vereanalüüse, millega kontrollitakse ravivastust BEQVEZ'ile ja hinnatakse maksa seisundit. Patsiendid peavad teavitama tervishoiutöötajaid hetkel kasutatavatest kortikosteroididest või teistest immunosupressantidest. Kui patsient ei saa kortikosteroide võtta, võib arst soovitada maksaprobleemide raviks teisi ravimeid;
 - kõik patsiendid ei pruugi BEQVEZ'iga ravist kasu saada ja selle põhjused ei ole tõestatud. Ravivastusest patsiente ohustavad ikkagi BEQVEZ'iga ravi pikaajalised riskid;
 - üksikasjalik selgitus, kuidas ära tunda ja arstide soovitude kohaselt minimeerida IX faktori inhibiitorite ja trombembooliliste tüsistuste tekke olulisi võimalikke riske; pahaloomuliste kasvaja tekkeriski, mis on seotud vektori integreerumisega keharakkude DNA-sse; edasikandumist kolmandatele isikutele (horisontaalne edasikandumine) ja iduliini edasikandumist:
 - trombemboolilisele tüsistusele viitavate sümptomite korral peab patsient kohe pöörduma arsti poole;
 - meespatsiendid või nende naissoost partnerid peavad 6 kuu jooksul pärast BEQVEZ'i manustamist kasutama barjäärimeetodiga rasestumisvastaseid vahendeid;
 - BEQVEZ sisaldab viirusvektorit ja seda võidakse seostada pahaloomuliste kasvaja tekkeriski suurenemisega. Maksarakkude kartsinoomi olemasolevate riskiteguritega patsientidel tuleb maksa regulaarselt jälgida vähemalt 5 aasta jooksul pärast ravi BEQVEZ'iga;
 - patsiendid ei tohi loovutada verd, spermat ega siirdamiseks elundeid, kudesid või rakke;

- patsient peab patsiendikaarti kogu aeg endaga kaasas kandma ja seda tuleb näidata igale arstile või meditsiiniõele, kelle vastuvõtule patsient läheb;
- patsiendiregistris registreerumise olulisus 15 aastat kestvaks jälgimiseks.

Patsiendikaart

- Kaardiga teavitatakse tervishoiutöötajaid, et patsient on saanud B-hemofiilia raviks BEQVEZ'i.
- Patsient peab näitama patsiendikaarti igale arstile või meditsiiniõele, kelle vastuvõtule ta läheb.
- Trombemboolilisele tüsistusele viitavate sümptomite korral peab patsient pöörduma arsti poole.
- Patsiendile tuleb arstilt saadud juhiste kohaselt teha korrapäraselt vereanalüüse ja läbivaatusi.
- Kaardil peab olema hoiatus tervishoiutöötajatele, et patsient võib saada ravi kortikosteroididega BEQVEZ'iga seotud hepatotoksilisuse tekkeriski vähendamiseks.
- Patsient ei tohi annetada siirdamiseks verd, spermat, elundeid, kudesid ega rakke.
- Meespatsiendid peavad tagama, et nad kasutavad 6 kuu jooksul pärast BEQVEZ'i saamist kontratseptsiooniks barjäärimeetodit.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: BEQVEZ'i pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse täiendavaks kirjeldamiseks raske kuni mõõdukalt raske B-hemofiiliaga (IX faktori kaasasündinud puudulikkus) täiskasvanutel, kellel ei ole anamneesis IX faktori inhibiitoreid ega tuvastatavaid AAV serotüübi Rh74 vastaseid antikehi, peab müügiloa hoidja tegema registripõhise uuringu C0371007 kokkulepitud uuringuplaani kohaselt ja esitama selle lõpptulemused.	31. detsember 2045
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: BEQVEZ'i pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse täiendavaks kirjeldamiseks raske kuni mõõdukalt raske B-hemofiiliaga täiskasvanutel. Müügiloa hoidja peab esitama lõpptulemused uuringu C0371017 kohta, mis hõlmab BEQVEZ'iga ravitud patsiente kõigis müügiloa hoidja sponsoreeritud kliinilistes uuringutes.	31. märts 2040

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
BEQVEZ'i efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks raske kuni mõõdukalt raske B-hemofiiliaga (IX faktori kaasasündinud puudulikkus) täiskasvanutel, kellel ei ole anamneesis IX faktori inhibiitoreid ega tuvastatavaid AAV serotüübi Rh74 vastaseid antikehi, peab müügiloa hoidja esitama partii tegeliku kontsentratsiooni alusel arvutatud annuse saanud 45 uuritaval tehtud keskse uuringu C0371002 vahetulemused (andmed 6 aasta kohta) ja vähemalt 34 kuu andmed patsientide kohta, kellele manustatud annus põhines nominaalkontsentratsioonil.	31. detsember 2028
BEQVEZ'i efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks raske kuni mõõdukalt raske B-hemofiiliaga (IX faktori kaasasündinud puudulikkus) täiskasvanutel, kellel ei ole anamneesis IX faktori inhibiitoreid ega tuvastatavaid AAV serotüübi Rh74 vastaseid antikehi, peab müügiloa hoidja esitama annuse 5×10^{11} vektorgenoomi kehakaalu kilogrammi kohta (vg/kg) saanud 14 uuritaval tehtud pikaajalise jälgimisuuringu C0371003 lõpptulemused (andmed 5 aasta kohta).	31. jaanuar 2025

