

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektora genomi/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Fidanakogēna elaparoveks (*fidanacogene elaparovec*) ir gēnu terapijas zāles, kas satur rekombinantu vīrusa kapsīdu, kas iegūts no dabā sastopama adeno-asociēta vīrusa serotipa Rh74 (AAVRh74var); tajā ietvertais genoms satur cilvēka IX koagulācijas faktora (FIX) transgēnu, kas ir modificēts, lai kļūtu par variantu ar augstu IX faktora aktivitāti (Padua), kas zināms kā FIX-R338L.

Fidanakogēna elaparoveks tiek ražots cilvēka embrija nieru šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs ml fidanakogēna elaparoveka šķīduma satur 0,79–1,21 × 10¹³ vektora genomu (vg).

Katrs flakons satur 1 ml izgūstamā šķīduma.

Kvantitatīvā informācija par faktisko koncentrāciju un pacienta devas aprēķins ir sniegts Zāļu sērijas informācijas lapā (*Lot Information Sheet* - LIS), kas pievienota ārstēšanai paredzētajām zālēm.

Kopējais flakonu skaits katrā iepakojumā atbilst individuālam pacientam nepieciešamajai devai, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu un faktisko koncentrāciju (skatīt 4.2. un 6.5. apakšpunktu).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 4,55 mg nātrija vienā flakonā.
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz viegli brūns šķīdums ar pH 6,8–7,8 un osmolaritāti aptuveni 348 mOsm/l.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

BEQVEZ ir paredzēts smagas un vidēji smagas B hemofilijas (iedzimta IX faktora deficīta) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem bez IX faktora inhibitoriem anamnēzē un bez nosakāmām antivielām pret AAV Rh74 serotipa variantu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Zāles jāievada kvalificētā ārstniecības iestādē, un tas jāveic ārstam, kuram ir pieredze hemofīlijas ārstēšanā. Šīs zāles ieteicams ievadīt vietā, kur ir pieejams personāls un aprīkojums, lai nepieciešamības gadījumā varētu ārstēt ar infūziju saistītās reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms fidanalogēna elaparovoveka ievadīšanas profilakses nolūkā jālieto IX faktora aizstājterapijas deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientu atlase

Piemērotība ārstēšanai jānosaka 8 nedēļu laikā pirms infūzijas, ņemot vērā šādu testu rezultātus:

- nav konstatēta AAVRh74var neitralizējošo antivielu klātbūtne, izmantojot šim mērķim paredzētu CE marķētu *in vitro* diagnostiku (IVD). Ja CE marķēta IVD nav pieejama, jāizmanto cits validēts tests;
- nav klīniski nozīmīgas aknu slimības (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu);
- anamnēzē nav IX faktora inhibitoru un testa rezultāts < 0,6 Betesda vienības (BV);
- nav aktīvu infekciju - ne akūtu (piemēram, akūtas elpceļu infekcijas vai akūta hepatīta), ne nekontrolētu hronisku infekciju (piemēram, aktīva hroniska B hepatīta, C hepatīta vai cilvēka imūndeficīta vīrusa [HIV] infekcijas) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā BEQVEZ deva ir viena deva ar 5×10^{11} vektora genomu uz kg (vg/kg) ķermeņa masas.

Lai noteiktu pacienta devu, jāveic tālāk norādītie aprēķini.

Pacienta devas aprēķinam izmantojamās ķermeņa masas noteikšana

BEQVEZ deva tiek noteikta, ņemot vērā pacienta ķermeņa masas indeksu (KMI) kg/m².

1. tabula. Devas aprēķinam izmantojamās ķermeņa masas korekcija, ņemot vērā KMI

Pacienta KMI	Devas aprēķinam izmantojamās ķermeņa masas (kg) korekcija
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Devas aprēķinam izmantojamā ķermeņa masa = faktiskā ķermeņa masa
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Nosaka, izmantojot šādu aprēķinu: Devas aprēķinam izmantojamā ķermeņa masa (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{auguma garums (m)}]^2$

Piezīme.

- Starpposma aprēķina rezultātu, kas ietver auguma garumu (m²), NEDRĪKST noapaļot.
- Devas aprēķinam izmantojamā ķermeņa masa jānoapaļo līdz 1 decimāldaļai.

Pacienta devas tilpuma aprēķināšana mililitros (ml)

Pacienta devas aprēķinam izmantojamā ķermeņa masa kilogramos (kg) $\times$ mērķa deva uz kilogramu (5×10^{11} vg/kg) = ievadāmā deva vg

Ievadāmā deva vg $\div$ faktiskā koncentrācija (vg/ml)* = pacienta devas tilpums mililitros

*Informāciju par faktisko koncentrāciju vg flakonā skatīt pievienotajā LIS.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Fidanakogēna elaparvoveka drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Fidanakogēna elaparvoveks ir kontrindicēts pacientiem ar progresējošu aknu fibrozi vai progresējošu aknu cirozi (skatīt 4.3. apakšpunktu), un tā ievadīšana nav ieteicama pacientiem ar citiem nozīmīgiem aknu un žults izvades sistēmas darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HCV/HBV/HIV pozitīvi pacienti

Devas pielāgošana C hepatīta vīrusa (HCV), B hepatīta vīrusa (HBV) un/vai cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) pozitīviem pacientiem nav nepieciešama. Dati par pacientiem ar kontrolētu HIV infekciju un aktīvu HCV un HBV infekciju anamnēzē ir ierobežoti (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama. BEQVEZ drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar klīniski nozīmīgiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīns > 2,0 mg/dl).

Gados vecāki cilvēki

Fidanakogēna elaparvoveka drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ≥ 63 gadu vecumā, nav pierādīta. Devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Fidanakogēna elaparvoveka drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

BEQVEZ ievada kā vienas devas intravenozu infūziju aptuveni 60 minūšu laikā, izmantojot atbilstošu infūzijas tilpumu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Zāles nedrīkst ievadīt ātras intravenozas injekcijas vai *bolus* injekcijas veidā. Ja ievadīšanas laikā rodas reakcija uz infūziju, jāsamazina infūzijas ātrums vai tā jāpārtrauc, lai nodrošinātu pacientam panesamību. Ja infūzija tiek pārtraukta, to var atsākt ar lēnāku ātrumu, kad reakcija uz infūziju ir novērsta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms ievadīšanas jāpārveic, ka pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai (t. i., sērijas numuram) uz flakoniem, iekšējām kastītēm, ārējām kastītēm un pavaddokumentācijā. Kopējais ievadāmo flakonu skaits arī jāapstiprina ar pacienta specifisko informāciju, kas norādīta LIS.

Sīkākus norādījumus par sagatavošanu, ievadīšanu, pasākumiem, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā, un likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīvas infekcijas – gan akūtas, gan nekontrolētas hroniskas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Progresējoša aknu fibroze vai progresējoša aknu ciroze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Iepriekšēja imunitāte pret AAVRh74var

Anti-AAVRh74var antivielu veidošanās var notikt pēc saskares ar vīrusu, kas ir ļoti līdzīgs modificētajam vīrusam. Pirms zāļu ievadīšanas jāpierāda anti-AAVRh74var antivielu neesamība, izmantojot atbilstoši validētu testu (skatīt 4.1. un 4.2. apakšpunktu). Ieteicams ievadīt zāles iespējami ātrāk (piemēram, 8 nedēļu laikā) pēc antivielu noteikšanas testa, kura laikā netika konstatēta anti-AAVRh74var antivielu klātbūtne.

