

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektoriaus genomų/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Fidanakogenas elaparovėkas yra genų terapijos vaistinis preparatas, kurį sudaro iš natūralaus adenoasocijuoto viruso serotipo Rh74 (AAVRh74var) gauta rekombinantinė viruso kapsidė, talpinanti genomą, kuriame yra žmogaus IX koaguliacijos faktoriaus (FIX) transgenas, modifikuotas taip, kad būtų didelio IX faktoriaus aktyvumo (Padua) variantas, žinomas kaip FIX-R338L.

Fidanakogenas elaparovėkas gaminamas žmogaus embrioninėse inkstų ląstelėse naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename fidanakogeno elaparovėko mililitre yra 0,79–1,21 × 10¹³ vektoriaus genomų (vg).

Kiekvieno flakono ištraukiamasis tūris yra 1 ml.

Kiekybinė informacija apie faktinę koncentraciją ir dozės pacientui apskaičiavimą pateikiama serijos informaciniame lape (angl. *Lot information sheet, LIS*), pateikiamame kartu su gydymui skirtu vaistiniu preparatu.

Bendras flakonų skaičius kiekvienoje pakuotėje atitinka dozavimo reikalavimą konkrečiam pacientui, atsižvelgiant į paciento kūno svorį ir faktinę koncentraciją (žr. 4.2 ir 6.5 skyrius).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Viename šio vaistinio preparato flakone yra 4,55 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek rusvas tirpalas, kurio pH yra 6,8 - 7,8, osmoliškumas maždaug 348 mOsm/l.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

BEQVEZ skirtas sunkios ir vidutinio sunkumo hemofilijos B (įgimtos IX faktoriaus stokos) gydymui suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo nustatyta IX faktoriaus inhibitorių ir nėra aptikta antikūnų prieš varianto AAV serotipą Rh74.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą kvalifikuotame gydymo centre turi skirti hemofilijos gydymo patirties turintis gydytojas. Rekomenduojama šį vaistinį preparatą skirti tokioje aplinkoje, kurioje yra personalo ir įrangos galimoms su infuzija susijusioms reakcijoms gydyti (žr. 4.4 skyrių).

Prieš fidanakogeno elaparovveko infuziją reikia suleisti profilaktinę IX faktoriaus pakaitinės terapijos dozę (žr. 4.4 skyrių).

Pacientų parinkimas

Tinkamumas gydymui turi būti patvirtintas 8 savaitių iki infuzijos intervale, remiantis šių tyrimų rezultatais:

- neigiamas AAVRh74var antikūnų rezultatas turi būti gautas CE ženklų pažymėtu *in vitro* diagnostikos (IVD) tyrimu, turinčiu atitinkamą paskirtį. Jei CE ženklų pažymėto IVD tyrimo nėra, reikia naudoti alternatyvų validuotą tyrimą;
- nėra kliniškai reikšmingos kepenų ligos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius);
- neigiama IX faktoriaus inhibitorių anamnezė ir tyrimo rezultatas $< 0,6$ Bethesda vienetų (BU);
- nėra aktyvių infekcijų – nei ūminių (tokių kaip ūminės kvėpavimo takų infekcijos arba ūminis hepatitas), nei nekontroliuojamų lėtinių (tokių kaip aktyvus lėtinis hepatitas B, hepatitas C arba žmogaus imunodeficit viruso [ŽIV] infekcija) (žr. 4.3 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama BEQVEZ dozė yra viena dozė, kurią sudaro 5×10^{11} vektoriaus genomų kūno svorio kilogramui (vg/kg).

Tam, kad būtų nustatyta pacientui reikalinga dozė, reikia atlikti toliau nurodytus skaičiavimo veiksmus.

Paciento dozei naudojamo svorio apskaičiavimas

BEQVEZ dozė priklauso nuo paciento kūno masės indekso (KMI), išreikšto kg/m^2 .

1 lentelė. Paciento dozei naudojamo svorio koregavimas pagal KMI

Paciento KMI	Paciento dozei naudojamo svorio (kg) koregavimas
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Dozei naudojamas svoris = faktinis kūno svoris
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Apskaičiuokite tokiu būdu: Dozei naudojamas svoris (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{ūgis (m)}]^2$

Pastaba.

- Tarpinio ūgio skaičiavimo (m^2) NEGALIMA suapvalinti.
- Dozei naudojamą svorį reikia suapvalinti iki 1 skaičiaus po kablelio.

Paciento dozės tūrio mililitrais (ml) apskaičiavimas

Paciento dozei naudojamas svoris kilogramais (kg) $\times$ tikslinė dozė kilogramui ($5 \times 10^{11} \text{ vg/kg}$) = vg išreikšta dozė, kurią reikia skirti

vg išreikšta dozė, kurią reikia skirti $\div$ faktinė koncentracija (vg/ml)* = paciento dozės tūris mililitrais

*Informacijos apie faktinę vg koncentraciją flakone žr. pridėtame LIS.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Fidanakogeno elaparovveko saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, netirti. Fidanakogeną elaparovveką draudžiama vartoti pacientams, sergantiems pažengusia kepenų fibroze arba pažengusia kepenų ciroze (žr. 4.3 skyrių), ir nerekomenduojama vartoti pacientams, turintiems kitų reikšmingų kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimų (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, turintys HCV / HBV / ŽIV

Pacientams, turintiems hepatito C virusą (HCV), hepatito B virusą (HBV) ir (arba) žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV), dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems yra kontroliuojama ŽIV infekcija arba kurie anksčiau yra turėję aktyvią HCV ar HBV infekciją, yra nedaug (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista, dozės koreguoti nereikia. BEQVEZ saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingas inkstų funkcijos pažeidimas (kreatininas > 2,0 mg/dl), netirti.

Senyvi pacientai

Fidanakogeno elaparovveko saugumas ir veiksmingumas ≥ 63 metų pacientams netirti. Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Fidanakogeno elaparovveko saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Atskiedus leisti į veną.

BEQVEZ skiriamas kaip vienkartinė infuzija į veną per maždaug 60 minučių atitinkamu infuzijos tūriu (žr. 6.6 skyrių).

Negalima infuzuoti į veną stūmimo ar smūginės injekcijos (*bolus*) būdu. Jei skyrimo metu pasireiškia infuzinė reakcija, infuzijos greitį reikia sumažinti arba infuziją nutraukti, kad būtų užtikrintas paciento toleravimas. Jei infuzija nutraukiama, išnykus reakcijai į infuziją, ją galima pradėti iš naujo mažesniu greičiu (žr. 4.4 skyrių).

Prieš skiriant vaistinį preparatą, būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka unikalią paciento informaciją (t. y. serijos numerį), nurodytą ant flakonų, vidinių dėžučių, išorinių dėžučių ir lydimųjų dokumentų. Bendrą skiriamų flakonų skaičių taip pat reikia patikrinti pagal to paciento informaciją, pateiktą LIS.

Išsamios instrukcijos apie vaistinio preparato paruošimą, skyrimą, priemones, kurių reikia imtis atsiūktinio poveikio atveju, ir šalinimą yra pateiktos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvios ūminės arba nekontroliuojamos lėtinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Pažengusi kepenų fibrozė arba pažengusi kepenų cirozė (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jau esantis imunitetas prieš AAVRh74var

Antikūnų prieš AAVRh74var gali susidaryti po kontakto su virusu, kuris yra labai panašus į modifikuotąjį virusą. Prieš skiriant vaistinį preparatą, būtina patvirtinti antikūnų prieš AAVRh74var nebuvimą naudojant tinkamai validuotą tyrimą (žr. 4.1 ir 4.2 skyrius). Rekomenduojama pacientams dozę skirti kuo greičiau (pvz., per 8 savaites) po antikūnų tyrimo, patvirtinančio, kad antikūnų prieš AAVRh74var nėra.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų būklės įvertinimas prieš gydymą

Prieš gydymą atliktas kepenų, tulžies pūslės ir latakų būklės įvertinimas turi patvirtinti, kad nėra kliniškai reikšmingos kepenų, tulžies pūslės ir latakų ligos, kurią apibūdina bet kuris iš toliau nurodytų faktų:

- alanino transaminazės (ALT), aspartato transaminazės (AST) arba šarminės fosfatazės (ALP) aktyvumas > 2 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR), turint mintyje, kad gali prireikti bent 2 matavimų, siekiant aptikti kintamumą laike (matuojant ne didesniu kaip 4 savaitių skirtumu);
- bilirubinas $> 1,5 \times \text{VNR}$ (matuojant ne didesniu kaip 4 savaitių skirtumu);
- esama su kepenimis susijusi koagulopatija, hypoalbuminemija, nuolatinė gelta, cirozė, aktyvus virusinis hepatitas;
- portinė hipertenzija, splenomegalija arba hepatinė encefalopatija;
- neigiamas fibrozės vertinimo rezultatas (ne daugiau kaip 3 mėnesiai iki infuzijos).

Esant radiologiniams kepenų pakitimams ir (arba) nuolatiniam kepenų fermentų aktyvumo padidėjimui, rekomenduojama apsvarstyti galimybę pasikonsultuoti su gydytoju hepatologu, kad būtų įvertinta, ar galima vartoti BEQVEZ.

Pacientai, turintys aktyvių infekcijų – arba ūminių, arba nekontroliuojamų lėtinių

Klinikinės patirties skiriant fidanakogeno elaparvoveką pacientams, kuriems yra ūminės infekcijos (pvz., ūminės kvėpavimo takų infekcijos ar ūminis hepatitas) arba nekontroliuojamos lėtinės infekcijos (pvz., aktyvus lėtinis hepatitas B), nėra. Gali būti, kad tokios ūminės ar nekontroliuojamos infekcijos gali paveikti atsaką į fidanakogeno elaparvoveką ir sumažinti jo veiksmingumą ir (arba) sukelti nepageidaujamas reakcijas. Pacientams, kuriems yra tokios infekcijos, gydymas fidanakogeno elaparvoveku draudžiamas (žr. 4.3 skyrių). Jei yra ūminių ar nekontroliuojamų lėtinių aktyvių infekcijų požymių ar simptomų, gydymą fidanakogeno elaparvoveku reikia atidėti, kol infekcija išnyks arba bus kontroliuojama.

Pacientų, kuriems yra kontroliuojama ŽIV infekcija, gydytų fidanakogeno elaparvoveku, klinikinių duomenų yra nedaug.

Su infuzija susijusios reakcijos

Fidanakogeno elaparvoveko infuzijos metu arba netrukus po jos galimos reakcijos į infuziją, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas ir anafilaksiją. Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda reakcijų į

infuziją per visą infuzijos laikotarpį ir bent 3 valandas po infuzijos pabaigos. Siekiant užtikrinti paciento toleravimą, reikia atidžiai laikytis rekomenduojamo infuzijos greičio. Įtarus reakciją į infuziją reikia sulėtinti arba nedelsiant sustabdyti infuziją (žr. 4.2 skyrių). Remiantis klinikiniu vertinimu, reakcijos į infuziją turi būti gydomos pagal alerginių reakcijų gydymo gaires, įskaitant gydymo nutraukimą ir (arba) tinkamo gydymo nuo alergijos skyrimą.

Siekiant sumažinti ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų riziką, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl klinikinių infuzinių reakcijų bei ūminių ar uždelstų padidėjusio jautrumo reakcijų požymių ir simptomų. Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijų simptomus bei požymius ir jiems reikia patarti, kad, patyrę su infuzija susijusią reakciją, jie susisiektų su savo gydytoju ir (arba) nedelsdami kreiptųsi skubios medicininės pagalbos.

IX faktoriaus koncentratų vartojimo nutraukimas

Po fidanakogeno elaparoveko infuzijos profilaktika pacientams turi būti nutraukta, kai endogeninio FIX:C aktyvumo lygis tampa pakankamas, kad leistų išvengti savaiminio kraujavimo.

IX faktoriaus aktyvumo ir kepenų funkcijos stebėjimas

Po fidanakogeno elaparoveko skyrimo pacientams gali laikinai ir asimptomiškai padidėti transaminazių aktyvumas (žr. 4.8 skyrių). Nors tiksli tokio padidėjimo etiologija dar nenustatyta, manoma, kad imuninės sistemos sukeltas kepenų funkcijos tyrimų (KFT) rodiklių padidėjimas įvyksta dėl AAV kapsidės sukkelto atsako, kuris savo ruožtu sukelia hepatocitų irimą ir uždegimą.

Po fidanakogeno elaparoveko skyrimo reikia stebėti ALT / AST ir IX faktoriaus aktyvumo lygius (žr. 2 lentelę). Rekomenduojama kreatinfosfokinazės (KFK) stebėseną, kad būtų įvertintos alternatyvios ALT aktyvumo padidėjimo priežastys (įskaitant galimai hepatotoksiškus vaistinius preparatus ar medžiagas, alkoholio vartojimą ar įtemptą fizinį krūvį). Padidėjus aminotransferazių aktyvumui, reikia pradėti gydymą kortikosteroidais, kad būtų kontroliuojamos kepenų reakcijos ir išvengta arba sušvelninta transgeno raiškos sumažėjimo galimybė (žr. 3 lentelę ir 4 lentelę).

Per pirmuosius šešis mėnesius po BEQVEZ vartojimo kepenų ir IX faktoriaus stebėjimo tikslas yra nustatyti transaminazių aktyvumo padidėjimą, kuris gali reikšti arba kurį gali lydėti sumažėjęs IX faktoriaus aktyvumas ir tai gali būti signalas pradėti gydymą kortikosteroidais. Praėjus pirmiems 6 mėnesiams po BEQVEZ vartojimo, kepenų ir IX faktoriaus stebėjimas yra skirtas kepenų būklei ir kraujavimo rizikai įvertinti.

2 lentelė. Rekomenduojamas kepenų funkcijos (ALT ir AST) ir IX faktoriaus aktyvumo stebėjimas*

Laiko tarpas	Stebėjimo dažnumas ^a
1–12 savaitės	Vieną arba du kartus per savaitę
13–18 savaitės	Vieną kartą per savaitę
19–52 savaitės (1 metų pabaiga)	24, 32, 42 ir 52 savaitėmis
Nuo 2 metų iki 3 metų pabaigos ^b	Kartą per ketvirtį
Nuo 4 metų iki 6 metų pabaigos	Du kartus per metus
Po 6 metų	Kartą per metus

* Rekomenduojama, jei įmanoma, naudoti tą pačią laboratoriją stebėjimui laikui bėgant, ypač per tą laikotarpį, kai gali būti priimtas sprendimas dėl gydymo kortikosteroidais, kad būtų sumažintas kintamumo tarp laboratorijų poveikis.