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BEQVEZ 0,79...1,21 × 10¹³ vektorgenoomi ml-s infusioonilahuse kontsentraat
fidanakogeenelaparvovek

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 0,79...1,21 × 10¹³ vektorgenoomi fidanakogeenelaparvoveki 1 ml-is.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumdiveisinikfosfaatmonohüdraati (E339), dinaatriumvesmikfosfaatheptahüdraati (E339), naatriumkloriidi, poloksameeri 188 ja süstevett. Lisateave vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

Patsiendi annuse arvutamiseks vajalik tegelik kontsentratsioon vt partii teabeleht.

Tegelik kontsentratsioon vg/ml

Viaalide arv viaali. Üks viaal sisaldab 1 ml manustatavat kogust.

Patsiendipõhine pakend, mis sisaldab piisava arvu viaale konkreetsele patsiendile annuse manustamiseks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne pärast lahjendamist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril –90 °C...–60 °C ja transportida temperatuuril –100 °C...–60 °C.

Hoida originaalpakendis püstiasendis, valguse eest kaitstult.

Pärast ülessulamist mitte lasta uuesti külmuda. Lisateave säilitamise kohta vt pakendi infoleht.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab geneetiliselt modifitseeritud organisme.

Hävitada kooskõlas ravimijäätmete käitlemise kohalike nõuetega.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1838/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BEQVEZ 0,79...1,21 $\times 10^{13}$ vektorgenoomi ml-s infusioonilahuse kontsentraat
fidanakogeenelaparvovek

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 0,79...1,21 $\times 10^{13}$ vektorgenoomi fidanakogeenelaparvoveki 1 ml-is.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumdiveisinikfosfaatmonohüdraati (E339), dinaatriumvesmikfosfaatheptahüdraati (E339), naatriumkloriidi, poloksameeri 188 ja süstevett. Lisateave vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

Patsiendi annuse arvutamiseks vajalik tegelik kontsentratsioon vt partii teabeleht.

Tegelik kontsentratsioon vg/ml

Viaalide arv viaali. Üks viaal sisaldab 1 ml manustatavat kogust.

Patsiendipõhine pakend, mis sisaldab piisava arvu viaale konkreetsele patsiendile annuse manustamiseks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne pärast lahjendamist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril –90 °C...–60 °C ja transportida temperatuuril –100 °C...–60 °C.

Hoida originaalpakendis püstiasendis, valguse eest kaitstult.

Pärast ülessulamist mitte lasta uuesti külmuda. Lisateave säilitamise kohta vt pakendi infoleht.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab geneetiliselt modifitseeritud organisme.

Hävitada kooskõlas ravimijäätmete käitlemise kohalike nõuetega.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1838/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT (KONTSENTRAAT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

BEQVEZ 0,79...1,21 × 10¹³ vektorgenoomi ml-s steriilne kontsentraat
fidanakogeenelaparvovek
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA PATSIENDI IGA SAADETISEGA KAASAS OLEVAS PARTII INFOLEHES (LOT INFORMATION SHEET, LIS)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BEQVEZ 0,79...1,21 $\times 10^{13}$ vektorgenoomi ml-s infusioonilahuse kontsentraat
fidanakogeenelaparvovek

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 0,79...1,21 $\times 10^{13}$ vektorgenoomi fidanakogeenelaparvoveki 1 ml-is.

Patsiendi annuse arvutamiseks tuleb kasutada allpool märgitud tegelikku kontsentratsiooni.

3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI NING RAVIMI ANNUS

PATSIENDI ANNUSE ARVUTAMINE

Üks viaal sisaldab 1 ml manustatavat kogust.

BEQVEZ'i soovitatav annus on üksikannus 5×10^{11} vektorgenoomi kehakaalu kilogrammi kohta (vg/kg), manustatuna pärast lahjendamist intravenoosse infusiooni teel.

Patsiendi kehakaal (kg): _____, pikkus (m): _____, KMI (kg/m²): _____

Patsiendile vajaliku annuse määramiseks tuleb kasutada järgmist arvutuskäiku.

1. Patsiendi kehakaalu arvutamine annuse määramiseks

BEQVEZ'i annus põhineb patsiendi kehamassiindeksil (KMI), mille mõõtühik on kg/m².