Aknu un žults izvades sistēmas darbības novērtēšana pirms terapijas

Pirms terapijas, novērtējot aknu un žults izvades sistēmas darbību, jāpārbauda, vai pacientam nav klīniski nozīmīgas aknu un žults izvades sistēmas slimības, uz kurām norāda šādi kritēriji:

- alanīnaminotransferāzes (ALAT), aspartātaaminotransferāzes (ASAT) vai sārmainās fosfatāzes (ALP) līmenis $> 2 \times$ normas augšējā robeža (NAR), ņemot vērā, ka var būt nepieciešami vismaz 2 testa rezultāti, lai interpretētu rādītāju izmaiņas laikā (4 nedēļu laikā);
- bilirubīns $> 1,5 \times$ NAR (4 nedēļu laikā);
- pašreiz esoša ar aknu darbību saistīta koagulopātija, hipoalbuminēmija, pastāvīga dzelte, ciroze, aktīvs vīrushepatīts;
- anamnēzē portālā hipertensija, splenomegālija vai aknu encefalopātija;
- negatīvs fibrozes novērtējuma rezultāts (3 mēnešu laikā pirms infūzijas).

Radioloģiski apstiprinātu aknu patoloģiju un/vai ilgstoši paaugstināta aknu enzīmu līmeņa gadījumā ieteicams konsultēties ar hepatologu, lai novērtētu pacienta piemērotību BEQVEZ ievadīšanai.

Pacienti ar aktīvām infekcijām - gan akūtām, gan nekontrolētām hroniskām infekcijām

Nav klīniskas pieredzes ar fidanakogēna elaparoveka lietošanu pacientiem ar akūtām infekcijām (piemēram, akūtām elpošvīrusu infekcijām vai akūtu hepatītu) vai nekontrolētām hroniskām infekcijām (piemēram, aktīvu hronisku B hepatītu). Iespējams, ka šādas akūtas vai nekontrolētas infekcijas var ietekmēt atbildes reakciju uz fidanakogēna elaparoveku un samazināt tā efektivitāti un/vai izraisīt nevēlamas blakusparādības. Pacientiem ar šādām infekcijām fidanakogēna elaparoveka lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja rodas akūtas vai nekontrolētas hroniskas aktīvas infekcijas pazīmes vai simptomi, ārstēšana ar fidanakogēna elaparoveku jāatliek, līdz infekcija ir izārstēta vai tiek kontrolēta.

Klīniskie dati par pacientiem ar kontrolētu HIV infekciju, kuri būtu ārstēti ar fidanakogēna elaparoveku, ir ierobežoti.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Fidanakogēna elaparoveka infūzijas laikā vai īsi pēc tās ir iespējama reakcija uz infūziju, tajā skaitā paaugstinātas jutības reakcijas un anafilakse. Infūzijas laikā un vismaz 3 stundas pēc tās beigām pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas reakcija uz infūziju. Lai nodrošinātu pacientam panesamību, ir rūpīgi jāievēro norādītais ieteicamais infūzijas ātrums. Ja pastāv aizdomas par reakciju uz infūziju,

infūzija ir jāpalēnina vai nekavējoties jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, reakcija uz infūziju jānovērs saskaņā ar vadlīnijām par alerģisko reakciju ārstēšanu, tajā skaitā pārtraucot ārstēšanu un/vai lietojot atbilstošas zāles.

Lai samazinātu akūtu paaugstinātas jutības reakciju risku, pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas ar infūziju saistītu reakciju un akūtu vai novēlotu paaugstinātas jutības reakciju klīniskās pazīmes un simptomi. Pacienti jāinformē par agrīniem paaugstinātas jutības reakciju simptomiem un pazīmēm un jāiesaka sazināties ar ārstu un/vai nekavējoties meklēt neatliekamo palīdzību, ja viņiem rodas ar infūziju saistītas reakcijas.

IX faktora koncentrātu lietošanas pārtraukšana

Pēc fidanakogēna elaparoveka infūzijas pacientiem jāpārtrauc profilaktiskā terapija, kad FIX:C aktivitātes līmenis tiek uzskatīts par pietiekamu, lai novērstu spontānu asiņošanu.

IX faktora aktivitātes un aknu darbības uzraudzība

Pēc fidanakogēna elaparoveka ievadīšanas pacientiem var rasties pārejoša un asimptomātiska transamināžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai gan precīza enzīmu līmeņa paaugstināšanās etioloģija pagaidām nav noteikta, tiek uzskatīts, ka ar imūnsistēmas darbību saistīta aknu funkcionālo testu (AFT) rezultātu paaugstināšanās ir sekas pēc AAV kapsīda izraisītas reakcijas ar sekojošu hepatocītu lizēšanos un iekaisumu.

Pēc fidanakogēna elaparoveka ievadīšanas jākontrolē ALAT/ASAT un IX faktora aktivitātes līmenis (skatīt 2. tabulu). Ieteicams kontrolēt kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeni, lai novērtētu citus ALAT līmeņa paaugstināšanās cēloņus (ietverot potenciāli hepatotoksisku zāļu vai līdzekļu lietošanu, alkohola lietošanu vai intensīvu fizisko slodzi). Ārstēšana ar kortikosteroīdiem jāuzsāk, ja tiek novērots paaugstināts aminotransferāžu līmenis, lai kontrolētu aknu reakcijas un novērstu vai samazinātu iespējamo transgēna ekspresijas pavājināšanos (skatīt 3. un 4. tabulu).

Pirmajos sešos mēnešos pēc BEQVEZ ievadīšanas aknu un IX faktora uzraudzības mērķis ir noteikt transamināžu līmeņa paaugstināšanos, kas var norādīt uz samazinātu IX faktora aktivitāti vai papildināt to, kā arī tas var norādīt uz nepieciešamību uzsākt ārstēšanu ar kortikosteroīdiem. Pēc pirmajiem 6 mēnešiem pēc BEQVEZ ievadīšanas aknu darbības un IX faktora kontrole ir nepieciešama, lai veiktu attiecīgi aknu veselības un asiņošanas riska novērtēšanu.

2. tabula. Ieteicamā aknu darbības (ALAT un ASAT) un IX faktora aktivitātes uzraudzības shēma*

Laika periods	Kontroles biežums ^a
No 1. līdz 12. nedēlai	Vienu vai divas reizes nedēļā
No 13. līdz 18. nedēlai	Vienu reizi nedēļā
No 19. līdz 52. nedēlai (līdz 1. gada beigām)	24., 32., 42. un 52. nedēļā
No 2. gada līdz 3. gada beigām ^b	Reizi ceturksnī
No 4. gada līdz 6. gada beigām	Divas reizes gadā
Pēc 6. gada	Reizi gadā

* Ja iespējams, ieteicams veikt nepieciešamos izmeklējumus vienā un tajā pašā laboratorijā visu novērošanas periodu, īpaši laikā, kad tiek pieņemts lēmums par ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, lai samazinātu rezultātu izkliedi, kas rodas, veicot izmeklējumus dažādās laboratorijās.

^a Samazinot kortikosteroīdu devu, ieteicams veikt attiecīgo parametru kontroli reizi nedēļā, ja tas ir klīniski indicēts. Kontroles biežums var mainīties atkarībā no konkrētā pacienta situācijas.

^b Sākot no 65. nedēļas.