^a Rekomenduojamas savaitinis stebėjimas, ir, jei kliniškai reikalinga, stebėjimas kortikosteroidų dozės mažinimo metu. Taip pat gali būti tikslinga koreguoti stebėjimo dažnumą priklausomai nuo konkretaus paciento situacijos.

^b Pradedant nuo 65 savaitės.

IX faktoriaus aktyvumo tyrimų kintamumas

Kalbant apie IX faktoriaus aktyvumo stebėseną, praktinio tyrimo rezultatai rodo, kad skirtingais vienpakopiais reagentais gaunami rodikliai skiriasi priklausomai nuo laboratorijos, o didesnis kintamumas pastebimas esant mažesniai aktyvumui (0,025 TV/ml). Šie rezultatai patvirtina ankstesnius duomenis, kurie parodė transgeninės kilmės IX faktoriaus FIX-R338L varianto aktyvumo

skirtumus, gautus skirtingais vienpakopiais tyrimais ir chromogeniniais tyrimais, o silicio dioksidu pagrįsti vienpakopiai tyrimai nuosekliai rodė didesnę IX faktoriaus aktyvumą.

Rekomenduojama, jei įmanoma, naudoti tą pačią laboratoriją (chromogeninių ar vienpakopių tyrimų) IX faktoriaus aktyvumui stebėti laikui bėgant, ypač per tą laikotarpį, kai gali būti priimtas sprendimas dėl gydymo kortikosteroidais, kad būtų sumažintas kintamumo tarp laboratorijų poveikis.

Remiantis vienu *in vitro* tyrimu, transgeno FIX-R338L varianto baltymas fidanakogeno elaparovyeko gavusių dalyvių plazmos mėginiuose netrukdytų nustatyti FIX aktyvumo, priskiriamo iš plazmos gautiems, rekombinantiniams ar rekombinantiniams ilgesnio pusinio eliminacijos laikotarpio FIX vaistiniams preparatams, kurie buvo įmaišyti į plazmos mėginius ir įvertinti dviem vienpakopiais (VP) tyrimais („Actin FSL“ ir „SynthASil“) bei chromogeniniu tyrimu naudojant „Rox FIX“. Glikoliu pegiliuoti rekombinantiniai FIX vaistiniai preparatai tyrime nebuvo vertinami. FIX:C matavimui siūloma nenaudoti silicio dioksido aktyvinto dalinio tromboplastino laiko (aPTT) tyrimo, kai esama (rekombinantinių) FIX vaistinių preparatų; jei naudojami (rekombinantiniai) FIX vaistiniai preparatai, reikia vadovautis atitinkamo vaistinio preparato informaciniais dokumentais, kuriuose pateiktos stebėsenos rekomendacijos.

Kortikosteroidų vartojimo pradžia ir vartojimas

Gydymą kortikosteroidais reikia pradėti, jei padidėja aminotransferazių aktyvumas arba sumažėja IX faktoriaus aktyvumas, kad transdukuoti hepatocitai išlaikytų transgeno raišką (žr. 3 lentelę ir 4 lentelę). Nepakanka informacijos apie tai, ar naudinga pradėti naują kortikosteroidų kursą praėjus pirmiesiems 6 mėnesiams po BEQVEZ skyrimo.

3 lentelėje pateikiamas rekomenduojamas geriamųjų kortikosteroidų (t. y. prednizono / prednizolono) vartojimo mažinimo kursas, kuris laikomas pirmos eilės gydymu slopinant kepenų funkcijos laboratorinius nukrypimus. Rekomenduojama remtis kortikosteroido preparato informaciniais dokumentais, kad išsiaiškintumėte rizikas ir atsargumo priemones. Nesant alternatyvios etiologijos, gydymas kortikosteroidais dėl vektorių sukulto hepatito labai rekomenduojamas, jei tenkinamas bet kuris iš toliau išvardytų kriterijų.

Transaminazių aktyvumo padidėjimas (ALT ir AST)

- Transaminazių vertė $2 \times \text{VNR}$ arba vienkartinis aktyvumo padidėjimas $\geq 1,5$ karto nuo paskutinės vertės, gautos prieš infuziją (žr. 4.2 skyrių).
- Pasikartojantys padidėjimai.

IX faktoriaus aktyvumo sumažėjimas

- Vienkartinis reikšmingas sumažėjimas, galintis sukelti kraujavimo riziką, nesusijęs su neseniai atlikta išorinio IX faktoriaus vaistinio preparato infuzija ar IX faktoriaus inhibitoriumi.
- Pasikartojantys sumažėjimai, jei įvyksta per pirmąsias 120 dienų po infuzijos.

3 lentelė. Rekomenduojamas gydymo geriamaisiais kortikosteroidais režimas

Tvarkaraštis (gydymo geriamaisiais kortikosteroidais režimas)	Prednizolonas / prednizonas (mg per parą)
1 savaitė	~60–100, priklausomai nuo kūno svorio
2 savaitė	60*
3 savaitė	40
4 savaitė	30
5 savaitė	30
Palaikomoji dozė, kol ALT / AST lygis grįš į pradinį lygį.	20
Pasiekę pradinį lygį, mažinkite dozę.	Mažinkite po 5 mg per parą, kol pasieksite 10 mg per parą, tada mažinkite po 2,5 mg per savaitę iki 5 mg per parą.

* Vėliau prednizolono / prednizono negalima pradėti mažinti tol, kol bent 2 iš eilės laboratorinių mėginių ėmimai patvirtins ALT ir (arba) AST aktyvumo mažėjimą arba kol jų rodikliai sugrįš į maždaug pradinį lygį (prieš vartojimą), o IX faktoriaus aktyvumas nustos mažėti.

Jei gydant geriamaisiais kortikosteroidais po pirmosios savaitės transaminazių aktyvumo padidėjimas arba IX faktoriaus aktyvumo mažėjimas neišnyksta, apsvarstykite galimybę vartoti intraveninio metilprednizolono ir geriamųjų kortikosteroidų derinį, taip pat prireikus pasitarkite su hepatologu (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Rekomenduojamas gydymo režimas vartojant intraveninių ir geriamųjų kortikosteroidų derinį

Tvarkaraštis (gydymo kortikosteroidais režimas)	Geriamasis prednizolonas / prednizonas (mg per parą)	Intraveninis metilprednizolonas (mg per parą)
Nuo 1* iki 3 dienos	netaikoma	1000
Nuo 4 iki 7 dienos	20	netaikoma
2 savaitė	60	netaikoma
3 savaitė	60	netaikoma
4 savaitė	40	netaikoma
5 savaitė	30	netaikoma
6 savaitė	30	netaikoma
7 savaitė	20	netaikoma
8 savaitė	10	netaikoma
9 savaitė	5	netaikoma

1-oji gydymo stiprinimo diena

IX faktoriaus inhibitorių susidarymo stebėseną

Klinikinių duomenų apie fidanakogeno elaparovėku gydytus pacientus, turinčius aptinkamą IX faktoriaus inhibitorių, nėra. BEQVEZ draudžiama vartoti pacientams, kurie yra turėję IX faktoriaus inhibitorių (žr. 4.1 skyrių).

Pacientus reikia stebėti atliekant atitinkamus klinikinius stebėjimus ir laboratorinius tyrimus, ar jiems neatsirado IX faktoriaus inhibitorių po BEQVEZ vartojimo. Jei kraujavimas nekontroliuojamas arba sumažėja IX faktoriaus aktyvumas plazmoje, reikia atlikti IX faktoriaus inhibitorių nustatymo tyrimą.

Piktybinių susirgimų rizika dėl galimos vektorių integracijos į organizmo ląsteles DNR

Kadangi egzistuoja teorinė rizika, jog gali įvykti piktybinė transformacija, galinti sukelti vėžį dėl AAV integracijos į šeiminingo ląstelių DNR, reikia apsvarstyti reguliaraus ilgalaikio stebėjimo galimybę (žr.

„Ilgalaikis stebėjimas“).

Rekomenduojama, kad pacientams, turintiems hepatoceliulinės karcinomos rizikos veiksnių (pavyzdžiui, kepenų fibrozė, hepatito C arba B liga, nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga), būtų reguliariai atliekami ultragarsiniai kepenų tyrimai ir kartą per metus stebima, ar nėra padidėjęs alfa-fetoproteino (AFP) kiekis, mažiausiai 5 metus po BEQVEZ vartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Jei atsiranda piktybinių navikų, gydantis sveikatos priežiūros specialistas turi kreiptis į registruotoją, kad gautų nurodymus dėl pacientų mėginių paėmimo galimos vektorių integracijos tyrimui ir integracijos vietos analizei.

Priemonės, susijusios su transgeno DNR išsiskyrimu

Pacientai vyrai turi būti informuoti, kad jiems ar jų vaisingoms partnerėms reikia naudoti kontracepcijos priemones. BEQVEZ nerekomenduojamas vaisingoms moterims (žr. 4.6 skyrių).

BEQVEZ gali patekti ne tik gydomam pacientui, bet ir kitiems asmenims per paciento išskyras ir sekretus (žr. 5.2 skyrių). Į veną sulašintos AAV pagrindu veikiančios genų terapijos laikinas vektorių išsiskyrimas daugiausia vyksta su šlapimu, iš dalies su seilėmis ir gleivėmis.

Siekiant sumažinti perdavimo kitiems asmenims riziką, pacientams reikia paaiškinti, kaip tinkamai laikytis rankų higienos, kai jie turi tiesioginį kontaktą su paciento sekretais ar išskyromis.

Šių atsargumo priemonių reikia laikytis 6 mėnesius po BEQVEZ infuzijos, ypač jei artimoje aplinkoje yra nėščių ar nusilpusio imuniteto asmenų.

Tromboembolinių reiškinių rizika

Hemofilija B sergantiems pacientams, turintiems tromboembolinių reiškinių rizikos veiksnių, tokių kaip širdies ir kraujagyslių ar širdies ir medžiagų apykaitos ligos anamnezė, arterijų sklerozė, hipertenzija, cukrinis diabetas, vyresnis amžius, galima trombogeniškumo rizika po gydymo gali būti didesnė.

Prieš skiriant fidanakogeno elaparvoveką ir po jo skyrimo reikia įvertinti pacientų trombozės rizikos veiksnius ir bendruosius širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnius. Atsižvelgiant į pasiektą IX faktoriaus aktyvumo lygį, pacientams reikia duoti patarimų pagal jų individualią būklę. Pacientai turi nedelsdami kreiptis į gydytoją, jei pastebi požymių ar simptomų, galinčių rodyti trombozės reiškinį.

Pacientai, kurių imunitetas susilpnėjęs

Nė vienas nusilpusio imuniteto pacientas, įskaitant pacientus, kuriems 30 dienų laikotarpiu iki fidanakogeno elaparvoveko infuzijos taikytas imunosupresinis gydymas, nebuvo įtrauktas į fidanakogeno elaparvoveko klinikinius tyrimus.

Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas šiems pacientams neištirti. Pacientams, kurių imunitetas susilpnėjęs, vaistinis preparatas vartojamas sveikatos priežiūros specialisto sprendimu, atsižvelgiant į bendrą paciento sveikatos būklę ir galimą kortikosteroidų vartojimą po gydymo fidanakogeno elaparvoveku.

IX faktoriaus koncentratų ar hemostatinių medžiagų vartojimas po gydymo fidanakogeno elaparvoveku

Po fidanakogeno elaparvoveko vartojimo

- IX faktoriaus koncentratai / hemostatiniai vaistiniai preparatai gali būti skiriami perioperacinėmis aplinkybėmis ir invazinių procedūrų, operacijos, traumos ar kraujavimo atvejais, laikantis dabartinių hemofilijos gydymo gairių ir atsižvelgiant į paciento dabartinį IX faktoriaus aktyvumo lygį.
- Jei paciento IX faktoriaus aktyvumo lygis nuosekliai yra ≤ 2 TV/dl ir pacientas patyrė pasikartojančius savaiminius kraujavimo epizodus, gydytojai turėtų apsvarstyti galimybę skirti IX faktoriaus koncentratų, kad sumažintų tokius epizodus, laikydamiesi dabartinių hemofilijos gydymo gairių. Tikslinius sąnarius reikia gydyti pagal atitinkamas gydymo gaires.

Stebėdami paciento hemostazės aktyvumą, vadovaukitės 4.4 skyriumi, kuriame nurodyti laboratoriniai tyrimai po BEQVEZ infuzijos.

Pakartotinis gydymas ir poveikis kitoms AAV palaikomoms terapijoms

Kol kas nežinoma, ar ir kokiomis sąlygomis gali būti pakartotas gydymas fidanakogeno elaparvoveku ir kokių mastų susidarę endogeniniai kryžminio reagavimo antikūnai gali sąveikauti su kitų genų terapijos naudojamų AAV vektorių kapsidėmis, galinčiomis turėti įtakos jų gydymo veiksmingumui.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Šiuo vaistiniu preparatu gydytiems pacientams negalima būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių, skirtų transplantacijai, donorais. Ši informacija pateikiama paciento kortelėje, kurią reikia įteikti pacientui po gydymo.

Ilgalaikis stebėjimas

Tikimasi, kad pacientai bus įtraukti į registrą, kad hemofilija sergantys pacientai būtų stebimi 15 metų po infuzijos, siekiant geriau suprasti ilgalaikį šios genų terapijos saugumą ir veiksmingumą.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

BEQVEZ bus skiedžiamas tirpalais, kurių sudėtyje yra natrio (žr. 6.6 skyrių), ir į tai reikia atsižvelgti skaičiuojant bendrą natrio, kurį pacientas gauna iš visų šaltinių, kiekį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Hepatotoksiniai vaistiniai preparatai ar medžiagos

Fidanakogeno elaparvoveko vartojimo patirties pacientams, vartojantiems hepatotoksinių vaistinių preparatų arba vartojantiems hepatotoksines medžiagas, yra nedaug. Pacientams, gydomiems fidanakogeno elaparvoveku, reikia atsargiai vartoti galimai hepatotoksinius vaistinius preparatus, vaistažolių papildus ir alkoholį, nes fidanakogeno elaparvoveko veiksmingumas gali sumažėti, o pavartojus fidanakogeno elaparvoveko gali padidėti pavojingų kepenų reakcijų rizika.