KMI järgi patsiendi kehakaalu kohandamine annuse määramiseks

Patsiendi KMI	Patsiendi kohandatud kehakaal annuse määramiseks
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Kehakaal annuse määramiseks = tegelik kehakaal
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Määramiseks tuleb kasutada järgmist valemit: kehakaal annuse määramiseks (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{pikkus (m)}]^2$

Märkus.

- Pikkuse vahearvutuse (m²) tulemust EI TOHI ümardada.
- Kehakaal annuse määramiseks tuleb ümardada ühe kümnendkohani.

2. Patsiendi annuse mahu arvutamine milliliitrites (ml)

Patsiendi kehakaal annuse määramiseks (kg) $\times$ annus kilogrammi kohta (5×10^{11} vg/kg) = manustatav annus vg-des

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

Manustatav annus vg-des $\div$ tegelik kontsentratsioon (vg/ml) = patsiendi annuse maht ml-tes

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

4. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

5. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoidke see dokument alles ja kättesaadavana BEQVEZ'i manustamiseks ettevalmistamisel.

6. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

7. KÕLBLIKKUSAEG JA MUU PARTIISPETSIIFILINE TEAVE

TEAVE TARNITUD PARTII KOHTA

Selle saadetisega saadeti järgmine toodetud partii:

Partii number

Viaalide arv

Tegelik kontsentratsioon (vektorgenoomi/ml)

Kõlblikkusaeg

8. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab geneetiliselt modifitseeritud organisme.

Hävitada kooskõlas ravimijäätmete käitlemise kohalike nõuetega.

9. PARTII NUMBER ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

10. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

11. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1838/001

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

BEQVEZ 0,79...1,21 × 10¹³ vektorgenoomi ml-s infusioonilahuse kontsentraat fidanakogeenelaparvovek

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Teie arst annab teile patsiendikaardi. Lugege seda hoolikalt ja järgige sellel olevaid juhiseid.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on **BEQVEZ** ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne **BEQVEZ**'i manustamist
3. Kuidas **BEQVEZ**'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas **BEQVEZ**'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on **BEQVEZ** ja milleks seda kasutatakse

BEQVEZ on geeniteraapia ravim, mis sisaldab toimeainet fidanakogeenelaparvoveki. Geeniteraapia ravimi toime seisneb geeni viimises organismi geneetilise defekti parandamiseks.

BEQVEZ'i kasutatakse raske ja mõõdukalt raske B-hemofiilia (IX faktori kaasasündinud puudulikkus) raviks täiskasvanutel, kellel ei ole praegu ega ei ole olnud varem IX faktori pärssijaid (inhibiitoreid) ja kellel puuduvad viirusvektori AAV (adeno-assotsieerunud viiruse) serotüübi Rh74var vastased antikehad.

B-hemofiiliaga inimesed on sündinud IX faktori tootmiseks vajaliku geeni muutunud vormiga. IX faktor on vere hüübimiseks ja mis tahes veritsuse peatumiseks hädavajalik valk. B-hemofiiliaga inimestel ei ole IX faktorit piisavalt ja neil on eelsoodumus sisemiste või välimiste veritsuste tekkeks.

Kuidas **BEQVEZ** toimib

Veritsusprobleemi põhjustava geneetilise defekti korrigeerimiseks viib **BEQVEZ**'i toimeaine fidanakogeenelaparvovek organismi IX faktori töötava geeni. See geen on pakitud viirusesse, mida on omakorda muudetud nii, et see ei saaks organismis levida, kuid mis suudaks viia IX faktori geeni koopia teie maksarakkudesse. See võimaldab maksal toota IX faktori valku ja suurendada IX faktori aktiivsust veres. See aitab verel paremini hüübida ning hoiab ära või vähendab veritsusjuhte.

2. Mida on vaja teada enne **BEQVEZ**'i manustamist

BEQVEZ'i ei tohi teile manustada

- Kui olete fidanakogeenelaparvoveki või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teil on aktiivne infektsioon (nakkus), mis on kas äge (lühiajaline) infektsioon või krooniline (pikaajaline) infektsioon, mis ei allu ravimitele (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- Kui teil on kaugelearenenud maksafibroos (maksakoe armistumine ja tihenemine) või kaugelearenenud maksatsirroos (armistumine pikaajalise maksakahjustuse tagajärjel) (vt lõik 2

„Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Kui midagi ülaltoodutest kehtib teie kohta või kui te ei ole milleski kindel, pidage enne BEQVEZ'i saamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne BEQVEZ'i manustamist teeb arst teile mitmeid analüüse.

Vereanalüüsid antikehade tuvastamiseks

Teie arst teeb eelnevalt vereproovi, et kontrollida, kas teil on kehas antikehi (teatud valke), mis on suunatud selle ravimi valmistamiseks kasutatud viiruse vastu. Need antikehad võivad takistada ravimi õiget toimimist.