IX faktora aktivitātes noteikšanas testu rezultātu izkliede

Attiecībā uz IX faktora aktivitātes kontroli rezultāti, kas iegūti ārpus pētniecības centra veiktā pētījumā, liecina par rezultātu izkliedi dažādās laboratorijās starp dažādiem pētījumā izmantotajiem vienpakāpes reaģentiem; lielāka rezultātu izkliede konstatēta pie zemākiem IX faktora aktivitātes līmeņiem (0,025 SV/ml). Šie rezultāti apstiprina iepriekš iegūtos datus, kas norādīja uz atšķirībām ar

transgēna variantu FIX-R338L saistītā IX faktora aktivitātē, veicot dažādus vienpakāpes un hromogēnos testus; konsekventi augstāka IX faktora aktivitāte novērota, izmantojot silīcija dioksīdu saturošus vienpakāpes testus.

Ja iespējams, ieteicams veikt nepieciešamos izmeklējumus vienā un tajā pašā laboratorijā (hromogēnos un vienpakāpes testus) visu IX faktora aktivitātes novērošanas periodu, īpaši laikā, kad tiek pieņemts lēmums par ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, lai samazinātu rezultātu izkliedi, kas rodas, veicot izmeklējumus dažādās laboratorijās.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu, pēc fidanalogēna elaparovoveka ievadīšanas dalībnieku plazmas paraugos esošā transgēna variantu FIX-R338L proteīna noteikšanas rezultāts bija salīdzināms ar to, kas iegūts, nosakot FIX aktivitāti plazmas paraugos, kuriem pievienots no plazmas iegūts vai rekombinants FIX līdzeklis, vai arī rekombinants FIX līdzeklis ar pagarinātu eliminācijas pusperiodu, un analīzei izmantojot divus vienpakāpes testus (Actin® FSL un SynthASil) un hromogēno testu (Rox FIX). Pētījumā netika novērtēti glikol-pegilētie rekombinantie FIX līdzekļi. Lietojot (rekombinantu) FIX līdzekli, FIX:C noteikšanai nav ieteicams izmantot silīcija dioksīdu saturošu aktivētā parciālā tromboplastīna laika (aPTT) testu. Lietojot (rekombinantus) FIX līdzekļus, skatīt attiecīgā līdzekļa zāļu aprakstu, lai iegūtu informāciju par šī līdzekļa kontroli.

Kortikosteroīdu lietošanas uzsākšana un turpmākā lietošana

Ārstēšana ar kortikosteroīdiem jāuzsāk, ja tiek novērots paaugstināts aminotransferāžu līmenis vai samazināta IX faktora aktivitāte, lai saglabātu transgēna ekspresiju, ko veic transducētie hepatocīti (skatīt 3. un 4. tabulu). Informācija par ieguvumiem, uzsākot jaunu kortikosteroīdu kursu 6 mēnešus pēc BEQVEZ ievadīšanas, ir ierobežota.

3. tabulā ir norādīta ieteicamā perorālo kortikosteroīdu (t. i., prednizona/prednizolona) lietošanas shēma ar devu samazināšanu, kas būs pirmā izvēle laboratoriski noteiktu aknu patoloģiju novēršanai. Ieteicams skatīt kortikosteroīdu zāļu aprakstu, lai iegūtu informāciju par riskiem un nepieciešamajiem piesardzības pasākumiem. Gadījumos, ja nav konstatēta cita etioloģija, vektora izraisīta hepatīta ārstēšana ar kortikosteroīdiem ir īpaši ieteicama, ja konkrētais gadījums atbilst kādam no tālāk norādītajiem kritērijiem.

Transamināžu (ALAT un ASAT) līmeņa paaugstināšanās:

- transamināžu līmenis $2 \times \text{NAR}$ vai viena paaugstināšanās epizode ar transamināžu līmeni, kas $\geq 1,5$ reizes augstāks par to, kas noteikts pirms infūzijas (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- pakāpeniska paaugstināšanās.

IX faktora aktivitātes samazināšanās:

- viena nozīmīga aktivitātes samazināšanās epizode, kas varētu izraisīt asiņošanas risku un kas nav saistīta ar nesenu eksogēnā IX faktora vai IX faktora inhibitora infūziju;
- pakāpeniska samazināšanās, ja tas notiek pirmo 120 dienu laikā pēc infūzijas.

3. tabula. Ieteicamā ārstēšanas shēma, izmantojot perorāli lietojamus kortikosteroīdus

Shēma (perorāli lietojamo kortikosteroīdu lietošanas laika skala)	Prednizolons/prednizons (mg/dienā)
1. nedēļa	~60 līdz 100 atkarībā no ķermeņa masas
2. nedēļa	60*
3. nedēļa	40
4. nedēļa	30
5. nedēļa	30
Uzturošā deva, līdz ALAT/ASAT atgriežas sākotnējā līmenī	20
Samazināt devu pēc sākotnējā līmeņa sasniegšanas	Samazināt par 5 mg dienā, līdz tiek sasniegti 10 mg dienā, pēc tam samazināt par 2,5 mg nedēļā, līdz tiek sasniegti 5 mg dienā.

* Nedrīkst pāriet uz zemāku prednizolona/prednizona devu, kamēr vismaz 2 secīgos laboratoriskajos izmeklējumus netiek konstatēta ALAT un/vai ASAT līmeņa samazināšanās vai tas nav atgriezies aptuveni sākotnējā līmenī (pirms zāļu ievadīšanas), kā arī kamēr nav sākusies jebkāda IX faktora aktivitātes samazināšanās.

Ja vienu nedēļu pēc perorāli lietojamu kortikosteroīdu terapijas netiek gūti pierādījumi par transamināžu līmeņa vai IX faktora aktivitātes samazināšanos, jāapsver intravenozi ievadāma metilprednizolona un perorāli lietojamo kortikosteroīdu kombinācijas lietošana un hepatologa konsultācija, ja tāda ir nepieciešama (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Ieteicamā ārstēšanas shēma, izmantojot perorāli un intravenozi lietojamus kortikosteroīdus

Shēma (kortikosteroīdu lietošanas laika skala)	Perorāli lietojams prednizolons/prednizons (mg/dienā)	Intravenozi ievadāms metilprednizolons (mg/dienā)
No 1.* līdz 3. dienai	Nav attiecināms (N/A)	1000
No 4. līdz 7. dienai	20	N/A
2. nedēļa	60	N/A
3. nedēļa	60	N/A
4. nedēļa	40	N/A
5. nedēļa	30	N/A
6. nedēļa	30	N/A
7. nedēļa	20	N/A
8. nedēļa	10	N/A
9. nedēļa	5	N/A

* 1. devas paaugstināšanas diena.

IX faktora inhibitoru veidošanās uzraudzība

Klīniskie dati par pacientiem ar konstatētiem IX faktora inhibitoriem, kuri ārstēti ar fīdanakogēna elaparvoveku, nav pieejami. BEQVEZ nav indicēts lietošanai pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijuši IX faktora inhibitori (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Pēc BEQVEZ ievadīšanas pacienti jānovēro, veicot atbilstošus klīniskos izmeklējumus un laboratoriskos testus, lai noteiktu IX faktora inhibitoru veidošanos. Gadījumā, ja asiņošanu neizdodas kontrolēt vai IX faktora aktivitātes līmenis plazmā samazinās, jāveic tests, lai noteiktu IX faktora inhibitorus.