Prieš skiriant fidanakogeno elaparovveko, paciento tuo metu vartojamus vaistinius preparatus reikia peržiūrėti, siekiant nustatyti, ar juos reikia keisti, kad būtų išvengta galimų numatomų sąveikų. Paciento kartu vartojami vaistiniai preparatai turi būti stebimi po fidanakogeno elaparovveko skyrimo, ypač pirmaisiais metais, ir reikia įvertinti poreikį pakeisti kartu vartojamus vaistinius preparatus, atsižvelgiant į paciento kepenų būklę ir riziką. Pradėjus vartoti naują vaistinį preparatą, rekomenduojama atidžiai stebėti ALT ir IX faktoriaus aktyvumo lygius (pvz., pirmą mėnesį kas savaitę arba kas 2 savaites), kad būtų galima įvertinti galimą poveikį abiem lygiams.

Sąveika su vaistiniais preparatais, kurie gali sumažinti arba padidinti kortikosteroidų koncentraciją plazmoje

Vaistiniai preparatai, kurie gali sumažinti arba padidinti kortikosteroidų koncentraciją plazmoje (pvz., citochromą P450 3A4 indukuojantys arba slopinantys vaistiniai preparatai), gali sumažinti kortikosteroidų vartojimo veiksmingumą arba padidinti jų šalutinį poveikį (žr. 4.4 skyrių).

Vakcinacijos

Prieš fidanakogeno elaparovveko infuziją reikia įsitikinti, kad pacientas yra paskiepytas visais reikiama skiepais. Gali prireikti koreguoti paciento skiepavimo grafiką, prisitaikant prie imunomoduliacinės terapijos. Imunomoduliacinės terapijos skyrimo metu pacientai neturi būti skiepijami gyvosiomis vakcinomis.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Nebuvo atlikta jokių specialių gyvūnų vaisingumo / embriono vaisiaus tyrimų, siekiant pagrįsti, ar vartojimas vaisingoms moterims ir nėštumo metu gali būti žalingas naujagimiui (teorinė viruso vektoriaus integracijos į vaisiaus ląsteles vertikalaus perdavimo būdu rizika). Be to, nėra duomenų, leidžiančių rekomenduoti konkrečią kontracepcijos priemonių naudojimo trukmę vaisingoms moterims. Todėl BEQVEZ nerekomenduojamas vaisingoms moterims.

Kontracepcija po vartojimo vyrams

6 mėnesius po fidanakogeno elaparovveko vartojimo vaisingiems pacientams ir jų vaisingoms partnerėms turi būti užkirstas kelias nėštumui arba jis turi būti atidėtas naudojant barjerines kontracepcijos priemones, ir reikia vengti kontakto su sperma. Fidanakogeno elaparovveku gydyti vyrai negali būti spermų donorais, kad sumažintų galimą perdavimo riziką per tėvo germinalinę liniją (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Patirties, susijusios su šio vaistinio preparato vartojimu nėštumo metu, nėra. Gyvūnų reprodukcijos tyrimai nebuvo atlikti. Fidanakogeno elaparovveko nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar fidanakogeno elaparovvekas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams atmesti negalima. BEQVEZ negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Informacijos apie fidanakogeno elaparovveko poveikį moterų ir vyrų vaisingumui nėra (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Fidanakogeno elaparvoveko infuzija gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, pvz., galvos skausmo ir svaigulio, atsiradusių netrukus po fidanakogeno elaparvoveko vartojimo, pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant ir valdant mechanizmus, kol jie įsitikins, kad šis vaistinis preparatas jiems nedaro neigiamo poveikio (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasitaikanti nepageidaujama reakcija po vartojimo buvo padidėjęs transaminazių aktyvumas (43,3 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Fidanakogeno elaparvoveko saugumas buvo įvertintas 60 pacientų, kurie gavo rekomenduojamą dozę (5×10^{11} vektoriaus genomų/kg) 2 atvirų klinikinių tyrimų metu. Nepageidaujamos reakcijos nustatytos vartojant fidanakogeno elaparvoveką išvardytos 5 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį. Naudojamos šios dažnio kategorijos: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų į fidanakogeno elaparvoveką sąrašas lentelėje

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas, svaigulys	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas**, pykinimas	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Transaminazių aktyvumo padidėjimas*	Labai dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas, astenija	Dažnas
Tyrimai	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje	Dažnas

* Apima terminus alanino transaminazės (ALT) aktyvumo padidėjimas, aspartato transaminazės (AST) aktyvumo padidėjimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, kepenų funkcijos sutrikimas, nuo normos nukrypę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, transaminazių aktyvumo padidėjimas.

** Apima pilvo skausmą ir epigastriumo skausmą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Laboratorinių tyrimų, rodančių kepenų funkciją pakitimus

Keturiasdešimt trims iš 60 (71,7 %) pacientų buvo padidėjęs ALT aktyvumas, o 44 iš 60 (73,3 %) pacientų buvo padidėjęs AST aktyvumas. Trisdešimt septyniems iš 60 (61,7 %) pacientų, kuriems buvo ALT aktyvumo padidėjimas, taip pat pasireiškė AST aktyvumo padidėjimas. Laiko iki pirmojo ALT padidėjimo mediana buvo 39 dienos (ribos: 2–2186 dienos), o laiko iki pirmojo ALT padidėjimo išnykimo mediana buvo 13 dienų (ribos: 4–1373 dienos). Visi ALT padidėjimo epizodai (52/52) visiems dalyviams (36/36), prasidėję per 120 dienų nuo fidanakogeno elaparvoveko infuzijos, galiausiai pasibaigė. Trisdešimt vienam dalyviui po 120-osios dienos pasireiškė 58 ALT padidėjimo

epizodai, o duomenų kirpinio metu 83 % šių epizodų jau buvo pasibaigę. Tarp tų, kuriems jie nebuvo pasibaigę, tik 3 pacientų rodiklis buvo > VNR.

Trisdešimt vienas iš 60 (51,7 %) pacientų gavo kortikosteroidų. Vidutinis laikas iki kortikosteroidų skyrimo buvo 46 dienos. Vidutinė gydymo kortikosteroidais trukmė buvo 112 dienų (ribos: nuo 41 iki 276 dienų). Tarp pacientų, kuriems buvo skiriama kortikosteroidų (n=31), nebuvo nė vieno, kuriam būtų pasireiškęs 3 laipsnio ar didesnis ALT arba bilirubino aktyvumo padidėjimas, kaip parodyta 6 lentelėje toliau.

6 lentelė. Pacientų, kuriems buvo padidėjęs ALT arba bilirubino aktyvumas, skaičius (%) ir aktyvumo laipsnio pokytis, lyginant laipsnius prieš pradedant gydymą kortikosteroidais ir baigus gydymą kortikosteroidais

	N=31* n (%)		
≥ 3 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas prieš gydymą kortikosteroidais [^]	0 (0 %)		
≥ 3 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas baigus gydymą kortikosteroidais ^{&}	0 (0 %)		
≥ 3 laipsnio bilirubino padidėjimas prieš gydymą kortikosteroidais [^]	0 (0 %)		
≥ 3 laipsnio bilirubino padidėjimas baigus gydymą kortikosteroidais ^{&}	0 (0 %)		
	Baigus gydymą kortikosteroidais^{&}		
Prieš gydymą kortikosteroidais	Normalus	1 laipsnis	2 laipsnis
ALT padidėjimas			
Normalus	16 (51,6 %)	4 (12,9 %)	0
1 laipsnis	8 (25,8 %)	2 (6,5 %)	0
2 laipsnis	1 (3,2 %)	0	0
Bilirubino padidėjimas			
Normalus	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)	0
1 laipsnis	0	0	0

* Dalyviai, kurie gavo kortikosteroidų.

[^] Paskutiniai ALT ir bilirubino ALT kepenų fermentų rezultatai prieš pradedant gydymą kortikosteroidais.

[&] Didžiausi ALT ir bilirubino ALT kepenų fermentų rezultatai baigus gydymą kortikosteroidais.

CTCAE laipsniai, taikomi ALT aktyvumo padidėjimui: 1 laipsnis: nuo > VNR iki 3,0 × VNR, jei pradinis rodiklis buvo normalus; nuo 1,5 iki 3,0 × pradinis rodiklis, jei pradinis rodiklis buvo nenormalus. 2 laipsnis: nuo > 3,0 iki 5,0 × VNR, jei pradinis rodiklis buvo normalus; nuo > 3,0 iki 5,0 × pradinis rodiklis, jei pradinis rodiklis buvo nenormalus. 3 laipsnis: nuo > 5,0 iki 20,0 × VNR, jei pradinis rodiklis buvo normalus; nuo > 5,0 iki 20,0 × pradinis rodiklis, jei pradinis rodiklis buvo nenormalus. 4 laipsnis: nuo > 20,0 × VNR, jei pradinis rodiklis buvo normalus; nuo > 20,0 × pradinis rodiklis, jei pradinis rodiklis buvo nenormalus.

Bilirubino kiekio padidėjimo laipsniai pagal CTCAE: 1 laipsnis: nuo > VNR iki 1,5 × VNR, jei pradinis rodiklis buvo normalus; nuo 1,0 iki 1,5 × pradinis rodiklis, jei pradinis rodiklis buvo nenormalus; 2 laipsnis: nuo > 1,5 iki 3,0 × VNR, jei pradinis rodiklis buvo normalus; nuo > 1,5 iki 3,0 × pradinis rodiklis, jei pradinis rodiklis buvo nenormalus; 3 laipsnis: nuo > 3,0 iki 10,0 × VNR, jei pradinis rodiklis buvo normalus; nuo > 3,0 iki 10,0 × pradinis rodiklis, jei pradinis rodiklis buvo nenormalus; 4 laipsnis: > 10,0 × VNR, jei pradinis rodiklis buvo normalus; > 10,0 × pradinis rodiklis, jei pradinis rodiklis buvo nenormalus.

Imunogeniškumas

Fidanakogeno elaparovveko skyrimas gali sukelti imunitetą, pasireiškiantį neutralizuojančiais antikūnais prieš vektoriaus kapsidę, transgeną (iš viruso gautą IX faktorių) ir ląstelinį atsaką prieš transdukuotas ląsteles, gaminančias IX faktorių.

Fidanakogeno elaparovveko klinikinių tyrimų metu nė vienas pacientas neatsirado IX faktoriaus inhibitorių. Šiuo metu nėra duomenų apie fidanakogeno elaparovveko veiksmingumą, kai jis skiriamas pacientams, kurie anksčiau yra turėję IX faktoriaus inhibitorių.

Visiems klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems tiriamiesiems, kuriems buvo atliktas neutralizuojančių antikūnų vertinimas, skyrus fidanakogeno elaparovveko stebėtas ilgalaikis neutralizuojančių antikūnų prieš AAVRh74var pagausėjimas. Atliekant 3 fazės klinikinį tyrimą, vidutinė neutralizuojančių antikūnų prieš AAVRh74var titro vertė 52 savaitę buvo 28 531,10 ir ji išliko padidėjusi 156 savaitės vertinimo metu.

Fidanakogeno elaparovveku gydytiems pacientams buvo tiriamas ląstelinis imuninis atsakas į bendrą kapsidžių rinkinį ir bendrą IX faktoriaus rinkinį, naudojant IFN- γ ELISpot tyrimą. ELISpot rezultatai neparodė numanomo T ląstelių atsako (remiantis teigiamu ELISpot rezultatu) priklausomybės nuo laiko 1 metų laikotarpiu po infuzijos nei 3 fazės, nei 1/2 fazės klinikinių tyrimų metu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų, susijusių su fidanakogeno elaparovveko perdozavimu, nėra. Rekomenduojama atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius parametrus (įskaitant klinikinius biocheminius ir hematologinius rodiklius) dėl sisteminio imuninio atsako (žr. 4.4 skyrių). Perdozavus patariama taikyti simptominių ir palaikomąjį gydymą, kuris, gydančio gydytojo nuomone, yra būtinas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kraujo krešėjimo faktoriai, ATC kodas – **dar nepriskirtas**.

Veikimo mechanizmas

Fidanakogeno elaparovvekas yra genų terapija sukurta nugabenti IX faktoriaus geno didelio aktyvumo Padua varianto (FIX-R338L) funkcionuojančią kopiją į transdukuotas ląsteles, siekiant pašalinti monogeninę esminę hemofilijos B priežastį.

Fidanakogeno elaparovvekas yra nereplikuojamas rekombinantinis AAV vektorius, kuris naudoja AAVRh74var kapsidę, kad nugabentų stabilų žmogaus IX faktoriaus transgeną. AAVRh74var kapsidė geba transdukuoti hepatocitus, kurie yra natūrali IX faktoriaus sintezės vieta. IX faktoriaus genas, esantis fidanakogeno elaparovveke, yra sukurta taip, kad transdukuotose ląstelėse būtų daugiausia episominės DNR pavidalu, o transgeno raišką lemia kepenims būdingas promotorius, todėl IX faktoriaus baltymo raiška yra specifinė audiniui, nuolatinė ir ilgalaikė.

Fidanakogeno elaparovveko terapija užtikrina IX koaguliacijos faktoriaus išmatuojamo dydžio aktyvumą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Fidanakogeno elaparovveko veiksmingumas buvo vertinamas atvirajame, daugiacentriame 3 fazės tyrime (C0371002, N = 45). Į tyrimą įtraukti suaugę 18–62 metų vyrai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia hemofilija B (IX faktoriaus aktyvumas $\leq 2\%$), kurių neutralizuojančių antikūnų (nAk) prieš

AAVRh74var tyrimas buvo neigiamas ir kuriems buvo suleista vienkartinė fidanakogeno elaparvoveko 5×10^{11} vg/kg kūno svorio infuzija į veną. Kiekvienas pacientas po infuzijos bus toliau stebimas iš viso 6 metus. Visi pacientai baigė ne trumpesnę kaip 6 mėnesių įvadinį tyrimą, kad būtų surinkti pradiniai kraujavimo ir infuzijų duomenys, kai pacientams buvo taikoma standartinė profilaktika. Šie duomenys buvo naudojami kaip kontroliniai, lyginant su veiksmingumo duomenimis po fidanakogeno elaparvoveko infuzijos.

Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie serga aktyvia hepatito B ar C infekcija, kurių ALT/AST/ALP $>2 \times \text{VNR}$, bilirubinas $>1,5 \times \text{VNR}$, kurie serga nestabilia kepenų ar tulžies pūslės ir latakų liga ir reikšminga kepenų fibroze. Trisdešimt trys iš 45 (73,3 %) pacientų buvo baltieji, 7 (15,6 %) buvo azijiečiai, 1 (2,2 %) buvo juodaodis arba afroamerikietis ir 4 (8,9 %) rasė nebuvo nurodyta.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo metinis kraujavimo dažnis (angl. *annualised bleeding rate*, ABR), taikomas visiems kraujavimams (gydytiems ir negydytiems) nuo 12 savaitės iki 15 mėnesio, palyginti su standartiniu IX faktoriaus profilaktikos pakaitiniu režimu, lyginant duomenis prieš fidanakogeno elaparvoveko infuziją ir po jos.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo gydytų kraujavimų ABR, egzogeninio IX faktoriaus metinis infuzijos dažnis (angl. *annualised infusion rate*, AIR) ir metinis FIX suvartojimas – visos jos buvo vertinamos nuo 12 savaitės iki 15 mėnesio. Iš vektorių gauto IX faktoriaus aktyvumo lygis pateiktas iki 36 mėnesių.

ABR ir metinis egzogeninio IX faktoriaus suvartojimas

ABR_{total} , apskaičiuotas per įvadinį laikotarpį prieš vektorių infuziją, kai buvo taikomas standartinės profilaktikos režimas, buvo 4,50 (95 % PI: 1,84; 7,16), o ABR_{total} nuo 12 savaitės iki 15 mėnesio po fidanakogeno elaparvoveko infuzijos buvo 1,44 (95 % PI: 0,57; 2,31). Dėl fidanakogeno elaparvoveko ABR_{total} statistiškai reikšmingai sumažėjo (gydymo skirtumas ir 95 % PI: $-3,06 [-5,34; -0,78]$, dvipusė $p = 0,0084$), palyginti su IX faktoriaus profilaktika.

Šešiams iš 45 (13,3 %) pacientų po fidanakogeno elaparvoveko infuzijos buvo atnaujinta IX faktoriaus profilaktika (pagrindinė priežastis: 5 dėl mažo FIX:C ir 1 dėl kraujavimo dažnumo), o laikas iki atnaujinimo buvo nuo 5,1 mėnesio iki 20,5 mėnesio.

Fidanakogeno elaparvoveko veiksmingumo rezultatai, apimantys specifinių tipų (spontaninio, sąnarių, tikslinių sąnarių) ABR_{total} , ABR_{treat} , ABR_{total} , AIR ir metinį FIX suvartojimą, parodyti 7 lentelėje.

7 lentelė. Tyrimas C0371002: metinis kraujavimo dažnis, metinis faktoriaus infuzijų dažnis ir metinis IX faktoriaus suvartojimas

	IX faktoriaus profilaktika (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR_{total}^*		
Modeliu pagrįstas įvertis (95 % PI)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Gydymo skirtumas (95 % PI)		$-3,06 (-5,34; -0,78)$
Gydymo skirtumo p vertė		0,0084
Procentinis sumažėjimas (95 % PI)		68,0 % (44,3 %, 81,7 %)
n (%) pacientų be jokių kraujavimų	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{treat}		
Modeliu pagrįstas įvertis (95 % PI)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Gydymo skirtumas (95 % PI)		$-2,61 (-4,27; -0,96)$
Gydymo skirtumo p vertė		0,0020
Procentinis sumažėjimas (95 % PI)		78,2 % (51,6 %, 90,1 %)
n (%) pacientų be jokių kraujavimų	16 (35,6)	33 (73,3)
Spontaninio kraujavimo ABR_{total}		
Modeliu pagrįstas įvertis (95 % PI)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
Gydymo skirtumo p vertė		0,0191

	IX faktoriaus profilaktika (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
Procentinis sumažėjimas (95 % PI)		78,9 % (56,0 %, 89,9 %)
n (%) pacientų be jokių kraujavimų	18 (40,0)	35 (77,8)
Kraujavimo į sąnarius ABR_{total}		
Modeliu pagrįstas įvertis (95 % PI)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
Gydymo skirtumo p vertė		0,0100
Procentinis sumažėjimas (95 % PI)		77,2 % (57,4 %, 87,8 %)
n (%) pacientų be jokių kraujavimų	20 (44,4)	31 (68,9)
Kraujavimo į tikslinius sąnarius ABR_{total}		
Modeliu pagrįstas įvertis (95 % PI)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
Gydymo skirtumo p vertė		0,0372
Procentinis sumažėjimas (95 % PI)		84,8 % (68,8 %, 92,6 %)
n (%) pacientų be jokių kraujavimų	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Vidutinis (SN)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Mediana (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Procentinis sumažėjimas		92,3 %
n (%) pacientų be jokių infuzijų	0	29 (64,4)
Metinis IX faktoriaus suvartojimas (TV/kg)		
Vidutinis (SN)	3168,56 (1635,545)	239,39 (539,617)
Mediana (Q1, Q3)	2350,07 (2010,78; 4353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Procentinis sumažėjimas		92,4 %

* Kraujavimo atvejai, įvykę po profilaktikos atnaujinimo, buvo įtraukti į analizę nuo 12 savaitės iki 15 mėnesio.

Analizės laikotarpis buvo nuo 12 savaitės iki 15 mėnesio po BEQVEZ infuzijos. Nė vienas dalyvis nepasitraukė iš tyrimo iki 15 mėnesio.

Modeliu pagrįsti ABR įverčiai ir dvipusė gydymo skirtumo p vertė pagal kartotinių matavimų apibendrintąjį tiesinį modelį (angl. *generalised linear model*, GLM) su neigiamu binominiu skirstiniu ir tapatumo ryšio funkcija.

ABR procentinis sumažėjimas pagal kartotinių matavimų GLM su neigiamu binominiu skirstiniu ir logaritminio ryšio funkcija.

ABR_{total} = visų kraujavimų metinis kraujavimo dažnis (gydytų ir negydytų IX faktoriumi, išskyrus procedūrinius kraujavimus).

ABR_{treat} = gydytų kraujavimų metinis kraujavimo dažnis (gydytų IX faktoriumi, išskyrus procedūrinius kraujavimus).

PI = pasikliautinis intervalas.

AIR = metinis infuzijų dažnis (dėl bet kokios priežasties, įskaitant perioperacines infuzijas).

IX faktoriaus aktyvumas

Nuo 12 savaitės IX faktoriaus lygis išliko stabilus. IX faktoriaus aktyvumo lygis laiko atžvilgiu, nustatytas atskirais tyrimais, pateiktas 8 lentelėje.

8 lentelė. Tyrimas C0371002: IX faktoriaus aktyvumas laiko atžvilgiu pagal tyrimą

				Pokytis nuo pradinės vertės ^s		
Vizitas	n	Vidurkis (SN)	Mediana (min., maks.)	MK vidurkis (SP) [^]	95 % PI [^]	Vienpusė p vertė [^]
Vienpakopis tyrimas (SynthASil reagentas)*						
12 savaitė	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
6 mėnuo	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
15 mėnuo	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
24 mėnuo	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
36 mėnuo	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001
Vienpakopis tyrimas (Actin-FSL reagentas)						

12 savaitė	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
6 mėnuo	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,809)	(8,38; 15,48)	< 0,0001
15 mėnuo	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
24 mėnuo	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
36 mėnuo	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001
Chromogeninis tyrimas						
12 savaitė	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
6 mėnuo	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
15 mėnuo	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001
24 mėnuo	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
36 mėnuo	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Bet kokie mėginiai, paimti per 7 dienas (14 dienų, jei naudotas ilgesnio pusinės eliminacijos laikotarpio vaistinis preparatas) nuo egzogeninio FIX pakaitinės terapijos, nebuvo tinkami.

Jei dalyvis atšaukė sutikimą, anksčiau laiko pasitraukė iš tyrimo arba atnaujino FIX profilaktiką, po atšaukimo / pasitraukimo / atnaujinimo atliktų vizitų įvertinimai buvo įskaičiuoti kaip 1,9 % pagal pradinį ligos sunkumą (0,9 %, jei liga sunki, ir 1,9 %, jei vidutinio sunkumo).

* Silicio dioksidu pagrįstas vienpakopis tyrimas

^S Pradinis FIX:C buvo įskaičiuotas remiantis praneštu pradinio ligos sunkumo lygiu. Jei dalyvis pateko į sunkios ligos kategoriją (FIX:C < 1 %), pradinis FIX:C buvo įskaičiuotas kaip 0,9 %. Jei dalyvis pateko į vidutinio sunkumo ligos kategoriją (FIX:C nuo 1 iki ≤ 2 %), pradinis FIX:C buvo įskaičiuotas kaip 1,9 %.

[^] Mažiausiųjų kvadratų (MK) vidurkis, standartinė paklaida (SP), 95 % PI ir vienas pusė p vertė paimti iš kartotinių matavimų linijinio mišrių efektų modelio (MMRM), kuriame dalyvis priskiriamas atsitiktiniam efektui, o tyrimo vizitas – fiksuotam efektui. Į modelį buvo įtraukti tyrimo vizitai, kurių n ≥ 10.

Tyrimo C0371002 dalyvių, pasiekusių konkrečias IX faktoriaus aktyvumo lygio ribas per tam tikrą laiką, dalys pagal naudotus tyrimus pateiktos 9 lentelėje.

15 mėnesių 85 % pacientų (33 iš 39) pateko į lengvo aktyvumo arba aukštesnį intervalą (FIX aktyvumas ≥ 5 %), remiantis vienpakopiu SynthASil tyrimu, ir atitinkamai 67 % bei 71 %, remiantis vienpakopiu Actin FSL tyrimu ir chromogeniniu tyrimu. 24 mėnesių 82 % pacientų (32 iš 39) pateko į lengvo aktyvumo arba aukštesnį intervalą (FIX aktyvumas ≥ 5 %), remiantis vienpakopiu SynthASil tyrimu, ir atitinkamai 71 % bei 69 %, remiantis vienpakopiu Actin FSL tyrimu ir chromogeniniu tyrimu.

9 lentelė. Dalyviai, tyrimo C0371002 metu pasiekę IX faktoriaus aktyvumo kategoriją laikui einant

Vizitas	FIX:C kategorija	BEQVEZ (N = 45)		
		Vienpakopis tyrimas (SynthASil reagentas)* n (%)	Vienpakopis tyrimas (Actin FSL reagentas) n (%)	Chromogeninis tyrimas n (%)
12 savaitė	Iš viso	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)

9 lentelė. Dalyviai, tyrimo C0371002 metu pasiekę IX faktoriaus aktyvumo kategoriją laikui einant

Vizitas	FIX:C kategorija	BEQVEZ (N = 45)		
		Vienpakopis tyrimas (SynthASil reagentas)* n (%)	Vienpakopis tyrimas (Actin FSL reagentas) n (%)	Chromogeninis tyrimas n (%)
	40 – < 150 %	10 (22,7)	0	0
	≥ 150 %	0	0	0
6 mėnuo	Iš viso	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 mėnuo	Iš viso	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 mėnuo	Iš viso	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 mėnuo	Iš viso	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

Bet kokie mėginiai, paimti per 7 dienas (14 dienų, jei naudotas ilgesnio pusinės eliminacijos laikotarpio vaistinis preparatas) nuo egzogeninio FIX pakaitinės terapijos, nebuvo tinkami.

Jei dalyvis atšaukė sutikimą, anksčiau laiko pasitraukė iš tyrimo arba atnaujino FIX profilaktiką, po atšaukimo / pasitraukimo / atnaujinimo atliktų vizitų įvertinimai buvo įskaičiuoti pagal pradinį ligos sunkumą (0,9 %, jei liga sunki, ir 1,9 %, jei vidutinio sunkumo).

* Silicio dioksidu pagrįstas vienpakopis tyrimas

Ilgalaikis poveikis

Tyrimo C0371002 metu veiksmingumas išliko stabilus nuo 2-ųjų metų iki 4-ųjų metų po fidanakogeno elaparovveko infuzijos (10 lentelė).

10 lentelė. ABR_{total}, AIR ir metinio IX faktoriaus suvartojimo laiko atžvilgiu suvestinė*

	2 metai (nuo 15 mėnesio iki 24 mėnesio) (N = 44)	3 metai (nuo 24 mėnesio iki 36 mėnesio) (N = 40)	4 metai (nuo 36 mėnesio iki 48 mėnesio) (N = 15)	Bendras stebėjimas [#] (N = 45)
ABR_{total}				
Skaičius (%) pacientų be jokių kraujavimų	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Vidutinis (SN)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)

Mediana (min., maks.)	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				
Skaičius (%) pacientų be jokių infuzijų	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Vidutinis (SN)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Mediana (min., maks.)	0,00 (0,0; 92,4)	0,00 (0,0; 81,2)	0,00 (0,0; 18,3)	0,00 (0,0; 53,3)
Metinis FIX suvartojimas (TV/kg)				
Vidutinis (SN)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Mediana (min., maks.)	0,00 (0,0; 4402,7)	0,00 (0,0; 2752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2304,8)
Dalyvių, kuriems atnaujinta FIX profilaktika, skaičius (n)	1	0	0	6 ^s

* Po fidanakogeno elaparovveko infuzijos pacientai buvo stebimi skirtingą laiką, o metiniai kraujavimo ir infuzijų dažniai buvo skaičiuojami kiekvienam laikotarpiui.

Nuo 12 savaitės iki 2023 m. rugpjūčio 30 d.

^s Tarp 5 mėnesio ir 15 mėnesio FIX profilaktika atnaujinta penkiems (5) dalyviams.