Analüüsid maksa tervise kontrollimiseks

Pärast ravi BEQVEZ'iga toodab IX faktorit maks. Kui teil on või on varem olnud maksaprobleeme, pidage nõu oma arstiga.

See ravim võib põhjustada maksakoe kahjustuse korral tavaliselt vabanevate teatud ensüümide (organismis olevate valkude) aktiivsuse suurenemist.

Ravimi sobivuse otsustamiseks teeb arst teile maksa tervise kontrollimiseks enne ravi alustamist uuringuid. Nende hulka kuuluvad:

- vereanalüüsid maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiini (punaste vereliblede laguprodukt) sisalduse kontrollimiseks;
- uuringud maksafibroosi (koe armistumise ja tihenemise) tuvastamiseks.

Pidage nõu oma arstiga, kuidas parandada ja säilitada oma maksa tervist, sh jälgida, kuidas muud võetavad ravimid võivad maksa mõjutada (vt lõik 2 „Muud ravimid ja BEQVEZ“).

Pärast ravi BEQVEZ'iga

Infusiooniga seotud kõrvaltoimed

BEQVEZ'i infusiooni (tilgutiga manustamise) ajal või varsti pärast seda võivad tekkida infusiooniga seotud kõrvaltoimed, sealhulgas ülitundlikkus (allergia). Arst jälgib teid infusiooni ajal ja vähemalt 3 tundi pärast infusiooni.

Infusiooniga seotud kõrvaltoimete hulka võivad muu hulgas kuuluda sellised sümptomid nagu madal vererõhk, palavik, südamepekslemine, iiveldus, oksendamine, külmavärinad või peavalu. Teatage **kohe** oma arstile, kui teil tekivad ravimi infundeerimise ajal või vahetult pärast seda need või mis tahes muud sümptomid.

Sõltuvalt sümptomitest võidakse infusiooni kiirust vähendada või infusioon peatada. Kui infusioon peatatakse, võib infusioonireaktsiooni lahenemise järel selle manustamist aeglasemalt uuesti alustada. Arst võib ka kaaluda, kas teile manustada ravimeid infusioonireaktsiooni leevendamiseks.

Regulaarsed vereanalüüsid

Pärast ravi BEQVEZ'iga jätkab arst teie tervise kontrollimist. Oluline on arstiga arutada vereanalüüside ajakava, nii et need saaksid vajaduse kohaselt tehtud. Esimese aasta jooksul määrab arst maksaensüümide ja IX faktori aktiivsust esimese 12 nädala jooksul üks või kaks korda nädalas, 13. kuni 18. nädalani üks kord nädalas ja seejärel 24., 32., 42. ja 52. nädalal. 2. aastast kuni 3. aasta lõpuni tehakse analüüse üks kord kvartalis, seejärel 4. aastast 6. aasta lõpuni kaks korda aastas ning 6. aastast alates üks kord aastas.

Maksaensüümid

BEQVEZ käivitab teie immuunsüsteemis (organismi loomulik kaitsesüsteem) reaktsiooni. See võib põhjustada teatud maksaensüümide – aminotransferaaside – aktiivsuse suurenemist veres. Arst jälgib regulaarselt maksaensüümide aktiivsust, et tagada ravimi nõuetekohane toimimine:

- Kui teil tekib maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, võidakse teile teha maksaensüümide aktiivsuse kontrollimiseks sagedamini vereanalüüse, kuni aktiivsus normaliseerub.
- Maksaensüümide aktiivsuse suurenemise muude põhjuste välistamiseks võib arst lasta teha teile ka täiendavaid analüüse (vajaduse korral, konsulteerides maksahaiguste spetsialistiga).
- Täiendav ravim. Võimalik, et peate pärast ravi alustamist võtma 2 kuud või kauem teist ravimit (kortikosteroidi), mis aitab aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist või IX faktori aktiivsuse vähenemist kontrolli all hoida; seda näitavad laborianalüüsid. Arst võib vereanalüüside tulemuste ja ravivastuse alusel selle ravimi annust kohandada.

IX faktori aktiivsus

BEQVEZ'iga ravi edukuse jälgimiseks kontrollib arst regulaarselt IX faktori aktiivsust teie veres. Kui teie maksaensüümide aktiivsus suureneb või peate hakkama võtma teist ravimit (nt kortikosteroidi), tehakse teile IX faktori aktiivsuse kontrollimiseks sagedamini vereanalüüse, kuni maksaensüümide aktiivsus normaliseerub või kuni lõpetate teise ravimi võtmise.