Ļaundabīgu audzēju risks, kas saistīts ar vektora integrāciju organisma šūnu DNS

Tā kā pastāv teorētisks ļaundabīgas transformācijas risks, kas izriet no AAV mediētas integrācijas saimniekšūnas DNS un ir saistīts ar vēža attīstību, ir jāapsver regulāra ilgtermiņa novērošana (skatīt

sadaļu "Ilgtermiņa novērošana").

Pacientiem ar jau esošiem hepatocelulārās karcinomas riska faktoriem (tādiem kā aknu fibroze, C hepatīts vai B hepatīts, nealkoholiska taukaino aknu slimība) vismaz 5 gadus pēc BEQVEZ ievadīšanas ieteicams regulāri veikt aknu ultrasonogrāfiju un novērot alfa-fetoproteīna (AFP) līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja pacientam attīstās ļaundabīgs audzējs, ārstējošajam veselības aprūpes speciālistam jāsaazinās ar reģistrācijas apliecības īpašnieku, lai saņemtu norādījumus par pacienta paraugu ņemšanu, lai veiktu izpēti saistībā ar iespējamo vektora integrāciju un integrācijas vietas analīzi.

Pasākumi saistībā ar transgēna DNS izdalīšanos

Pacienti vīrieši jāinformē par nepieciešamību viņiem un viņu partnerēm reproduktīvā vecumā izmantot kontracepcijas līdzekļus. BEQVEZ nav ieteicams lietot sievietēm reproduktīvā vecumā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

BEQVEZ var tikt nodots citām personām ar izdalījumiem un sekrētiem no pacientiem, kuri saņem ārstēšanu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pēc intravenozi ievadītas uz AAV balstītas gēnu terapijas notiek īslaicīga vektora izdalīšanās, galvenokārt ar urīnu un zināmā mērā ar siekalām un gļotām.

Lai samazinātu nodošanas risku citām personām, pacienti jāinformē par pareizu roku higiēnu, nonākot tiešā saskarē ar saviem sekrētiem vai izdalījumiem.

Šie piesardzības pasākumi jāievēro 6 mēnešus pēc BEQVEZ infūzijas, īpaši, ja personai, ar kuru tiek uzturēts ciešs kontakts, ir grūtniecība vai imūndeficīts.

Trombembolisku notikumu risks

Pacientiem ar B hemofīliju, kuriem jau ir trombembolijas notikumu riska faktori, tādi kā sirds un asinsvadu vai kardiometaboliska slimība, arterioskleroze, hipertensija vai diabēts anamnēzē, lielāks vecums, pēc ārstēšanas potenciālais trombogenitātes risks var būt augstāks.

Pirms un pēc fidanalogēna elaparoveka ievadīšanas jāveic pacientu trombozes un vispārējo kardiovaskulāro riska faktoru novērtējums. Pamatojoties uz sasniegto IX faktora aktivitātes līmeni, ar pacientiem jāpārrunā viņu individuālais stāvoklis. Pacientiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja viņi novēro pazīmes vai simptomus, kas var liecināt par trombotisku notikumu.

Pacienti ar imūnsistēmas darbības traucējumiem

Klīniskajos pētījumos ar fidanalogēna elaparoveku netika iekļauti pacienti ar imūnsistēmas traucējumiem, tajā skaitā pacienti, kuri bija saņēmuši imūnsupresīvu terapiju 30 dienas pirms fidanalogēna elaparoveka infūzijas.

Šo zāļu drošums un efektivitāte, lietojot šādiem pacientiem, nav pierādīta. Šo zāļu lietošana pacientiem ar imūnsistēmas darbības traucējumiem pamatojas uz veselības aprūpes speciālista vērtējumu, ņemot vērā pacienta vispārējo veselību un iespēju lietot kortikosteroīdus pēc ārstēšanas ar fidanalogēna elaparoveku.

IX faktora koncentrātu vai hemostatisko līdzekļu lietošana pēc ārstēšanas ar fidanalogēnu elaparoveku

Pēc fidanalogēna elaparoveka ievadīšanas:

- IX faktora koncentrātus/hemostatiskos līdzekļus var izmantot ārstēšanai perioperatīvajā periodā un invazīvu procedūru, operāciju, traumu vai asiņošanu gadījumā, ievērojot pašlaik spēkā esošās

vadlīnijas hemofīlijas ārstēšanai, kā arī ņemot vērā pacienta pašreizējo IX faktora aktivitātes līmeni;

- ja pacienta IX faktora aktivitātes līmenis pastāvīgi ir ≤ 2 SV/dl, un pacientam ir bijušas atkārtotas spontānas asiņošanas epizodes, ārstam jāapsver iespēja lietot IX faktora koncentrātus, lai samazinātu šādas epizodes, ievērojot pašlaik spēkā esošās vadlīnijas hemofīlijas ārstēšanai. Mērķa locītavas jāārstē saskaņā ar atbilstošajām ārstēšanas vadlīnijām.

Novērojot pacienta hemostatisko aktivitāti, skatīt 4.4. apakšpunktu, lai iegūtu informāciju par laboratoriskajiem testiem pēc BEQVEZ infūzijas.

Atkārtota ārstēšana un ietekme uz citām AAV mediētām terapijām

Pagaidām nav zināms, vai un kādos apstākļos fidanalogēna elaparoveka terapiju var atkārtot, un cik lielā mērā izveidojušās endogēnās, krusteniski reaģējošās antivielas varētu mijiedarboties ar AAV vektoru kapsīdiem, ko izmanto citās gēnu terapijās, potenciāli ietekmējot to ārstēšanas efektivitāti.

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar šīm zālēm, nedrīkst ziedot asinis, orgānus, audus vai šūnas transplantācijai. Šī informācija ir norādīta pacienta kartītē, kas pacientam ir jāizsniedz pēc zāļu ievadīšanas.

Ilgtermiņa novērošana

Paredzams, ka pacienti tiks iekļauti reģistrā, lai novērotu hemofīlijas pacientus 15 gadus pēc infūzijas un tādējādi labāk izprastu šīs gēnu terapijas ilgtermiņa drošumu un efektivitāti.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

BEQVEZ tiks atšķaidīts ar nātriju saturošiem šķīdumiem (skatīt 6.6. apakšpunktu), un tas ir jāņem vērā, nosakot no visiem avotiem iegūto kopējo nātrija daudzumu, kas tiks ievadīts pacientam.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Hepatotoksiskas zāles vai vielas

Pieredze par fidanalogēna elaparoveka lietošanu pacientiem, kuri saņem hepatotoksiskas zāles vai lieto hepatotoksiskas vielas, ir ierobežota. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar fidanalogēna elaparoveku, jāievēro piesardzība, lietojot potenciāli hepatotoksiskas zāles, augu izcelsmes piedevas un alkoholu, jo tas var samazināt fidanalogēna elaparoveka efektivitāti un palielināt nopietnu aknu reakciju risku pēc fidanalogēna elaparoveka ievadīšanas.

Pirms fidanalogēna elaparoveka ievadīšanas jāpārskata pacienta lietotās zāles, lai noteiktu, vai nav jāveic izmaiņas, lai novērstu iespējamās paredzamās mijiedarbības.