Jei pacientui buvo atnaujintas profilaktinis FIX režimas, laikotarpis po profilaktinio režimo atnaujinimo nebuvo įtrauktas į ABR vertinamųjų baigčių skaičiavimą, tačiau vis tiek buvo įtrauktas į AIR skaičiavimą.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti BEQVEZ tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis įgimtos IX faktoriaus stokos (hemofilijos B) indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Fidanakogeno elaparovveko vektorių DNR kiekis kraujyje ir įvairiose išsiskyrimo matricose buvo matuojamas ir kiekybiškai nustatomas naudojant kiekybinę polimerazės grandininės reakcijos (kPGR) tyrimą. Šis tyrimas yra jautrus ir specifinis fidanakogeno elaparovveko vektorių DNR, bet taip pat gali aptikti DNR fragmentus.

Klinikinė farmakokinetika ir išsiskyrimas

Vektorių išsiskyrimas po fidanakogeno elaparovveko infuzijos buvo vertinamas 60 pacientų įvairiais laikotarpiais klinikiniuose tyrimuose (C0371005/C0371003 ir C0371002). Vektorių DNR išsiskyrė į periferinio kraujo vienbrandoles ląsteles (PKVL), seiles, šlapimą, spermą ir serumą / plazmą. Paprastai pikinis vektorių DNR lygis pasiekiamas per pirmąsias dvi savaites po infuzijos. Didžiausios pikinės vektorių DNR koncentracijos buvo nustatytos serume / plazmoje, palyginti su kitomis skystomis matricomis (seilėmis, šlapimu, sperma). Plazmoje (matuota tik tyrime C0371002) stebima vidutinė pikinė vektorių DNR koncentracija buvo $2,008 \times 10^9$ vg/ml. Vidutinė pikinė vektorių DNR koncentracija bet kurioje išsiskyrimo matricoje buvo $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Visiškas vektorių DNR pašalinimas buvo konstatuojamas po 3 iš eilės neigiamų rezultatų (t. y. žemiau kiekybinio aptikimo ribos, ŽKAR). Vektorių DNR pašalino iš serumo, plazmos, seilių ir spermos per vidutiniškai 1–4 mėnesius po infuzijos, o skystis, iš kurio pašalinimas truko ilgiausiai – vidutiniškai 12 mėnesių – buvo PKVL. Šlapime pikinė vektorių DNR koncentracija buvo labai maža, palyginti su koncentracija plazmoje, ir per vidutiniškai 4 savaites po infuzijos visiškai pašalino. Visuose tyrimuose stebėtas ilgiausias laikas, per kurį vektorių DNR visiškai pašalino iš seilių, šlapimo ir spermos, buvo atitinkamai 105 dienos, 87 dienos ir 154 dienos.

Siekiant išsamiau apibūdinti išsiskiriančią medžiagą, tyrime C0371002 dalyvavusių 17 pacientų seilių, spermos ir šlapimo mėginiai prieš išskiriant DNR buvo tiriami apdoroti nukleazėmis (MNase). Apdorojimas nukleazėmis suardo laisvai plūduriuojančią vektorių DNR, kad jos nebūtų galima kiekybiškai įvertinti, ir užtikrina, kad po suardymo kiekybiškai vertinama medžiaga yra tik inkapsuluota viruso DNR. Po apdorojimo nukleazėmis ir paskui atlikto DNR išskyrimo fidanakogeno elaparoveko kiekis buvo matuojamas pasitelkiant kPGR. Vidutinė koncentracija seilėse buvo panaši iki 2 savaitės tarp MNase gydomų ir MNase negydomų pogrupių, o 9 savaitę visų dalyvių koncentracijos buvo ŽKAR. Gydomo MNase pogrupyje iki 3 savaitės vidutinė koncentracija spermoje buvo maždaug 33 % mažesnė, o iki 11 savaitės ji pasidarė ŽKAR visiems dalyviams. Gydomo MNase pogrupyje iki 72 val. po infuzijos vidutinė koncentracija šlapime buvo maždaug 30 % mažesnė, o iki 2 savaitės ji pasidarė ŽKAR visiems dalyviams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendrasis toksiškumas

Atlikus 90 dienų trukmės vienkartinės dozės į veną bendrojo toksiškumo tyrimą su krabaėdėmis makakomis, kai dozė siekė iki 5×10^{12} vg/kg (10 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę žmogui), nenustatyta jokių nepageidaujamų radinių. Atliekant biologinio pasiskirstymo tyrimą su beždžionėmis, praėjus 30 ir 92 dienoms po vaistinio preparato skyrimo buvo paimti 22 audiniai. Didžiausias vektorių DNR kiekis buvo rastas kepenyse, ir jis buvo maždaug 20 kartų didesnis nei blužnyje – antrajame pagal genominės DNR kiekį organe. Biologinis pasiskirstymas į sėklides buvo labai mažas.

Genotoksiškumas

Atlikus 2 metų trukmės vektorių integracijos tyrimą su krabaėdėmis makakomis, kurioms buvo suleista 5×10^{12} vg/kg (10 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę žmogui), nenustatyta jokių požymių, kad vektoriaus DNR integracija į šeimininko ląstelės DNR sukeltų kepenų funkcijos pokyčius arba kepenų ląstelių hiperplaziją ir karcinomą iki 2 metų. Integracijos profilis buvo laikomas gerybiniu, nes integracija iš esmės buvo atsitiktinė, o jos dažnis buvo mažesnis už paskelbtus kepenų spontanių mutacijų dažnio įverčius, be to, nebuvo reikšmingos kloninės ekspansijos. Ikiklinikinių saugumo duomenų, kurie apimtų ilgesnį kaip 2 metų laikotarpį, nėra.

Kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Krabaėdžių makakų ir hemofilija B sergančių šunų integracijos vietų analizės rezultatai parodė, kad jų profilis yra gerybinis, o kloninės ekspansijos požymių nenustatyta. Ištyrus beždžionių nekropsijos mėginius po 92 dienų ir 2 metų, taip pat atlikus 1 metų tyrimą su pelėmis, kepenų ląstelių hiperplazijos požymių nenustatyta.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir raidai

Specialių toksiškumo reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų, įskaitant embrionų ar vaisiaus ir vaisingumo vertinimą, su fidanakogeno elaparoveku nebuvo atlikta, nes didžiąją dalį fidanakogeno elaparoveku gydomų pacientų populiacijos sudaro vyrai. Perdavimo per germinalinę liniją potencialas buvo vertinamas su triušių patiniais, ir praėjus 5 mėnesiams po vaistinio preparato skyrimo vektorius spermoje nebebuvo aptinkamas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio divandenilio fosfatas monohidratas (E339)
Dinatrio vandenilio fosfatas heptahidratas (E339)
Natrio chloridas
Poloksameras 188
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti užšaldyti flakonai

3 metai.

Neatidaryti atšildyti flakonai

Vidinėje dėžutėje esantys užšaldyti flakonai kambario temperatūroje (iki 30 °C) atšyla per 1 valandą. Bendras laikas kambario temperatūroje nuo flakonų išėmimo iš šaldiklio iki dozės ruošimo pradžios turi būti ne ilgesnis kaip 3 valandos.

Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti, jį galima laikyti šaldytuve nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje vidinėje dėžutėje 24 valandas.

Praskiestas infuzinis tirpalas

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniame tirpale su 0,25 % žmogaus serumo albuminu (ŽSA), paruoštas vartoti tirpalas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 24 valandas 2 °C–30 °C temperatūroje. Fidanakogeno elaparovveko dozę pacientui reikia baigti skirti per 24 valandas nuo dozės paruošimo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti nuo –90 °C iki –60 °C temperatūroje ir gabenti nuo –100 °C iki –60 °C temperatūroje. Išėmus iš šaldiklio (nuo –90 °C iki –60 °C), gamintojo pakuotės galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30 °C) iki 5 minučių perkeliant tarp ultražemos temperatūros aplinkų.

Laikyti stačią gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atšildyto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

BEQVEZ tiekiamas 2 ml talpos ciklinio olefino kopolimero flakone su elastomeriniu kamščiu ir plastikiniu užspaudžiamu dangteliu. Kiekviename flakone yra pakankamas skysčio tūris, kad būtų galima ištraukti 1 ml.

Bendras flakonų skaičius kiekvienoje galutinėje pakuotėje atitinka konkretaus paciento dozavimo reikalavimą, atsižvelgiant į kūno svorį bei faktinę koncentraciją, ir pateikiamas ant pakuotės ir LIS. Galutinę pakuotę sudaro flakonai vidinėje dėžutėje, įdėtoje į išorinę kartono dėžutę (konkrečiam pacientui skirta pakuotė).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje BEQVEZ turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.

BEQVEZ reikia tvarkyti aseptiškai steriliomis sąlygomis.

Ruošiant ir skiriant BEQVEZ, reikia dėvėti asmenines apsaugos priemones (įskaitant pirštines, apsauginius akinius, laboratorinį chalātą ir movas).

Atšildymas

- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo tiesioginės saulės šviesos ir ultravioletinių spindulių.
- Laikyti BEQVEZ stačią gamintojo pakuotėje.
- Išimkite vidinę dėžutę iš išorinės kartono dėžutės.
- Atšildykite BEQVEZ flakonus stačioje padėtyje vidinėje dėžutėje per 1 valandą kambario temperatūroje (nuo 15 °C iki 30 °C).
- Flakonus galima švelniai pasukti, bet negalima kratyti ar apversti.
- Bendras laikas kambario temperatūroje nuo flakonų išėmimo iš šaldiklio iki dozės ruošimo pradžios turi būti ne ilgesnis kaip 3 valandos.
- Prieš vartojimą apžiūrėkite flakonus, ar nėra matomų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Įsitikinkite, kad tirpale neliko matomų ledo kristalų. Nenaudokite flakonų, kuriuose yra matomų dalelių. Atšildytas tirpalas flakone turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek rusvas.
- Flakonų negalima vėl užšaldyti.

Pasiruošimas prieš vartojimą

Šis vaistinis preparatas ruošiamas intraveninei infuzijai, praskiedžiant natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniame tirpale su 0,25 % žmogaus serumo albuminu (ŽSA).

Skiediklio tirpalo (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas su 0,25 % ŽSA) paruošimas

- ŽSA, kuris naudojamas šiam vaistiniam preparatui ruošti, galima įsigyti rinkoje. Rekomenduojama naudoti 20 % m/V (svoris tūryje) arba 25 % m/V ŽSA.
- Apskaičiuokite ŽSA tūrį, kuris reikalingas norint pasiekti galutinę 0,25 % m/V ŽSA koncentraciją galutiniame 200 ml infuzijos tūryje.

- Apskaičiuokite vaistinio preparato tūrį, kuris reikalingas konkrečiam pacientui skirtai dozei paruošti.
 - Pridėjame *LIS* žr. informaciją apie vektoriaus genomų koncentraciją flakone ir apie vaistinio preparato apskaičiavimo žingsnius.
 - Pastaba. *LIS* nurodyta vektoriaus genomų koncentracija yra faktinė kiekvieno flakono koncentracija, kuri turi būti naudojama dozės ruošimo skaičiavimams.
- Apskaičiuokite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tūrį, reikalingą galutiniam 200 ml infuzijos tūriui pasiekti, kai tirpalas sumaišomas su vaistiniu preparatu ir ŽSA.
- Apskaičiuotą ŽSA tūrį sumaišykite su apskaičiuotu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tūriu tinkamoje intraveninės infuzijos talpyklėje.
- Skiediklio tirpalą švelniai išmaišykite. Nekratykite. Prieš įpildami BEQVEZ, skiediklio tirpalą infuzinėje talpyklėje bent 10 minučių inkubuokite kambario temperatūroje (nuo 15 °C iki 30 °C).

Infuzinio tirpalo paruošimas

- Prieš vartojimą apžiūrėkite atšildytą vaistinį preparatą, ar jame nėra matomų dalelių. Nenaudokite flakonų, kuriuose yra matomų dalelių.
- Kiekvienas flakonas skirtas vartoti tik vieną kartą.
- Iš flakonų ištraukite apskaičiuotą BEQVEZ tūrį, naudodami aseptinę metodiką ir sterilius komponentus.
- Supilkite ištrauktą BEQVEZ tūrį į skiediklio tirpalą (0,9 % natrio chlorido su 0,25 % ŽSA), kad bendras infuzijos tūris būtų 200 ml.
- Švelniai išmaišykite infuzinį tirpalą. Nekratykite.
- Prieš suleidžiant pacientui, infuzinio tirpalo temperatūra turi susilyginti su aplinkos temperatūra.

Infuzinio tirpalo vartojimas

- Leisti į veną.
- Negalima vartoti į veną stūmimo ar boliuso būdu.
- Vartojant galima naudoti linijinį 0,2 µm intraveninį filtrą.
- Infuzinį tirpalą reikia suleisti pacientui per maždaug 60 minučių.
- Jei skyrimo metu pasireiškia infuzinė reakcija, infuzijos greitį reikia sumažinti arba infuziją nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Būtina vengti atsitiktinio sąlyčio su BEQVEZ. Patekus ant odos, paveiktą vietą reikia kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu pagal vietines procedūras. Patekus ant akių, paveiktą vietą reikia kruopščiai plauti vandeniu mažiausiai 15 minučių.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas vienkartinės medžiagas, kurios lietsi su BEQVEZ (pvz., flakonus, visas injekcijai naudotas medžiagas, įskaitant adatas ir nesuvartotą vaistinį preparatą), reikia šalinti laikantis vietinių farmacinių atliekų tvarkymo reikalavimų.

Išsiliejusį BEQVEZ reikia nuvalyti absorbuojančiu marlės tamponu, o išsiliejusį plotą dezinfekuoti baliklio tirpalu, paskui – alkoholiu suvilgytomis servetėlėmis. Visas valymo medžiagos reikia supakuoti į dvigubus maišelius ir išmesti laikantis vietinių farmacinių atliekų tvarkymo reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1838/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. liepos 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas BEQVEZ rinkai kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi su nacionaline kompetentinga institucija sutarti dėl edukacinės programos turinio ir formato, įskaitant komunikacijos

priemonės, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Edukacinės programos tikslas yra suteikti informacijos apie saugų BEQVEZ vartojimą ir informuoti apie svarbią su BEQVEZ susijusią riziką.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje platinamas BEQVEZ, visiems sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams (prižiūrintiesiems asmenims), galintiems išrašyti, vartoti ar prižiūrėti BEQVEZ vartojimą, būtų suteikta prieiga / būtų įteiktas toliau nurodytas mokomosios medžiagos paketas. Šie dokumentai bus išversti į vietinę kalbą, kad gydytojais ir pacientais suprastų siūlomas rizikos mažinimo priemonės:

- mokomoji medžiaga gydytojams;
- paciento informacijos paketas.