IX faktori valke neutraliseerivad antikehad (IX faktori inhibiitorid)

Pärast teile BEQVEZ'i manustamist on risk, et teie organismis tekivad IX faktorit neutraliseerivad antikehad, mis võivad takistada IX faktori nõuetekohast toimimist. Kui veritsus ravile ei allu, võib arst lasta teha vereanalüüse nende antikehade tuvastamiseks.

BEQVEZ'iga potentsiaalselt seotud pahaloomulise kasvaja tekkerisk

BEQVEZ'iga ravi viib teie maksarakkudesse uue DNA. Kuigi BEQVEZ'iga tehtud kliinilistest uuringutest selle kohta tõestust ei leitud, võib see DNA teoreetiliselt ühineda teie maksarakkude DNA või organismi teiste rakkude DNA-ga. See võib suurendada vähi, nt maksavähi (hepatotsellulaarne kartsinoom) tekkeriski. Seetõttu peate seda oma arstiga arutama.

Pärast BEQVEZ'iga ravi eeldatakse, et te olete nõus osalema jälgimisuurinus, mis aitab uurida ravi pikaajalist toimet 15 aasta jooksul, ravimi toime püsimist ja raviga seotud kõrvaltoimeid. Pahaloomulise kasvaja korral võib arst võtta vähikoest proovi (biopsia), et kontrollida, kas BEQVEZ on ühinenud raku DNA-ga.

Kui teil juba on hepatotsellulaarse kartsinoomi riskitegurid (nt maksafibroos või B-hepatiit, C-hepatiit või rasvmaks (maksa steatoos) (maksa mittealkohoolne rasvtõbi), jälgib arst regulaarselt (nt üks kord aastas) teie maksa tervist vähemalt 5 aasta pärast BEQVEZ'i manustamist ning teeb järgmised uuringud:

- üks kord aastas maksa ultraheliuuringu ja
- üks kord aastas vereproovid, et kontrollida alfafetoproteiini sisalduse suurenemise suhtes.

Ebanormaalsete verehüüvete (trombide) tekkerisk

IX faktor on stabiilsete verehüüvete (trombide) tekkimiseks vajalik valk. Pärast ravi BEQVEZ'iga peaks IX faktori valgu aktiivsus teie organismis suurenema. Mõnel patsiendil võib see mõneks ajaks suurenedagi üle normi.

Ebatavaliselt suurenenud IX faktori aktiivsus võib põhjustada vere ebanormaalselt hüübimist, suurendades trombide tekkeriski, näiteks kopsus (kopsuarteri trombemboolia) või jala veresoones (veeni- või arteritromboos). Kui teil on varasemast probleeme südame ja veresoontega (nt südamehaigus (südame-veresoonkonna haigus), paksud ja jäigad arterid (arterioskleroos), kõrge

vererõhk (hüpertoonia ehk hüpertensioon) või kui teil on suhkurtõbi või te olete üle 50 aasta vana), võib teil olla suurem risk ebanormaalse verehüübimise tekkimiseks.

Kui märkate ebanormaalse verehüübimise nähte, nagu äkilise algusega valu rinnus, õhupuudus, äkki alanud lihasevärin, tundlikkuse ja/või tasakaalu kadumine, uimasus, rääkimisraskused või ühe või mõlema jala paistetus, siis pidage kohe nõu oma arstiga.

Immuunpuudulikkusega patsiendid või HIV- või muu infektsiooniga patsiendid

Kui teil on immuunpuudulikkus (nõrgenenud immuunsüsteem, mille tulemusena on vähenenud organismi võime teid nakkuste eest kaitsta), kui saate praegu või hakkate saama ravi, mis pärsib teie immuunsüsteemi, või kui teil on HIV- või muu uus või hiljutine infektsioon, otsustab arst, kas teile võib BEQVEZ'i manustada. BEQVEZ'i kasutamine on vastunäidustatud patsientidele, kellel on aktiivne infektsioon (nakkus), mis on kas äge (lühiajaline) infektsioon või krooniline (pikaajaline) infektsioon, mida kas ei ole ravitud või mis ei allu ravimitele (vt lõik 2 „BEQVEZ'i ei tohi teile manustada“).

Muude hemofiiliavastaste ravimite kasutamine

Pärast BEQVEZ'i kasutamist pidage nõu oma arstiga, kas ja millal peaksite lõpetama muu hemofiiliavastase ravi, ja töötage välja raviplaan, mida teha operatsiooni, trauma, veritsuste või veritsusriski suurendada võivate muude protseduuride korral. Otsuse tegemiseks, kas vajate hemofiilia korral muud ravi, on väga oluline jätkata jälgimisel osalemist ja arstivisiitidel käimist. Korduvate või ravile mittealluvate veritsusepisoodide korral pidage kohe nõu oma arstiga.