Pēc fidanalogēna elaparoveka ievadīšanas, īpaši pirmā gada laikā, jākontrolē vienlaicīgi lietoto zāļu lietošana un jāizvērtē nepieciešamība mainīt vienlaicīgi lietojamās zāles, ņemot vērā pacienta aknu veselības stāvokli un risku. Uzsākot jaunu zāļu lietošanu, ieteicams rūpīgi kontrolēt ALAT un IX faktora aktivitātes līmeni (piemēram, ik pēc nedēļas vai ik pēc 2 nedēļām pirmā mēneša laikā), lai novērtētu potenciālo ietekmi uz abiem līmeņiem.

Mijiedarbība ar zālēm, kas var samazināt vai palielināt kortikosteroīdu koncentrāciju plazmā

Zāles, kas var samazināt vai paaugstināt kortikosteroīdu koncentrāciju plazmā (piemēram, zāles, kas inducē vai inhibē citohromu P450 3A4), var samazināt kortikosteroīdu terapijas efektivitāti vai pastiprināt to izraisītās blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vakcinācija

Pirms fidanakogēna elaparoveka infūzijas jāpārlicinās, ka pacients ir saņēmis visas nepieciešamās vakcīnas. Pacienta vakcinācijas grafiks var būt jāpielāgo vienlaicīgi izmantotajai imūnmodulējošajai terapijai. Pacienti, kuri saņem imūnmodulējošo terapiju, nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Nav veikti īpaši pētījumi par dzīvnieku fertilitāti/embriofetālo attīstību, lai pamatotu, vai zāļu lietošana sievietēm reproduktīvā vecumā un grūtniecības laikā varētu būt kaitīga jaundzimušajam bērnam (teorētiski pastāv risks, ka vīrusa vektors integrēties augļa šūnās vertikālās transmisijas ceļā). Nav pieejami dati, lai ieteiktu konkrētu kontracepcijas pasākumu ilgumu sievietēm reproduktīvā vecumā. Tāpēc BEQVEZ nav ieteicams lietot sievietēm reproduktīvā vecumā.

Kontracepcija pēc zāļu ievadīšanas vīriešiem

6 mēnešus pēc fidanakogēna elaparoveka ievadīšanas pacientiem reproduktīvā vecumā un viņu partnerēm reproduktīvā vecumā ir jāizvairās no grūtniecības vai jāatliek tās plānošana, izmantojot barjeras kontracepcijas līdzekļus un izvairoties no saskares ar spermu. Vīrieši, kuri tiek ārstēti ar fidanakogēna elaparoveku, nedrīkst būt spermas donori, lai samazinātu potenciālo ar tēva dzimumšūnām saistītās pārnese risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par pieredzi saistībā ar šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierādītu reproduktīvo toksicitāti, nav veikti. Fidanakogēna elaparoveku nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai fidanakogēna elaparoveks izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. BEQVEZ nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Informācija par fidanakogēna elaparoveka ietekmi uz sieviešu vai vīriešu fertilitāti nav pieejama (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Fidanakogēna elaparoveka infūzija maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā iespējamās blakusparādības, piemēram, galvassāpes un reiboņi, kas var rasties neilgi pēc fidanakogēna elaparoveka ievadīšanas, pacientiem jānorāda, ka nepieciešams ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, līdz viņi ir pārliecināti, ka šīm zālēm nav nevēlamas ietekmes uz viņu veselību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pēc zāļu ievadīšanas visbiežāk ziņotā blakusparādība bija transamināžu līmeņa paaugstināšanās (43,3%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Fidanakogēna elaparoveka drošums tika vērtēts 2 atklātos klīniskajos pētījumos ar 60 pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu (5×10^{11} vektora genomi/kg). 5. tabulā sniegtas ar fidanakogēna elaparoveka lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības.

Blakusparādības ir klasificētas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma. Sastopamības biežuma kategorijas ir veidotas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. Ar fidanakogēna elaparoveka lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reiboņi	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vēdera sāpes**, slikta dūša	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis*	Ļoti bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija, astēnija	Bieži
Izmeklējumi	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Bieži

* Ietver šādus terminus: paaugstināts alanīnaminotransamināzes (ALAT) līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, patoloģiska aknu darbība, neatbilstoši aknu funkcionālo izmeklējumu rezultāti, paaugstināts transamināžu līmenis.

** Ietver šādus terminus: vēdera sāpes un epigastālās sāpes.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Aknu laboratorisko rādītāju novirzes

Četrdesmit trim no 60 pacientiem (71,7%) bija paaugstināts ALAT līmenis, un 44 no 60 pacientiem (73,3%) bija paaugstināts ASAT līmenis. Trīsdesmit septiņiem no 60 pacientiem (61,7%), kuriem bija paaugstināts ALAT līmenis, novēroja arī paaugstinātu ASAT līmeni. Laika mediāna līdz pirmajam ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumam bija 39 dienas (diapazons: no 2 līdz 2186 dienām), un laika mediāna līdz paaugstinātā ALAT līmeņa samazināšanās gadījumam bija 13 dienas (diapazons: no 4 līdz 1373 dienām). Visos gadījumos (52/52), kas konstatēti visiem dalībniekiem (36/36) un sākās 120 dienu laikā pēc fidanakogēna elaparoveka infūzijas ievadīšanas, paaugstinātais ALAT līmenis samazinājās. Pēc 120. dienas trīsdesmit vienam dalībniekam tika konstatēti 58 ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumi, un 83% no šiem gadījumiem bija novērsti brīdī, kad tika pārtraukta datu ievākšana. No nenovērstajiem gadījumiem tikai 3 pacientiem attiecīgais rādītājs saglabājās > NAR.

Trīsdesmit viens no 60 pacientiem (51,7%) saņēma kortikosteroīdus. Vidējais laiks līdz kortikosteroīdu terapijas uzsākšanai bija 46 dienas. Vidējais kortikosteroīdu terapijas ilgums bija

112 dienas (diapazons: no 41 dienas līdz 276 dienām). To pacientu vidū, kuri saņēma kortikosteroīdus (n = 31), nevienam pacientam nebija 3. vai augstākas pakāpes ALAT vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, kā parādīts 6. tabulā.

6. tabula. Pacientu skaits (%) ar paaugstinātu ALAT vai bilirubīna līmeni un līmeņa paaugstināšanās pakāpes izmaiņas, salīdzinot rādītājus pirms kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas un pēc tās pārtraukšanas

	N = 31* n (%)		
≥ 3. pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās pirms kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas^	0 (0%)		
≥ 3. pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās pēc kortikosteroīdu terapijas pārtraukšanas&	0 (0%)		
≥ 3. pakāpes bilirubīna līmeņa paaugstināšanās pirms kortikosteroīdu terapijas pārtraukšanas^	0 (0%)		
≥ 3. pakāpes bilirubīna līmeņa paaugstināšanās pēc kortikosteroīdu terapijas pārtraukšanas&	0 (0%)		
	Pēc kortikosteroīdu terapijas pārtraukšanas		
Pirms kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas	Normāls līmenis	1. pakāpe	2. pakāpe
ALAT līmeņa paaugstināšanās			
Normāls līmenis	16 (51,6%)	4 (12,9%)	0
1. pakāpe	8 (25,8%)	2 (6,5%)	0
2. pakāpe	1 (3,2%)	0	0
Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās			
Normāls līmenis	28 (90,3%)	3 (9,7%)	0
1. pakāpe	0	0	0

* Dalībnieki, kuri saņēma kortikosteroīdus.

[^] Pēdējais ALAT un bilirubīna rezultāts pirms kortikosteroīdu terapijas uzsākšanas.