Mokomąją medžiagą gydytojams sudaro:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Vadovas sveikatos priežiūros specialistams
- Vadovas pacientams
- Paciento kortelė

Vadovas sveikatos priežiūros specialistams

- Pacientai gydymui BEQVEZ turi būti atrenkami atsižvelgiant į antikūnų prieš AAVRh74var nebuvimą, patvirtintą validuotu tyrimu, ir kepenų būklę, pagrįstą laboratoriniais ir vaizdiniais duomenimis.
- Informuoti apie svarbius nustatytus hepatotoksiškumo rizikos veiksnius ir svarbias galimas rizikas, susijusias su IX faktoriaus inhibitorių susidarymu, tromboemboliniais reiškiniais, apie piktybinių navikų riziką, susijusią su vektoriaus integracija į organizmo ląstelių DNR, apie perdavimą trečiosioms šalims (horizontalus perdavimas) ir perdavimą per germinalinę liniją, apie informacijos apie ilgalaikį saugumą nebuvimą, taip pat pateikti išsamią informaciją apie tai, kaip šias rizikas galima sumažinti.
- Prieš priimdamas sprendimą dėl gydymo, sveikatos priežiūros specialistas, pristatydamas BEQVEZ kaip gydymo galimybę, turi su pacientu aptarti BEQVEZ keliamą riziką, naudą ir neaiškumus, įskaitant šiuos dalykus:
 - nėra nustatyta veiksnių, pagal kuriuos būtų galima prognozuoti, kurie pacientai nepatirs atsako arba atsakas bus silpnas. Pacientams, kurie nepatiria atsako į šį vaistinį preparatą, vis tiek kyla ilgalaikė rizika;
 - gydymo ilgalaikio poveikio negalima prognozuoti;
 - nebus planuojama pakartotinai skirti vaistinio preparato pacientams, kurie nepatyrė atsako arba prarado atsaką;
 - priminti pacientams apie tai, kaip svarbu įsiregistruoti į registrą, kad būtų galima stebėti ilgalaikį poveikį;
 - vartojant BEQVEZ kai kuriais atvejais reikės vartoti kortikosteroidų, kad būtų galima kontroliuoti kepenų pažeidimą, kurį gali sukelti šis vaistinis preparatas. Tam reikia tinkamai stebėti pacientus ir atidžiai įvertinti kitus kartu vartojamus vaistinius preparatus,

vaistažolių papildus ir (arba) alkoholį, kad būtų sumažinta toksinio poveikio kepenims rizika ir galimo BEQVEZ terapinio poveikio sumažėjimo rizika;

- po gydymo BEQVEZ pacientą reikės reguliariai tirti dėl IX faktoriaus inhibitorių susidarymo galimybės;
- sveikatos priežiūros specialistas įteiks pacientui Vadovą pacientams ir paciento kortelę.

Paciento informacijos paketą sudaro:

- Paciento informacijos lapelis
- Vadovas pacientams
- Paciento kortelė

Vadovas pacientams

- Svarbu visapusiškai suprasti gydymo BEQVEZ naudą ir riziką, kas žinoma ir dar nežinoma apie ilgalaikį poveikį, susijusį su saugumu ir veiksmingumu.
- Todėl prieš priimdamas sprendimą pradėti gydymą, gydytojas su pacientu aptars toliau nurodytus dalykus.
 - Vartojant BEQVEZ kai kuriais atvejais reikės gydytis kortikosteroidais, kad būtų įveiktas kepenų pažeidimas, kurį gali sukelti šis vaistas, ir kad gydytojas užtikrins, jog pacientai galėtų reguliariai atlikti kraujo tyrimus ir būtų galima patikrinti atsaką į BEQVEZ bei įvertinti kepenų būklę. Pacientai turi informuoti sveikatos priežiūros specialistą apie esamu metu vartojamus kortikosteroidus ar kitus imunosupresantus. Jei pacientas negali vartoti kortikosteroidų, gydytojas gali rekomenduoti alternatyvius vaistus kepenų sutrikimams gydyti.
 - Ne visiems pacientams gydymas BEQVEZ gali būti naudingas, o priežastys, kodėl taip yra, nenustatytos. Pacientams, nereaguojantiems į gydymą, vis tiek kyla ilgalaikė rizika, sukelta BEQVEZ.
 - Išsami informacija apie tai, kaip galima atpažinti ir sumažinti svarbią potencialią IX faktoriaus inhibitorių atsiradimo, tromboembolinių reiškinių, piktybinių navikų, susijusių su vektoriaus genomo integracija į organizmo ląstelių DNR, perdavimo trečiosioms šalims (horizontalaus perdavimo) ir perdavimo per germinalinę liniją riziką, reguliariai stebint, kaip rekomenduoja gydytojai.
 - Pacientas turi nedelsdamas kreiptis į gydytoją dėl bet kokių simptomų, rodančių tromboembolinį reiškinį.
 - Pacientai vyrai arba jų partnerės turi naudoti barjerinę kontracepciją šešis mėnesius po BEQVEZ vartojimo.
 - BEQVEZ sudėtyje yra virusinio vektoriaus komponentas ir jis gali būti susijęs su padidėjusia piktybinio naviko rizika. Pacientams, turintiems hepatoceliulinės karcinomos rizikos veiksnių, būtina reguliariai stebėti kepenų būklę mažiausiai 5 metus po gydymo BEQVEZ.
 - Pacientams draudžiama būti kraujo, spermos, organų, audinių ir ląstelių, skirtų transplantacijai, donorais.
 - Paciento kortelę pacientas turi visada nešiotis su savimi ir pateikti ją bet kuriam gydytojui ar slaugytojui, kai pacientas atvyksta į vizitą pas medikus.

- Svarbu įsiregistruoti į pacientų registrą, kad būtų galima 15 metų stebėti ilgalaikį poveikį.

Paciento kortelė

- Ši kortelė skirta informuoti sveikatos priežiūros specialistus, kad pacientas vartojo BEQVEZ hemofilijai B gydyti.
- Pacientas turi parodyti paciento kortelę gydytojui arba slaugytojui, kaskart pas jį lankydamasis.
- Pacientas turi kreiptis į gydytoją dėl bet kokių simptomų, rodančių tromboembolinį reiškinį.
- Pacientas turi reguliariai atlikti kraujo tyrimus ir apžiūras pagal gydytojo nurodymus.
- Kortelė turi įspėti sveikatos priežiūros specialistus, kad pacientas gali būti gydomas kortikosteroidais, siekiant sumažinti BEQVEZ hepatotoksiškumo riziką.
- Pacientui draudžiama būti kraujo, spermos, organų, audinių ir ląstelių, skirtų transplantacijai, donoru.
- Pacientai vyrai turi užtikrinti, kad 6 mėnesius po BEQVEZ gavimo naudotų barjerinį kontracepcijos metodą.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekiant išsamiau apibūdinti ilgalaikį BEQVEZ veiksmingumą ir saugumą suaugusiems, sergantiems sunkia ir vidutinio sunkumo hemofilija B (įgimta IX faktoriaus stoka), kuriems anksčiau nebuvo susidarę IX faktoriaus inhibitoriai ir kuriems nenustatyta antikūnų prieš varianto AAV serotipą Rh74, registruotojas turi atlikti ir pateikti galutinius registru pagrįsto tyrimo C0371007 rezultatus pagal sutartą protokolą.	2045 m. gruodžio 31 d.
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekiant išsamiau apibūdinti ilgalaikį BEQVEZ veiksmingumą ir saugumą suaugusiems, sergantiems sunkia ir vidutinio sunkumo hemofilija B, registruotojas turi pateikti galutinius tyrimo C0371017, į kurį įtraukti pacientai, gydyti BEQVEZ visuose registruotojo remiamuose klinikiniuose tyrimuose, rezultatus.	2040 m. kovo 31 d.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti BEQVEZ veiksmingumą ir saugumą suaugusiesiems, sergantiems sunkia ir vidutinio sunkumo hemofilija B (igimta IX faktoriaus stoka), kuriems anksčiau nebuvo susidarę IX faktoriaus inhibitoriai ir kuriems nenustatyta antikūnų prieš varianto AAV serotipą Rh74, registruotojas turi pateikti tarpinius rezultatus iš pagrindinio tyrimo C0371002, kuriame dalyvavo 45 tiriamieji, gavę dozę, apskaičiuotą pagal faktinę serijos koncentraciją (6 metų duomenys), ir mažiausiai 34 mėnesių duomenis apie pacientus, kurie gavo dozę, pagrįstą nominalios koncentracijos dozavimu.	2028 m. gruodžio 31 d.
Siekiant patvirtinti BEQVEZ veiksmingumą ir saugumą suaugusiesiems, sergantiems sunkia ir vidutinio sunkumo hemofilija B (igimta IX faktoriaus stoka), kuriems anksčiau nebuvo susidarę IX faktoriaus inhibitoriai ir kuriems nenustatyta antikūnų prieš varianto AAV serotipą Rh74, registruotojas turi pateikti galutinius rezultatus iš ilgalaikio stebėjimo tyrimo C0371003, kuriame dalyvavo 14 tiriamųjų, gavusių 5×10^{11} vektoriaus genomų kūno svorio kilogramui (vg/kg) dozę (5 metų duomenys).	2025 m. sausio 31 d.

Vaistinis preparatas neberegistruojamas

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektoriaus genomų/ml koncentratas infuziniam tirpalui
fidanakogenas elaparovovekas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 0,79–1,21 × 10¹³ fidanakogeno elaparovoveko vektoriaus genomų 1 mililitre.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra natrio divandenilio fosfato monohidrato (E339), dinatrio vandenilio fosfato heptahidrato (E339), natrio chlorido, poloksamero 188 ir injekcinio vandens. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

Žr. faktinę koncentraciją ir serijos informacinį lapą pacientui skirtai dozei apskaičiuoti.

Faktinė koncentracija vg/ml

Flakonų skaičius flakonai. Kiekviename flakone yra 1 ml ištraukiamo skysčio.

Konkrečiam pacientui skirta pakuotė, kurioje yra pakankamas flakonų kiekis kiekvieno paciento dozei.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Praskiedus leisti į veną.

Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti nuo –90 °C iki –60 °C temperatūroje ir gabenti nuo –100 °C iki –60 °C temperatūroje.

Laikyti stačią gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atšildžius pakartotinai neužšaldyti. Papildomos informacijos apie laikymą žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.

Išmeskite laikydamiesi vietinių farmacinių atliekų tvarkymo reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1838/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18.	UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
-----	---

PC
SN
NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektoriaus genomų/ml koncentratas infuziniam tirpalui
fidanakogenas elaparovovekas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 0,79–1,21 × 10¹³ fidanakogeno elaparovoveko vektoriaus genomų 1 mililitre.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra natrio divandenilio fosfato monohidrato (E339), dinatrio vandenilio fosfato heptahidrato (E339), natrio chlorido, poloksamero 188 ir injekcinio vandens. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

Žr. faktinę koncentraciją ir serijos informacinį lapą pacientui skirtai dozei apskaičiuoti.

Faktinė koncentracija vg/ml

Flakonų skaičius flakonai. Kiekviename flakone yra 1 ml ištraukiamo skysčio.

Konkrečiam pacientui skirta pakuotė, kurioje yra pakankamas flakonų kiekis kiekvieno paciento dozei.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Praskiedus leisti į veną.

Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti nuo –90 °C iki –60 °C temperatūroje ir gabenti nuo –100 °C iki –60 °C temperatūroje.

Laikyti stačią gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atšildžius pakartotinai neužšaldyti. Papildomos informacijos apie laikymą žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.

Išmeskite laikydamiesi vietinių farmacinių atliekų tvarkymo reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1838/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ FLAKONO ETIKETĖ (KONCENTRATO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)
--

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektoriaus genomų/ml sterilus koncentratas
fidanakogenas elaparvovekas
i.v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)
--

1 ml

6. KITA

**INFORMACIJA SERIJOS INFORMACINIAME LAPE (LIS), PRIDEDAMAME PRIE
KIEKVIENOS VIENAM PACIENTUI SKIRTOS SIUNTOS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektoriaus genomų/ml koncentratas infuziniam tirpalui
fidanakogenas elaparovovekas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 0,79–1,21 × 10¹³ fidanakogeno elaparovoveko vektoriaus genomų 1 mililitre.

Pacientui skirtai dozei apskaičiuoti reikia naudoti toliau nurodytą faktinę koncentraciją.

3. VAISTINIO PREPARATO KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI) IR DOZĖ

PACIENTO DOZĖS APSKAIČIAVIMAS

Kiekviename flakone yra 1 ml galimo naudoti tūrio.

Rekomenduojama BEQVEZ dozė yra viena dozė, kurią sudaro 5 × 10¹¹ vektoriaus genomų kūno
svorio kilogramui (vg/kg), atskiedus skiriama infuzijos į veną būdu

Paciento svoris (kg): _____ ūgis (m): _____ KMI (kg/m²): _____

Tam, kad būtų nustatyta pacientui reikalinga dozė, reikia atlikti toliau nurodytus skaičiavimo
veiksnius.

1. Paciento dozei naudojamo svorio apskaičiavimas

BEQVEZ dozės dydis priklauso nuo paciento kūno masės indekso (KMI), išreikšto kg/m².

Paciento dozei naudojamo svorio koregavimas pagal KMI

Paciento KMI	Paciento dozei naudojamo svorio koregavimas
≤ 30 kg/m ²	Dozei naudojamas svoris = faktinis kūno svoris
> 30 kg/m ²	Apskaičiuokite tokiu būdu: Dozei naudojamas svoris (kg) = 30 kg/m ² × [ūgis (m)] ²

Pastaba.

- Tarpinio ūgio skaičiavimo (m²) **NEGALIMA** suapvalinti.
- Dozei naudojamą svorį reikia suapvalinti iki 1 skaičiaus po kablelio.