Geeniteraapia kordamine tulevikus

Pärast BEQVEZ'i saamist hakkab immuunsüsteem tootma BEQVEZ'is oleva adenoassotsieerunud viiruse (AAV) kapsli valkude vastaseid antikehi. Ei ole veel teada, kas või millistel tingimustel tohib BEQVEZ'iga ravi korrata. Kui teie organism puutub selle ravimiga kokku teist korda, siis ei ole teada, kas need antikehad tunnevad selle viiruse ära ja takistavad ravimi toimimist. Samuti ei ole veel teada, kas või millistel tingimustel on edaspidi võimalik teha geeniteraapiat mõne muu adenoassotsieerunud viirusega.

Vereloovutuste ja siirdamiseks tehtavate loovutuste vältimine

BEQVEZ'i toimeaine võib ajutiselt erituda vere, seemnevedeliku (sperma) või väljaheidetega, mida nimetatakse ülekandeks (vt ka lõik 2 „Rasestumisvastaste vahendite kasutamine“).

B-hemofiiliat mittepõdevate inimeste kokkupuute vältimiseks BEQVEZ'i DNA-ga, ei tohi te pärast ravi BEQVEZ'iga loovutada verd ja spermat ega siirdamiseks elundeid, kudesid või rakke.

Lapsed ja noorukid

BEQVEZ'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, sest seda ei ole selles rahvastikurühmas veel uuritud.

Muud ravimid ja BEQVEZ

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid ja/või taimseid toidulisandeid, sest need võivad mõjutada selle ravimi nõuetekohast toimimist.

Mõned ravimid, taimsed toidulisandid või alkohol mõjutavad maksa ja võivad mõjutada ravivastust sellele ravimile ja võivad suurendada maksakahjustuse tekkeriski. Peate oma arsti teavitama kõikidest uutest ravimitest, mida olete pärast ravi võtma hakanud, sest need ravimid võivad mõjutada teie maksa.

Pärast ravi BEQVEZ'iga võite vajada ravi kortikosteroididega (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Kuna kortikosteroidid võivad mõjutada organismi immuunsüsteemi, ei pruugi vaktsiinid õigesti toimida. Oluline on vaktsineerimised ära teha enne teile BEQVEZ'i manustamist. Arst võib kohandada vaktsineerimiste ajastust ja soovitada kortikosteroidiga ravi ajal teatud vaktsiinidega mitte immuniseerida. Teised ravimid võivad samuti mõjutada kortikosteroididega ravi. Kui teil on mingeid küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne BEQVEZ'i saamist nõu oma arstiga.

- BEQVEZ'i ei soovitata rasestumisvõimelistele naistele ega rasedatele. Ei ole teada, kas BEQVEZ'i võib neil patsientidel ohutult kasutada, sest toimed rasedusele ja lootele ei ole teada.
- BEQVEZ'i ei soovitata kasutada raseduse ajal. Ei ole teada, kas see ravim võib raseduse ajal manustamisel loodet kahjustada.
- BEQVEZ'i ei tohi kasutada imetamise ajal. Ei ole teada, kas BEQVEZ eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rasestumisvastaste vahendite kasutamine

Meessoost patsiendid peavad tagama, et nad kasutavad 6 kuu jooksul pärast BEQVEZ'i manustamist rasestumisvastase vahendina barjäärimeetodit ja nende partnerid peavad selle aja jooksul vältima spermaga kokkupuudet. Pärast ravi ei tohi nad ka annetada spermat.

Sellela välditakse BEQVEZ'iga ravi käigus mehele manustatud IX faktori geeni isalt lapsele või patsiendi seksuaalpartnerile edasikandumise teoreetilist riski, sest selle tagajärjed ei ole teada. Arutage oma arstiga, milliseid rasestumisvastaseid vahendeid on sobiv kasutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

BEQVEZ'i saanud patsientidel on esinenud kõrvaltoimeid, nagu ajutisi peavalusid ja pearinglust, mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Selliste kõrvaltoimete esinemisel olge ettevaatlik, kuni olete kindel, et need kõrvaltoimed ei mõjuta ebasoodsalt teie autojuhtimise ega masinatega töötamise võimet. Kui teil on küsimusi, siis pidage nõu oma arstiga.

BEQVEZ sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas BEQVEZ'i manustatakse

Teid ravib verehüübimishäirete ravis kogenud arst haiglas või hemofiilia ravikeskuses.

Arst arvutab kehakaalu põhjal välja teile manustatava raviannuse (5×10^{11} vg/kg). BEQVEZ'iga ravi hõlmab üksikinfusiooni (tilgutiga) veeni. Infusioon kestab 1 tunni. Infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomite tekkimisel võidakse infusiooni kiirust vähendada (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Täiendavad ravimid, mida võite vajada

Arst võib anda teile teist ravimit (kortikosteroidi), mis muudab organismi immuunvastust viirusele. Võtke seda ravimit arsti juhiste kohaselt. Enne infusiooni võidakse teile manustada ka IX faktorit.