[&] Augstākais ALAT un bilirubīna rezultāts pēc kortikosteroīdu terapijas pārtraukšanas.

ALAT līmeņa paaugstināšanās pakāpes saskaņā ar kopējo blakusparādību terminoloģiju (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*): 1. pakāpe: > normas augšējā robeža (NAR) līdz $3,0 \times \text{NAR}$, ja līmenis sākuma stāvoklī atbilst normai; no $1,5$ līdz $3,0 \times$ līmenis sākuma stāvoklī, ja līmenis sākuma stāvoklī neatbilst normai. 2. pakāpe: no $> 3,0$ līdz $5,0 \times \text{NAR}$, ja līmenis sākuma stāvoklī atbilst normai; no $> 3,0$ līdz $5,0 \times$ līmenis sākuma stāvoklī, ja līmenis sākuma stāvoklī neatbilst normai. 3. pakāpe: no $> 5,0$ līdz $20,0 \times \text{NAR}$, ja līmenis sākuma stāvoklī atbilst normai; no $> 5,0$ līdz $20,0 \times$ līmenis sākuma stāvoklī, ja līmenis sākuma stāvoklī neatbilst normai. 4. pakāpe: $> 20,0 \times \text{NAR}$, ja līmenis sākuma stāvoklī atbilst normai; $> 20,0 \times$ līmenis sākuma stāvoklī, ja līmenis sākuma stāvoklī neatbilst normai. Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās pakāpes saskaņā ar CTCAE: 1. pakāpe: $> \text{NAR}$ līdz $1,5 \times \text{NAR}$, ja līmenis sākuma stāvoklī atbilst normai; no $1,0$ līdz $1,5 \times$ līmenis sākuma stāvoklī, ja līmenis sākuma stāvoklī neatbilst normai. 2. pakāpe: no $1,5$ līdz $3,0 \times \text{NAR}$, ja līmenis sākuma stāvoklī atbilst normai; no $1,5$ līdz $3,0 \times$ līmenis sākuma stāvoklī, ja līmenis sākuma stāvoklī neatbilst normai. 3. pakāpe: no $> 3,0$ līdz $10,0 \times \text{NAR}$, ja līmenis sākuma stāvoklī atbilst normai; no $> 3,0$ līdz $10,0 \times$ līmenis sākuma stāvoklī, ja līmenis sākuma stāvoklī neatbilst normai. 4. pakāpe: $> 10,0 \times \text{NAR}$, ja līmenis sākuma stāvoklī atbilst normai; $> 10,0 \times$ līmenis sākuma stāvoklī, ja līmenis sākuma stāvoklī neatbilst normai.

Imunogenitāte

Fidanakogēna elaparvoveka ievadīšana potenciāli var izraisīt imūnreakciju, kurai raksturīga neitralizējošo antivielu veidošanās pret vektora kapsīdu un transgēnu (no vīrusa iegūtu IX faktoru), kā arī šūnu imūnā atbilde pret transducētajām šūnām, kas ražo IX faktoru.

Klīniskajos pētījumos ar fidanalogēna elaparoveku nevienam pacientam nenovēroja IX faktora inhibitoru veidošanos. Pašlaik nav datu par fidanalogēna elaparoveka efektivitāti, ja to lieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijuši IX faktora inhibitori.

Pēc fidanalogēna elaparoveka lietošanas paaugstināts neitralizējošo anti-AAVRh74var antivielu līmenis saglabājās visiem pacientiem, kuri piedalījās klīniskajos pētījumos un kuriem tika noteiktas neitralizējošās antivielas. 3. fāzes klīniskajā pētījumā vidējais neitralizējošo anti-AAVRh74var antivielu titrs 52. nedēļā bija 28 531,10, un parasti tas saglabājās paaugstināts 156. nedēļā veiktajā novērtējumā.

Ar fidanalogēnu elaparoveku ārstētajiem pacientiem pārbaudīja šūnu imūno atbildes reakciju pret kopējo kapsīda kopu un kopējo IX faktora kopu, izmantojot IFN- γ ELISpot testu. Gan 3., gan 1./2. fāzes klīniskajos pētījumos ELISpot rezultāti, kas iegūti 1 gada laikā pēc infūzijas, neuzrādīja sagaidāmās T-šūnu atbildes reakcijas tendenci (pamatojoties uz pozitīvu ELISpot rezultātu) kā laika funkciju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu dati par fidanalogēna elaparoveka pārdozēšanu nav pieejami. Ieteicams veikt rūpīgu klīnisko novērošanu un laboratorisko rādītāju (tajā skaitā klīniskās ķīmijas un hematoloģijas rādītāju) kontroli, lai noteiktu sistēmisku imūnreakciju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pārdozēšanas gadījumā ieteicama simptomātiska ārstēšana un balstterapija, kuras veidu nosaka ārstējošais ārsts pēc saviem ieskatiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Asins koagulācijas faktori, ATĶ kods: vēl nav piešķirts

Darbības mehānisms

Fidanalogēna elaparoveks ir gēnu terapijas zāles, kas izstrādātas, lai transducētajās šūnās ievadītu IX faktora gēna augstas aktivitātes Padua variantu (FIX-R338L) funkcionālu kopiju, lai novērstu hemofilijas B (monogēnās slimības) pamatcēloni.

Fidanalogēna elaparoveks ir nereplicējošs rekombinants AAV vektors, kas izmanto AAVRh74var kapsīdu, lai ievadītu stabilu cilvēka IX faktora transgēnu. AAVRh74var kapsīds spēj transducēt hepatocītus, kas ir dabiskā IX faktora sintēzes vieta. IX faktora gēns, ko satur fidanalogēna elaparoveks, ir veidots tā, lai transducētajās šūnās tas pārsvarā atrastos episomālas DNS veidā, un transgēna ekspresiju stimulē specifisks aknu promoters, kas nodrošina specifisku, nepārtrauktu un ilgstošu IX faktora proteīna ekspresiju audos.

Fidanalogēna elaparoveka terapija rada izmērāmu, ar vektoru saistītā IX koagulācijas faktora aktivitāti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Fidanakogēna elaparoveka efektivitāte novērtēta atklātā, daudzcentru 3. fāzes pētījumā (C0371002, N = 45). Pētījumā iekļauti pieauguši vīrieši vecumā no 18 līdz 62 gadiem ar vidēji smagu vai smagu B hemofiliju (IX faktora aktivitāte $\leq 2\%$), kas bija negatīvi attiecībā uz neitralizējošām antivielām (nAb) pret AAVRh74var un kuri saņēma vienu fidanakogēna elaparoveka intravenozas infūzijas devu 5×10^{11} vg/kg ķermeņa masas. Pēc infūzijas katrs pacients kopumā tiks novērots 6 gadus. Lai iegūtu sākotnējos datus par asiņošanu un infūziju, visi pacienti pabeidza vismaz 6 mēnešus ilgu ievadpētījumu, kura laikā pacienti saņēma profilaktisko terapiju standarta ārstēšanas ietvaros. Šie dati tika izmantoti kā kontrole, tos salīdzinot ar efektivitātes datiem pēc fidanakogēna elaparoveka infūzijas.