2. Paciento dozės tūrio mililitrais (ml) apskaičiavimas

Paciento dozei naudojamas svoris kilogramais × dozė kilogramui (5 × 10¹¹ vg/kg) = vg išreikšta dozė,
kurią reikia skirti

_____ kg × 5 × 10¹¹ vg/kg = _____ vg

vg išreikšta dozė, kurią reikia skirti ÷ faktinė koncentracija (vg/ml) = paciento dozės tūris mililitrais

_____ vg ÷ _____ (vg/ml) = _____ ml

4. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

5. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Išsaugokite šį dokumentą ir turėkite jį ruošiantis vartoti BEQVEZ.

6. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

7. TINKAMUMO DATA IR KITA SU SERIJA SUSIJUSI INFORMACIJA

INFORMACIJA APIE PATEIKTĄ SERIJĄ

Toliau nurodyta serija buvo pagaminta ir įdėta į šią siuntą:

Serijos numeris

Flakonų skaičius

Faktinė koncentracija (vektoriaus genomų/ml)

Tinkamumo laikas

8. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.

Išmeskite laikydamiesi vietinių farmacinių atliekų tvarkymo reikalavimų.

9. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

10. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

11. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1838/001

Vaistinis preparāts neberegistrēots

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektoriaus genomų/ml koncentratas infuziniam tirpalui fidanakogenas elaparvovekas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.
- Gydytojas išduos Jums paciento kortelę. Atidžiai perskaitykite ją ir laikykitės joje pateiktų nurodymų.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra **BEQVEZ** ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant **BEQVEZ**
3. Kaip skiriamas **BEQVEZ**
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikomas **BEQVEZ**
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra **BEQVEZ** ir kam jis vartojamas

BEQVEZ yra genų terapijos vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos fidanakogeno elaparvoveko. Genų terapijos vaistas veikia, įnešdamas geną į organizmą, kad būtų ištaisytas genetinis defektas.

BEQVEZ vartojamas sunkiai ir vidutinio sunkumo hemofilijai B (igimtai IX faktoriaus stokai) gydyti suaugusiems, kurie šiuo metu neturi ar anksčiau nėra turėję IX faktoriaus inhibitorių ir kurie neturi antikūnų prieš viruso vektoriaus AAV serotipą Rh74var.

Žmonės, sergantys hemofilija B, gimsta su pakitusiu genu, reikalingu gaminti IX faktorių, kuris yra baltymas, būtinas kraujui krešėti ir sustabdyti bet koki kraujavimą. Žmonės, sergantys hemofilija B, turi nepakankamą IX faktoriaus lygį ir yra linkę į vidinio ar išorinio kraujavimo epizodus.

Kaip veikia **BEQVEZ**

BEQVEZ veikioji medžiaga fidanakogeno elaparvovekas perneša į organizmą veikiančią IX faktoriaus geno versiją, kad ištaisytų genetinį defektą, sukeliantį kraujavimą. Genas yra įdėtas į virusą, kuris buvo pakeistas taip, kad negalėtų plisti organizme, bet galėtų nugabenti IX faktoriaus geno kopiją į Jūsų kepenų ląsteles. Tai leidžia kepenų ląstelėms gaminti IX faktoriaus baltymą ir padidinti veikiančio IX faktoriaus kiekį kraujyje. Tai padeda kraujui geriau krešėti ir užkerta kelią kraujavimo epizodams arba juos sumažina.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant **BEQVEZ**

BEQVEZ skirti draudžiama

- jeigu yra alergija fidanakogeno elaparvovekui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jei sergate aktyvia ūmine (trumpalaikė) arba lėtine (ilgalaikė) infekcija, kurios nepavyksta kontroliuoti vaistais (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje);
- jei Jums yra pažengusi kepenų fibrozė (kepenų audinio randėjimas ir sustorėjimas) arba pažengusi kepenų cirozė (randėjimas dėl ilgalaikio kepenų pažeidimo) (žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje).

Jei bet kuri iš pirmiau išvardytų sąlygų Jums tinka arba jei dėl to nesate tikri, prieš vartodami BEQVEZ pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydytojas atliks kelis tyrimus prieš Jums skirdamas gydymą BEQVEZ.

Antikūnų kraujo tyrimai

Gydytojas iš anksto atliks kraujo tyrimą, kad nustatytų, ar turite antikūnų (baltymų), kurie veikia prieš viruso, naudojamo šio vaisto gamyboje, tipą. Šie antikūnai gali trukdyti vaistui tinkamai veikti.

Tyrimai kepenų būklei patikrinti

IX faktorius po gydymo BEQVEZ yra gaminamas kepenų ląstelėse. Pasitarkite su gydytoju, jeigu turite ar esate turėję problemų su kepenimis.

Dėl šio vaisto gali padidėti kepenų gaminamų tam tikrų fermentų (organizme esančių baltymų) aktyvumas – juos kepenys paprastai gamina tada, kai yra pažeistos.

Kad galėtumėte nuspręsti, ar šis vaistas Jums tinka, gydytojas, prieš pradėdamas gydymą, patikrins Jūsų kepenų būklę. Tai apima:

- kraujo tyrimus kepenų fermentų ir bilirubino (raudonųjų kraujo kūnelių skilimo produkto) kiekiui nustatyti;
- tyrimus, skirtus kepenų fibrozei (audinių randėjimui ir sustorėjimui) nustatyti.

Pasitarkite su gydytoju apie tai, ką galite daryti, kad pagerintumėte ir palaikytumėte savo kepenų sveikatą, taip pat apie tai, kaip kiti Jūsų vartojami vaistai gali veikti kepenis (žr. Kiti vaistai ir BEQVEZ 2 skyriuje).

Po gydymo BEQVEZ

Su infuzija susijęs šalutinis poveikis

Su infuzija susijęs šalutinis poveikis, įskaitant padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijas, gali pasireikšti BEQVEZ infuzijos (lašavimo) metu arba netrukus po jos. Gydytojas stebės Jus infuzijos metu ir mažiausiai 3 valandas po to, kai Jums bus sulašinta infuzija.

Su infuzija susijusio šalutinio poveikio simptomai gali būti žemas kraujospūdis, karščiavimas, juntamas širdies plakimas, pykinimas, vėmimas, šaltkrėtis ar galvos skausmas. **Nedelsdami** pasakykite gydytojui, jei vaisto infuzijos metu arba netrukus po jos patiriate šiuos ar kitus simptomus.

Priklausomai nuo simptomų infuzija gali būti sulėtinta arba nutraukta. Jei infuzija nutraukiama, išnykus reakcijai į infuziją, ją galima pradėti iš naujo mažesniu greičiu. Gydytojas taip pat gali apsvarstyti, ar Jums reikia skirti vaistų, kurie padėtų suvaldyti reakciją į infuziją.

Reguliarūs kraujo tyrimai

Po gydymo BEQVEZ gydytojas ir toliau tikrins Jūsų sveikatą. Svarbu, kad su gydytoju aptartumėte šių kraujo tyrimų tvarkaraštį, kad juos būtų galima atlikti pagal poreikį. Per pirmuosius metus gydytojas kartos kepenų fermentų ir IX faktoriaus tyrimus kartą arba du kartus per savaitę pirmąsias

12 savaičių, kas savaitę 13–18 savaitėmis, taip pat 24, 32, 42 ir 52 savaitėmis. Nuo 2-ųjų metų iki 3-ųjų metų pabaigos tyrimai bus atliekami kas ketvirtį, nuo 4-ųjų metų iki 6-ųjų metų pabaigos – du kartus per metus, o po 6-ųjų metų – kartą per metus.

Kepenų fermentai

BEQVEZ sukels imuninės sistemos (natūralios organizmo apsaugos) atsaką. Dėl to Jūsų kraujyje gali padidėti tam tikrų kepenų fermentų, vadinamų transaminazėmis, aktyvumas. Gydytojas reguliariai stebės Jūsų kepenų fermentų aktyvumą, kad užtikrintų, jog vaistas veikia taip, kaip turėtų.

- Jei kepenų fermentų aktyvumas padidėja, Jums gali būti dažniau atliekami kraujo tyrimai kepenų fermentų aktyvumui tikrinti, kol jie vėl taps normalūs.
- Jei reikia, gydytojas, pasikonsultavęs su kepenų ligų specialistu, gali atlikti papildomus tyrimus, kad atmestų kitas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo priežastis.
- Papildomas vaistas: pradėjus gydymą, gali tekti 2 mėnesius ar ilgiau vartoti kitą vaistą (kortikosteroidus), kad būtų kontroliuojamas laboratoriniais tyrimais nustatytas transaminazių aktyvumo padidėjimas arba IX faktoriaus aktyvumo sumažėjimas. Gydytojas gali koreguoti šio vaisto dozę, atsižvelgdamas į Jūsų kraujo tyrimų rezultatus ir atsaką.

IX faktoriaus lygis

Gydytojas reguliariai tikrins IX faktoriaus lygį, kad įsitikintų, ar gydymas BEQVEZ buvo sėkmingas. Jei kepenų fermentų aktyvumas padidės arba Jums reikės vartoti kitą vaistą (pvz., kortikosteroidus), Jums dažniau bus atliekami kraujo tyrimai IX faktoriaus lygiui tikrinti, kol kepenų fermentų aktyvumas normalizuosis arba kol nustosite vartoti kitą vaistą.

Neutralizuojantys antikūnai prieš IX faktoriaus baltymus (IX faktoriaus inhibitoriai)

Yra rizika, kad po BEQVEZ vartojimo Jūsų organizme gali susidaryti neutralizuojantys antikūnai prieš IX faktorių, kurie gali neleisti IX faktoriui veikti tinkamai. Gydytojas gali patikrinti, ar Jūsų kraujyje nėra šių antikūnų, jei kraujavimo epizodų kontroliuoti nepavyksta.

Su BEQVEZ galimai susijusi piktybinių susirgimų rizika

Gydant BEQVEZ, į Jūsų kepenų ląsteles bus nunešta nauja DNR. Nors BEQVEZ klinikinių tyrimų metu tai nebuvo įrodyta, teoriškai ši DNR gali įsiterpti į kepenų ląstelių DNR ar kitų organizmo ląstelių DNR. Tai gali prisidėti prie vėžio, pavyzdžiui, kepenų vėžio (hepatoceliulinės karcinomos), rizikos padidėjimo. Todėl turite aptarti šį klausimą su gydytoju.

Po gydymo BEQVEZ Jūsų paprašys dalyvauti stebėjimo tyrime, kuris padės tirti ilgalaikį gydymo poveikį 15 metų, ar gydymas ir toliau veikia, ir nustatyti bet kokią šalutinį poveikį, kuris gali būti susijęs su gydymu. Vėžio atveju gydytojas gali paimti vėžio mėginį (biopsiją), kad patikrintų, ar BEQVEZ pateko į ląstelių DNR.

Jei esate pacientas, turintis hepatoceliulinės karcinomos rizikos veiksnių (pvz., sergate kepenų fibroze, hepatitu B, hepatitu C arba kepenų suriebėjimu (nealkoholine kepenų suriebėjimo liga)), gydytojas reguliariai (pvz., kasmet) stebės Jūsų ilgalaikę kepenų būklę mažiausiai 5 metus po to, kai Jums bus skirtas gydymas BEQVEZ, ir atliks šiuos tyrimus:

- kasmetinį kepenų ultragarsinį tyrimą ir
- kasmetinį kraujo tyrimą, kad patikrintų, ar nepadidėjo alfa-fetoproteino kiekis.

Nenormalių kraujo krešulių susidarymo rizika

IX faktorius yra baltymas, kuris būtinas, kad galėtų susidaryti patvarūs kraujo krešuliai. Po gydymo BEQVEZ turi padidėti IX faktoriaus baltymų kiekis. Kai kuriems pacientams jis kurį laiką gali padidėti iki didesnio nei įprasta lygio.

Dėl neįprastai padidėjusio IX faktoriaus lygio Jūsų kraujas gali nenormaliai krešėti, todėl padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika, pavyzdžiui, plaučiuose (plaučių tromboembolija) arba kojų kraujagyslėse (venų arba arterijų trombozė). Jums gali grėsti nenormalus kraujo krešėjimas, jei turite

ankstesnių širdies ir kraujagyslių problemų (pvz., sirgote širdies liga (širdies ir kraujagyslių liga), turite storas ir standžias arterijas (aterosklerozė), aukštą kraujospūdį (hipertenzija), sergate cukriniu diabetu arba esate vyresnis nei 50 metų).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote nenormalaus krešėjimo požymių, tokių kaip staigus krūtinės skausmas, dusulys, staiga atsiradęs raumenų silpnumas, pojūčių ir (arba) pusiausvyros praradimas, sumažėjęs budrumas, sunkumas kalbėti arba vienos ar abiejų kojų patinimas.

Pacientai, kurių imunitetas susilpnėjęs, arba ŽIV ar kitą infekciją turintys pacientai

Jei Jūsų imunitetas susilpnėjęs (dėl nusilpusios imuninės sistemos organizmui sunkiau kovoti su infekcijomis), Jums taikomas ar bus taikomas imuninę sistemą slopinantis gydymas arba esate užsikrėtę ŽIV ar kita nauja infekcija, arba neseniai sirgote infekcija, gydytojas nuspręs, ar galėsite vartoti BEQVEZ. BEQVEZ draudžiama skirti pacientams, sergantiems aktyviomis infekcijomis, kurios yra ūminės (trumpalaikės) arba lėtinės (ilgalaikės) ir kurių negalima suvaldyti vaistais (žr. „BEQVEZ skirti draudžiama“ 2 skyriuje).

Kitų vaistų nuo hemofilijos vartojimas

Po BEQVEZ vartojimo pasitarkite su gydytoju, ar ir kada turėtumėte nutraukti kitus hemofilijos gydymo būdus, ir sudarykite gydymo planą, ką daryti operacijos, traumos, kraujavimo ar bet kokių procedūrų, kurios gali padidinti kraujavimo riziką, atveju. Labai svarbu tęsti stebėjimo ir gydytojo vizitus, kad būtų nustatyta, ar Jums reikia imtis kitų gydymo būdų hemofilijai gydyti. Jei būtų pasikartojančių ar nekontroliuojamų kraujavimo epizodų, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.