Ravi lõpetamine eksogeense IX faktoriga

Pärast BEQVEZ'i infusiooni võib kuluda mitu nädalat veritsuse paremaks kontrolli alla saamiseks.

Arst jälgib regulaarselt IX faktori aktiivsust teie veres, st esimesel 12 nädalal üks või kaks korda nädalas ja seejärel regulaarsete ajavahemike järel, ning otsustab, kas ja millal peate saama, vähendama või katkestama ravi eksogeense IX faktoriga (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Kui teil on mingeid küsimusi BEQVEZ'i kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

Kui teile manustatakse BEQVEZ'i rohkem, kui ette nähtud

Kuna annus manustatakse teile haiglas, siis on ebatõenäoline, et saate seda ravimit liiga palju. Kui teile siiski manustati liiga palju BEQVEZ'i, võib arst suunata teid tegema täiendavaid vereanalüüse ja ravib teid asjakohaselt.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage: võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st

- aminotransferaaside (maksaensüümide) aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides

Sage: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- peavalu
- kõhuvalu
- pearinglus
- iiveldus
- palavik
- nõrkus (asteenia)
- kreatiniini (lihase lagunemissaadus) sisalduse suurenemine veres (analüüsides põhjal)
- laktaadi dehüdrogenaasi (koekahjustuse näitaja) aktiivsuse suurenemine veres (analüüsides põhjal)

Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil tekivad mis tahes muud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolêhes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas BEQVEZ'i säilitada

Järgmine teave on ravimit ettevalmistavatele ja manustavatele tervishoiutöötajatele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

BEQVEZ'i tuleb hoida originaalpakendis püstiasendis, valguse eest kaitstult.

Hoida temperatuuril –90 °C...–60 °C ja transportida temperatuuril –100 °C...–60 °C. Sügavkülmast (–90 °C...–60 °C) välja võetud pakendeid võib teisaldamisel ühest ülimadala temperatuuriga keskkonnast teise hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 5 minutit.

Pärast ülessulamist mitte lasta uuesti külmuda.

Sisepakendis olevate külmunud viaalide ülessulamiseks kulub kuni 1 tund toatemperatuuril (kuni 30 °C). Kogu toatemperatuuril hoidmise periood alates viaalide sügavkülmast väljavõtmisest kuni annuse ettevalmistamise alustamiseni ei tohi olla pikem kui 3 tundi.

Ülessulanud ravimpreparaati ei tohi uuesti külmutada ja seda võib hoida sisepakendis külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 24 tundi. Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist on 24 tundi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida BEQVEZ sisaldab

- Toimeaine on fidanakogeenelaparvovek. Üks 1 ml viaal sisaldab ligikaudu $0,79...1,21 \times 10^{13}$ vektorgenoomi ml-is.
- Teised koostisosad on naatriumdiveisinikfosfaatmonohüdraat (E339), dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat (E339), naatriumkloriid, poloksameer 188 ja süstevesi (vt lõik 2 „BEQVEZ sisaldab naatriumi“).

Ravim sisaldab geneetiliselt modifitseeritud organisme.

Kuidas BEQVEZ välja näeb ja pakendi sisu

BEQVEZ on infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

BEQVEZ'i tarnitakse 2 ml plastviaalis, millest ekstraheeritav maht on 1 ml.

Ülessulanud BEQVEZ on selge kuni veidi pärlemdav, värvitu kuni pruunikas lahus.

BEQVEZ'i tarnitakse karbis, mis sisaldab konkreetse patsiendi ühe annuse jaoks vajalikku arvu viaale.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Nederland

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Oluline! Enne kasutamist lugege läbi ravimi omaduste kokkuvõte.

Ettevaatusabinõud, mida tuleb järgida enne ravimi käsitlemist või manustamist

BEQVEZ'i tuleb hoonesiseselt transportida purunemis- ja lekkimiskindlates suletud konteinerites.

Ravimpreparaat sisaldab geneetiliselt modifitseeritud organisme.

BEQVEZ'i tuleb käsitseda aseptiliselt ja steriilsetes tingimustes.

BEQVEZ'i käsitlemise ja manustamise ajal tuleb kanda isikukaitsevahendeid (sh kindaid, kaitseprille, laborikitlit ja varrukakaitsmeid).