No pētījuma tika izslēgti pacienti ar aktīvu B hepatīta vai C hepatīta infekciju, ALAT/ASAT/ALP $> 2 \times \text{NAR}$, bilirubīnu $> 1,5 \times \text{NAR}$, nestabilu aknu vai žults ceļu slimību un nozīmīgu aknu fibrozi. Trīsdesmit trīs no 45 pacientiem (73,3%) bija baltās rases pārstāvji, 7 (15,6%) bija aziātu rases pārstāvji, 1 (2,2%) bija melnādainās rases pārstāvis vai afroamerikānis, bet 4 pacientiem (8,9%) rase nebija norādīta.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija asiņošanas biežums gadā (ABG) attiecībā uz kopējo asiņošanu (ārstētu un neārstētu) no 12. nedēļas līdz 15. mēnesim salīdzinājumā ar standarta IX faktora profilaktisku aizstājterapiju, veicot rādītāja salīdzināšanu pirms un pēc fidanakogēna elaparoveka infūzijas.

Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra ABG ārstētām asiņošanām, eksogēnā IX faktora infūziju ievadīšanas biežumu gadā (IBG) un IX faktora patēriņu gadā no 12. nedēļas līdz 15. mēnesim. Ar vektoru saistītā IX faktora aktivitātes līmenis norādīts līdz 36. mēnesim.

ABG un IX faktora patēriņš gadā

Ievadpētījumā pirms vektora infūzijas, saņemot profilaktisko terapiju standarta ārstēšanas ietvaros, $\text{ABG}_{\text{kopējais}}$ bija 4,50 (95% TI: 1,84; 7,16) un laika posmā no 12. nedēļas līdz 15. mēnesim pēc fidanakogēna elaparoveka infūzijas $\text{ABG}_{\text{kopējais}}$ bija 1,44 (95% TI: 0,57; 2,31). Fidanakogēna elaparoveka ievadīšana izraisīja statistiski nozīmīgu $\text{ABG}_{\text{kopējais}}$ samazināšanos (ārstēšanas atšķirība un 95% TI: -3,06 [-5,34; -0,78], divpusējā $p = 0,0084$), salīdzinot ar IX faktora profilaktisko terapiju.

Seši no 45 pacientiem (13,3%) atsāka IX faktora profilaktisko terapiju pēc fidanakogēna elaparoveka infūzijas (galvenie iemesli: 5 gadījumos zems FIX:C un 1 gadījumā bieža asiņošana), laiks līdz terapijas atsākšanai bija no 5,1 līdz 20,5 mēnešiem.

7. tabulā sniegts pārskats par fidanakogēna elaparoveka efektivitāti, izmantojot šādus rādītājus: $\text{ABG}_{\text{kopējais}}$, $\text{ABG}_{\text{ārstētie gadījumi}}$, $\text{ABG}_{\text{kopējais}}$ specifiskos gadījumos (spontāna, locītavu, mērķa locītavu asiņošana), IBG un IX faktora patēriņš gadā.

7. tabula. Pētījums C0371002: asiņošanas biežums gadā, IX faktora infūziju biežums gadā un IX faktora patēriņš gadā

	IX faktora profilaktiskā terapija (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
$\text{ABG}_{\text{kopējais}}^*$		
No modeļa izgūtais aprēķins (95% TI)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Ārstēšanas atšķirība (95% TI)		-3,06 (-5,34; -0,78)
p vērtība ārstēšanas atšķirībai		0,0084
Procentuālais samazinājums (95% TI)		68,0% (44,3%; 81,7%)
Pacientu skaits bez asiņošanas gadījumiem, n (%)	13 (28,9)	28 (62,2)

	IX faktora profilaktiskā terapija (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABG_{ārstētie} gadījumi		
No modeļa izgūtais aprēķins (95% TI)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Ārstēšanas atšķirība (95% TI)		-2,61 (-4,27; -0,96)
p vērtība ārstēšanas atšķirībai		0,0020
Procentuālais samazinājums (95% TI)		78,2% (51,6%; 90,1%)
Pacientu skaits bez asiņošanas gadījumiem, n (%)	16 (35,6)	33 (73,3)
ABG_{kopējais} – spontāna asiņošana		
No modeļa izgūtais aprēķins (95% TI)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
p vērtība ārstēšanas atšķirībai		0,0191
Procentuālais samazinājums (95% TI)		78,9% (56,0%; 89,9%)
Pacientu skaits bez asiņošanas gadījumiem, n (%)	18 (40,0)	35 (77,8)
ABG_{kopējais} – locītavu asiņošana		
No modeļa izgūtais aprēķins (95% TI)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
p vērtība ārstēšanas atšķirībai		0,0100
Procentuālais samazinājums (95% TI)		77,2% (57,4%; 87,8%)
Pacientu skaits bez asiņošanas gadījumiem, n (%)	20 (44,4)	31 (68,9)
ABG_{kopējais} – mērķa locītavu asiņošana		
No modeļa izgūtais aprēķins (95% TI)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
p vērtība ārstēšanas atšķirībai		0,0372
Procentuālais samazinājums (95% TI)		84,8% (68,8%; 92,6%)
Pacientu skaits bez asiņošanas gadījumiem, n (%)	37 (82,2)	39 (86,7)
IBG		
Vidējais (SN)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Mediāna (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Procentuālais samazinājums		92,3%
Pacientu skaits bez infūzijas ievadīšanas gadījumiem, n (%)	0	29 (64,4)
IX faktora patēriņš gadā (SV/kg)		
Vidējais (SN)	3168,56 (1635,545)	239,39 (539,617)
Mediāna (Q1, Q3)	2350,07 (2010,78; 4353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Procentuālais samazinājums		92,4%

* Asiņošanas gadījumi, kas notika pēc profilakses atsākšanas, tika iekļauti analīzē no 12. nedēļas līdz 15. mēnesim. Analīzes periods bija no 12. nedēļas līdz 15. mēnesim pēc BEQVEZ infūzijas ievadīšanas. Nevieni dalībnieki neizstājās no pētījuma līdz 15. mēnesim.

No modeļa izgūtie ABG aprēķini un divpusējā p vērtība ārstēšanas atšķirībai no atkārtotu mērījumu ģeneralizēta lineārā modeļa (GLM) ar negatīvu binomiālo sadalījumu un identitātes sasaistes funkciju.

ABG procentuālais samazinājums no atkārtotu mērījumu GLM ar negatīvu binomiālo sadalījumu un logaritmiskās sasaistes funkciju.

ABG_{kopējais} = asiņošanas biežums gadā, ietverot visus asiņošanu veidus (ārstēta un neārstēta ar IX faktoru, izslēdzot asiņošanu procedūras laikā).

ABG_{ārstētie} gadījumi = ārstēto asiņošanas gadījumu biežums gadā (ārstēta ar IX faktoru, izslēdzot asiņošanu procedūras laikā).
TI = ticamības intervāls.

IBG = infūziju ievadīšanas biežums gadā (jebkura iemesla dēļ, tostarp infūzijas ievadīšana perioperatīvajā periodā).

IX faktora aktivitāte

Sākot ar 12. nedēļu, IX faktora līmenis saglabājās nemainīgs. IX faktora aktivitātes līmeņa izmaiņas laikā atkarībā no testa veida parādītas 8. tabulā.