Galimybė ateityje vėl gauti genų terapiją

Kai gausite BEQVEZ, Jūsų imuninė sistema pagamins antikūnus prieš baltymus, kurie BEQVEZ sudėtyje yra ant adenoasocijuoto viruso (AAV) apvalkalo. Kol kas nežinoma, ar ir kokiomis sąlygomis gydymą BEQVEZ būtų galima pakartoti. Jei šis vaistas pateks į Jūsų organizmą antrą kartą, nežinoma, ar šie antikūnai atpažins virusą ir neleis vaistui veikti. Taip pat kol kas nežinoma, ar ir kokiomis sąlygomis bus galima taikyti kitą genų terapiją, kurioje naudojamas AAV.

Kraujo donorystės ir donorystės transplantacijai vengimas

BEQVEZ veiklioji medžiaga gali laikinai išsiskirti su Jūsų krauju, sperma ar organizmo atliekomis – šis procesas vadinamas išsiskyrimu (taip pat žr. „Kontracepcijos naudojimas“ 2 skyriuje).

Siekiant užtikrinti, kad hemofilija B nesergantys žmonės nebūtų veikiami BEQVEZ DNR, po gydymo BEQVEZ Jums negalima būti kraujo, spermos, organų, audinių ir ląstelių, skirtų transplantacijai, donorais.

Vaikams ir paaugliams

BEQVEZ negalima vartoti vaikams ar jaunesniems nei 18 metų paaugliams, nes jis netirtas su šia populiacija.

Kiti vaistai ir BEQVEZ

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų ir (arba) vaistažolių papildų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, nes kiti vaistai ar papildai gali turėti įtakos tinkamam šio vaisto veikimui.

Kai kurie vaistai, vaistažolių papildai ar alkoholis veikia kepenis, o tai gali turėti įtakos atsakui į šį vaistą ir padidinti kepenų pažeidimo riziką. Turite informuoti gydytoją apie naujus vaistus, kuriuos pradėjote vartoti po gydymo, nes šie vaistai gali paveikti Jūsų kepenis.

Po to, kai gausite gydymą BEQVEZ, Jums gali prireikti gydymo kortikosteroidais (žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje). Kadangi kortikosteroidai gali paveikti organizmo imuninę sistemą, skiepai gali neveikti tinkamai. Svarbu, kad būtumėte paskiepyti dar prieš gaudami gydymą BEQVEZ. Gydytojas gali pakoreguoti skiepavimo laiką ir rekomenduoti nesiskiepyti tam tikrais skiepais, kol gydotės kortikosteroidais. Kiti vaistai irgi gali turėti įtakos kortikosteroidų poveikiui. Jei turite klausimų, pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš gaudama BEQVEZ pasitarkite su gydytoju.

- BEQVEZ nerekomenduojamas moterims, kurios gali pastoti arba kurios laukiasi. Nežinoma, ar joms saugu vartoti BEQVEZ, nes vaisto poveikis nėštumui ir negimusiam kūdikiui nėra žinomas.
- BEQVEZ nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Nežinoma, ar šis vaistas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui, jei gausite šį vaistą nėštumo metu.
- BEQVEZ negalima vartoti žindymo laikotarpiu. Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams atmesti negalima.

Kontracepcijos naudojimas

Pacientai vyrai turi užtikrinti, kad 6 mėnesius po gydymo BEQVEZ naudotų barjerinę kontracepcijos metodą, o partnerės privalo per šį laikotarpį vengti kontakto su sperma. Po gydymo jie taip pat negali būti spermų donorais.

Taip siekiama išvengti teorinės rizikos, kad IX faktoriaus genas, kuris yra tėvui skirtame BEQVEZ, gali būti perduotas vaikui ar paciento lytinei partneriui ir sukelti nežinomų poveikių. Aptarkite su gydytoju, kokie kontracepcijos metodai yra tinkami.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

BEQVEZ gavusiems žmonėms pasireiškė šalutinis poveikis, pavyzdžiui, laikinas galvos skausmas ir svaigulys, kuris gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jei patiriate tokių šalutinių poveikių, turite būti atsargūs, kol įsitikinsite, kad jis netrukdo Jums vairuoti ar valdyti mechanizmus. Pasitarkite su gydytoju, jei turite klausimų.

BEQVEZ sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip skiriamas BEQVEZ

Gydymą gausite ligoninėje ar hemofilijos gydymo centre, jį Jums skirs gydytojas, turintis kraujo krešėjimo sutrikimų gydymo patirties.

Gydytojas pagal Jūsų svorį apskaičiuos vaisto kiekį, kurį gausite (5×10^{11} vg/kg). Gydymas BEQVEZ yra viena infuzija (lašinė) į veną. Infuzija bus sulašinta per 1 valandą. Jei patirsite infuzijos sukeltų simptomų, infuzija Jums galės būti palėtinta (žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje).

Papildomas vaistas, kurio Jums gali prireikti

Gydytojas gali skirti Jums kitą vaistą (kortikosteroidą), kad sureguliuotų organizmo imuninį atsaką prieš virusą. Vartokite šį vaistą pagal gydytojo nurodymus. Prieš infuziją Jums taip pat gali skirti gydymą IX faktoriumi.

Gydymo egzogeniniu IX faktoriumi nutraukimas

Gali praeiti kelios savaitės, kol po BEQVEZ infuzijos pagerės kraujavimo kontrolė.

Gydytojas reguliariai stebės Jūsų kraują dėl IX faktoriaus aktyvumo lygio, t. y. vieną ar du kartus per savaitę pirmąsias 12 savaitių, o vėliau – reguliariais intervalais, ir nuspręs, ar ir kada Jums reikia skirti, sumažinti arba nutraukti gydymą egzogeniniu IX faktoriumi (žr. „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje).

Jei turite klausimų apie BEQVEZ vartojimą, kreipkitės į gydytoją.

Ką daryti gavus per didelę BEQVEZ dozę

Mažai tikėtina, kad gautumėte per didelę šio vaisto dozę, nes ji bus skiriama ligoninėje. Jei vis dėlto gautumėte per didelę BEQVEZ dozę, gydytojas gali paskirti daugiau kraujo tyrimų ir tinkamai Jus gydyti.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Padidėjęs transaminazių (kepenų fermentų) aktyvumas, nustatomas kraujo tyrimais.

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Galvos skausmas
- Pilvo skausmas
- Svaigulys
- Pykinimas
- Karščiavimas (pireksija)
- Silpnumas (astenija)
- Padidėjęs kreatinino (raumenų skilimo produkto) kiekis kraujo tyrimuose
- Padidėjęs laktatdehidrogenazės (audinių pažeidimo žymens) aktyvumas, nustatomas kraujo tyrimais

Jeigu pasireiškė bet koks kitas šalutinis poveikis, pasakykite apie tai gydytojui ar slaugytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti BEQVEZ

Toliau pateikta informacija skirta sveikatos priežiūros specialistams, kurie paruoš ir skirs šį vaistą.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

BEQVEZ reikia laikyti stačią gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti nuo –90 °C iki –60 °C temperatūroje ir gabenti nuo –100 °C iki –60 °C temperatūroje. Išėmus iš šaldiklio (nuo –90 °C iki –60 °C), pakuotes galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30 °C) iki 5 minučių perkeltiant tarp ultražemos temperatūros aplinkų.

Atšildžius, pakartotinai neušaldyti.

Vidinėje dėžutėje esantys užšaldyti flakonai kambario temperatūroje (iki 30 °C) atšyla per 1 valandą. Bendras laikas kambario temperatūroje nuo flakonų išėmimo iš šaldiklio iki dozės ruošimo pradžios turi būti ne ilgesnis kaip 3 valandos.

Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti, jį galima laikyti šaldytuve nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje vidinėje dėžutėje 24 valandas. Tinkamumo laikas po skiedimo yra 24 valandos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

BEQVEZ sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra fidanakogenas elaparovovekas. Kiekvieno flakono (1 ml) vidutinė koncentracija yra 0,79–1,21 × 10¹³ vektoriaus genomų/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio divandenilio fosfatas monohidratas (E339), dinatrio vandenilio fosfatas heptahidratas (E339), natrio chloridas, poloksameras 188 ir injekcinis vanduo (žr. BEQVEZ sudėtyje yra natrio 2 skyriuje).

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.

BEQVEZ išvaizda ir kiekis pakuotėje

BEQVEZ yra koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

BEQVEZ tiekiamas plastikiniame 2 ml talpos flakone, kurio ištraukiamas tūris yra 1 ml.

Atšildytas BEQVEZ yra skaidrus arba šiek tiek matinis, bespalvis arba šiek tiek rusvas tirpalas.

BEQVEZ tiekiamas dėžutėje, kurioje yra pakankamas flakonų kiekis konkrečiam pacientui skirtai dozei.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgique/België/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tel/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

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Svarbu: prieš naudodami susipažinkite su preparato charakteristikų santrauka (PCS).

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje BEQVEZ turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.

BEQVEZ reikia tvarkyti aseptiškai steriliomis sąlygomis.

Ruošiant ir skiriant BEQVEZ, reikia dėvėti asmenines apsaugos priemones (įskaitant pirštines, apsauginius akinius, laboratorinį chalātą ir movas).

Atšildymas

- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo tiesioginės saulės šviesos ir ultravioletinių spindulių.
- Laikyti BEQVEZ stačią gamintojo pakuotėje.
- Išimkite vidinę dėžutę iš išorinės kartono dėžutės.
- Atšildykite BEQVEZ flakonus stačioje padėtyje vidinėje dėžutėje per 1 valandą kambario temperatūroje (nuo 15 °C iki 30 °C).
- Flakonus galima švelniai pasukti, bet negalima kratyti ar apversti.
- Bendras laikas kambario temperatūroje nuo flakonų išėmimo iš šaldiklio iki dozės ruošimo pradžios turi būti ne ilgesnis kaip 3 valandos.
- Prieš vartojimą apžiūrėkite flakonus, ar nėra matomų dalelių ir ar nepakitusi spalva. Įsitikinkite, kad tirpale neliko matomų ledo kristalų. Nenaudokite flakonų, kuriuose yra matomų dalelių. Atšildytas tirpalas flakone turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek rusvas.
- Flakonų negalima vėl užšaldyti.

Pasiruošimas prieš vartojimą

Šis vaistinis preparatas ruošiamas intraveninei infuzijai, praskiedžiant natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniam tirpale su 0,25 % žmogaus serumo albumino (ŽSA).

Skiediklio tirpalo (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas su 0,25 % ŽSA) paruošimas

- ŽSA, kuris naudojamas šiam vaistiniam preparatui ruošti, galima įsigyti rinkoje. Rekomenduojama naudoti 20 % m/V (svoris tūryje) arba 25 % m/V ŽSA.
- Apskaičiuokite ŽSA tūrį, kuris reikalingas norint pasiekti galutinę 0,25 % m/V ŽSA koncentraciją galutiniame 200 ml infuzijos tūryje.
- Apskaičiuokite vaistinio preparato tūrį, kuris reikalingas konkrečiam pacientui skirtai dozei paruošti.
 - Pridėtame serijos informaciniame lape (*LIS*) žr. informaciją apie vektoriaus genomų koncentraciją flakone ir apie vaistinio preparato apskaičiavimo žingsnius.
 - Pastaba. *LIS* nurodyta vektoriaus genomų koncentracija yra faktinė kiekvieno flakono koncentracija, kuri turi būti naudojama dozės ruošimo skaičiavimams.
- Apskaičiuokite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tūrį, reikalingą galutiniam 200 ml infuzijos tūriui pasiekti, kai tirpalas sumaišomas su vaistiniu preparatu ir ŽSA.
- Apskaičiuotą ŽSA tūrį sumaišykite su apskaičiuotu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tūriu tinkamoje intraveninės infuzijos talpyklėje.
- Skiediklio tirpalą švelniai išmaišykite. Nekratykite. Prieš įpildami BEQVEZ, skiediklio tirpalą infuzinėje talpyklėje bent 10 minučių inkubuokite kambario temperatūroje (nuo 15 °C iki 30 °C).

Infuzinio tirpalo paruošimas

- Prieš vartojimą apžiūrėkite atšildytą vaistinį preparatą, ar jame nėra matomų dalelių. Nenaudokite flakonų, kuriuose yra matomų dalelių.
- Kiekvienas flakonas skirtas vartoti tik vieną kartą.
- Iš flakonų ištraukite apskaičiuotą BEQVEZ tūrį, naudodami aseptinę metodiką ir sterilius komponentus.
- Supilkite ištrauktą BEQVEZ tūrį į skiediklio tirpalą (0,9 % natrio chlorido su 0,25 % ŽSA), kad bendras infuzijos tūris būtų 200 ml.
- Švelniai išmaišykite infuzinį tirpalą. Nekratykite.
- Prieš suleidžiant pacientui, infuzinio tirpalo temperatūra turi susilyginti su aplinkos temperatūra.

Infuzinio tirpalo vartojimas

- Leisti į veną.
- Negalima vartoti į veną stūmimo ar boliuso būdu.
- Vartojant galima naudoti linijinį 0,2 µm intraveninį filtrą.
- Infuzinį tirpalą reikia suleisti pacientui per maždaug 60 minučių.

- Jei skyrimo metu pasireiškia infuzinė reakcija, infuzijos greitį reikia sumažinti arba infuziją nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Būtina vengti atsitiktinio sąlyčio su BEQVEZ. Patekus ant odos, paveiktą vietą reikia kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu pagal vietines procedūras. Patekus ant akių, paveiktą vietą reikia kruopščiai plauti vandeniu mažiausiai 15 minučių.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas vienkartinės medžiagas, kurios lietsi su BEQVEZ (pvz., flakonus, visas injekcijai naudotas medžiagas, įskaitant adatas ir nesuvartotą vaistinį preparatą), reikia šalinti laikantis vietinių farmacinių atliekų tvarkymo reikalavimų.

Išsiliejusį BEQVEZ reikia nuvalyti absorbuojančiu marlės tamponu, o išsiliejusį plotą dezinfekuoti baliklio tirpalu, paskui – alkoholiu suvilgytomis servetėlėmis. Visas valymo medžiagos reikia supakuoti į dvigubus maišelius ir išmesti laikantis vietinių farmacinių atliekų tvarkymo reikalavimų.