Ülessulamine

- Hoida originaalpakendis, otsese päikesevalguse ja UV-valguse eest kaitstult.
- BEQVEZ'i tuleb hoida originaalpakendis püstiasendis.
- Võtke sisekarp väliskarbist välja.
- Laske sisekarbis olevatel BEQVEZ'i viaalidel üles sulada püstiasendis toatemperatuuril (15 °C...30 °C) 1 tund.
- Viaale võib ettevaatlikult keerutada, kuid mitte loksutada ega tagurpidi pöörata.
- Kogu toatemperatuuril hoidmise periood alates viaalide sügavkülmast väljavõtmisest kuni annuse ettevalmistamise alustamiseni ei tohi olla pikem kui 3 tundi.
- Enne kasutamist tuleb viaale kontrollida visuaalselt osakeste ja värvimuutuste suhtes. Veenduge, et lahus ei sisaldaks nähtavaid jääkristalle. Nähtavaid osakesi sisaldavaid viaale ei tohi kasutada. Ülessulanud lahus peab näima selge kuni veidi pärleдав, värvitu kuni pruunikas.
- Viaale ei tohi ühesti külmutada.

Manustamiseelne ettevalmistus

Ravimpreparaadi intravenoosseks infusiooniks ettevalmistamiseks lahjendatakse see naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses, mis sisaldab 0,25% inimese seerumalbumiini (*human serum albumin*, HSA).

Lahjenduslahuse (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, mis sisaldab 0,25% HSA-d) ettevalmistamine

- Ravimpreparaadi ettevalmistamiseks kasutatav HSA peab olema kaubanduslikult kättesaadav. Soovitav on kasutada kas 20% või 25% mahuprotsendiga HSA-d.
- Arvutage välja nõutav HSA maht, millega saavutate infusiooni lõppmahus (200 ml) lõppkontsentratsiooni mahuprotsendi 0,25%.

- Arvutage konkreetse patsiendi raviks vajalik ravimpreparaadi maht.
 - Teave vektorgenoomide kontsentratsiooni kohta ühes viaalis ja ravimpreparaadi mahu arvutamise juhised vt kaasasolev partii teabeleht (*Lot Information Sheet*, LIS).
 - Märkus. LIS-is esitatud vektorgenoomide kontsentratsioon on tegelik kontsentratsioon ühes viaalis, mida tuleb annuse ettevalmistamise arvutustes kasutada.
- Arvutage naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse vajalik maht, kui lõpliku infusiooni maht (sisaldab ravimpreparaati ja HSA-d) on 200 ml.
- Lisage HSA väljaarvutatud maht sobivas intravenoosse infusiooni konteineris olevale naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse väljaarvutatud mahule.
- Segage lahjenduslahust ettevaatlikult. Mitte loksutada. Enne BEQVEZ'i lisamist inkubeerige infusioonikonteineris olevat lahjenduslahust toatemperatuuril (15 °C...30 °C) vähemalt 10 minutit.

Infusioonilahuse ettevalmistamine

- Enne manustamist kontrollige ülessulanud ravimit visuaalselt osakeste suhtes. Nähtavaid osakesi sisaldavaid viaale ei tohi kasutada.
- Üks viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Tõmmake viaalidest BEQVEZ'i väljaarvutatud maht, kasutades aseptilist tehnikat ja steriilseid komponente.
- Lisage BEQVEZ'i väljatõmmatud maht lahjenduslahusele (0,9% naatriumkloriid, millele on lisatud 0,25% HSA), nii et infusiooni kogumaht oleks 200 ml.
- Segage infusioonilahust ettevaatlikult. Mitte loksutada.
- Enne patsiendile manustamist tuleb infusioonilahuse temperatuur võrdsustada ruumitemperatuuriga.

Infusioonilahuse manustamine

- Intravenoosseks kasutamiseks.
- Ärge infundeerige intravenoosse süstena ega boolussüstena.
- Manustamiseks võib kasutada intravenoosse süsteemi voolikusisest 0,2 µm avadega filtrit.
- Infusioonilahus tuleb manustada patsiendile ligikaudu 60 minuti jooksul.
- Kui manustamise ajal tekib infusioonireaktsioon, tuleb infusioonikiirust vähendada või infusioon peatada (vt lõik 4.4).

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhuslikku kokkupuudet BEQVEZ'iga tuleb vältida. Kokkupuutel nahaga tuleb kokkupuutekoht seebi ja veega põhjalikult puhastada, järgides kohalikke juhiseid. Kokkupuutel silmadega tuleb kokkupuutekohta vähemalt 15 minuti jooksul põhjalikult veega uhta.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik ühekordselt kasutatavad materjalid, mis võivad olla BEQVEZ'iga kokku puutunud (nt viaalid, kõik süstimisel kasutatud materjalid, sh nõelad ja kasutamata ravimpreparaat), tuleb hävitada kooskõlas ravimijäätmete käitlemise kohalike nõuetega.

BEQVEZ'i kõik pritsmed tuleb eemaldada imava marlilapiga ja pritsmetega saastunud koht tuleb desinfitseerida valgendilahuse ja seejärel alkoholiga immutatud lappidega. Kõik puhastamiseks kasutatud materjalid tuleb panna kotti ja hävitada kooskõlas ravimijäätmete käitlemise kohalike nõuetega.

Ravimil on müügiluba lõppenud