8. tabula. Pētījums C0371002: IX faktora aktivitātes līmeņa izmaiņas laikā atkarībā no testa veida

				Izmaiņas no sākuma stāvokļa ^S		
Vizīte	n	Vidējais (SN)	Mediāna (min., maks.)	MK vidējā vērtība (SK) [^]	95% TI [^]	Vienpusējā p vērtība [^]
Vienpakāpes tests (SynthASil reaģents)*						
12. nedēļa	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39 ; 31,87)	< 0,0001
6. mēnesis	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00 ; 31,51)	< 0,0001
15. mēnesis	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44 ; 29,95)	< 0,0001
24. mēnesis	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38 ; 29,93)	< 0,0001
36. mēnesis	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54 ; 31,40)	< 0,0001
Vienpakāpes tests (Actin-FSL reaģents)						
12. nedēļa	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
6. mēnesis	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
15. mēnesis	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
24. mēnesis	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24 ; 17,37)	< 0,0001
36. mēnesis	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86 ; 20,90)	< 0,0001
Hromogēnais tests						
12. nedēļa	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
6. mēnesis	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
15. mēnesis	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52 ; 16,69)	< 0,0001
24. mēnesis	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
36. mēnesis	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Paraugi, kas ievākti 7 dienu laikā (14 dienu laikā, ja tika izmantots produkts ar pagarinātu eliminācijas pusperiodu) pēc eksogēnās FIX aizstājterapijas, netika iekļauti pētījumā.

Ja dalībnieks atsauc piekrišanu, priekšlaicīgi izstājās no pētījuma vai atsāka FIX profilaktisko terapiju, tad vizīšu laikā veiktā novērtēšana pēc piekrišanas atsaukšanas/izstāšanās/profilaktiskās terapijas atsākšanas tika iekļauta aprēķinos kā 1,9%, pamatojoties uz dalībnieka slimības smaguma pakāpi sākuma stāvoklī (0,9% – smaga slimība un 1,9% – vidēji smaga slimība).

* Silīciju saturošs vienpakāpes tests

§ Sākuma stāvokļa FIX:C tika aprēķināts, pamatojoties uz ziņoto slimības smaguma pakāpi sākuma stāvoklī. Ja dalībniekam tika noteikta smaga slimība (FIX:C < 1%), piešķirtā sākuma stāvokļa FIX:C vērtība bija 0,9%. Ja dalībniekam tika noteikta vidēji smaga slimība (FIX:C no 1 līdz ≤ 2%), piešķirtā sākuma stāvokļa FIX:C vērtība bija 1,9%.

^ Mazāko kvadrātu (MK) vidējā vērtība, standartklūda (SK), 95% TI un vienpusējā p vērtība tika iegūti no atkārtotu mērījumu lineārā jaukto efektu modeļa (repeated measures linear mixed effect model – MMRM) ar dalībnieku kā nejaušo efektu un vizīti pētījuma laikā kā fiksēto efektu. Modelī tika iekļautas vizītes pētījuma laikā, ja $n \geq 10$.

Pētījuma C0371002 laikā dalībnieku sasniegtās specifiskās IX faktora aktivitātes līmeņa sliekšņa vērtības atkarībā no testa veida parādītas 9. tabulā.

15. mēnesī 85% pacientu (33 no 39 pacientiem) bija vidējā diapazonā vai virs tā (FIX aktivitāte $\geq 5\%$), pamatojoties uz vienpakāpes SynthASil testa rezultātiem, bet 67% un 71% pacientu, pamatojoties attiecīgi uz vienpakāpes Actin-FSL un hromogēnā testa rezultātiem. 24. mēnesī 82% pacientu (32 no 39 pacientiem) bija vidējā diapazonā vai virs tā (FIX aktivitāte $\geq 5\%$), pamatojoties uz vienpakāpes SynthASil testa rezultātiem, un 71% un 69% pacientu, pamatojoties attiecīgi uz vienpakāpes Actin-FSL un hromogēnā testa rezultātiem.

9. tabula Pētījuma C0371002 laikā dalībnieku sasniegtās IX faktora aktivitātes kategorijas

		BEQVEZ (N = 45)		
Vizīte	FIX:C kategorija	Vienpakāpes tests (SynthASil tests)* n (%)	Vienpakāpes tests (Actin FSL tests) n (%)	Hromogēnais tests n (%)
12. nedēļa	Kopā	44	44	44
	0 – < 5%	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5 – < 15%	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15 – < 40%	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40 – < 150%	10 (22,7)	0	0
	$\geq 150\%$	0	0	0
6. mēnesis	Kopā	39	41	40
	0 – < 5%	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	5 – < 15%	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	15 – < 40%	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	40 – < 150%	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	$\geq 150\%$	0	0	0
15. mēnesis	Kopā	39	39	38
	0 – < 5%	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	5 – < 15%	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	15 – < 40%	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	40 – < 150%	9 (23,1)	2 (5,1)	3 (7,9)
	$\geq 150\%$	0	0	0
24. mēnesis	Kopā	39	38	39
	0 – < 5%	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5 – < 15%	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15 – < 40%	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40 – < 150%	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	$\geq 150\%$	0	0	0

		BEQVEZ (N = 45)		
Vizīte	FIX:C kategorija	Vienpakāpes tests (SynthASil tests)* n (%)	Vienpakāpes tests (Actin FSL tests) n (%)	Hromogēnais tests n (%)
36. mēnesis	Kopā	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

Paraugi, kas ievākti 7 dienu laikā (14 dienu laikā, ja tika izmantots produkts ar pagarinātu eliminācijas pusperiodu) pēc eksogēnās FIX aizstājterapijas, netika iekļauti pētījumā.

Ja dalībnieks atsauc piekrišanu, priekšlaicīgi izstājas no pētījuma vai atsāka FIX profilaktisko terapiju, tad vizīšu laikā veiktā novērtēšana pēc piekrišanas atsaukšanas/izstāšanās/profilaktiskās terapijas atsākšanas tika iekļauta aprēķinos kā 1,9%, pamatojoties uz dalībnieka slimības smaguma pakāpi sākuma stāvoklī (0,9% – smaga slimība un 1,9% – vidēji smaga slimība).

* Silīciju saturošs vienpakāpes tests.

Ilgtermiņa iedarbība

Pētījumā C0371002 iedarbība bija noturīga laika periodā no 2. līdz 4. gadam pēc fidanalogēna elaparvoveka infūzijas (10. tabula).

10. tabula. Kopsavilkums par rādītāju izmaiņām laikā (ABG_{kopējais}, IBG un IX faktora patēriņš)*

	2. gads (no 15. līdz 24. mēnesim) (N = 44)	3. gads (no 24. līdz 36. mēnesim) (N = 40)	4. gads (no 36. līdz 48. mēnesim) (N = 15)	Kopējais novērošanas periodā [#] (N = 45)
ABG_{kopējais}				
Pacientu skaits bez asiņošanas gadījumiem, n (%)	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Vidējais (SN)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Mediāna (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)
IBG				
Pacientu skaits bez infūzijas ievadīšanas gadījumiem, n (%)	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Vidējais (SN)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Mediāna (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)
IX faktora patēriņš gadā (SV/kg)				
Vidējais (SN)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Mediāna (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)
Dalībnieku skaits, kuri atsāka FIX profilaktisko terapiju (n)	1	0	0	6 ^s

* Pacientiem pēc fidanalogēna elaparvoveka infūzijas bija atšķirīgs novērošanas ilgums, un asiņošanas un infūzijas ievadīšanas rādītāji tika novērtēti katru gadu katrā laika periodā.

[#] No 12. nedēļas līdz 2023. gada 30. augustam.

^s Pieci (5) dalībnieki atsāka FIX profilaktisko terapiju laika posmā no 5. līdz 15. mēnesim.

Ja pacientam tika atsākta FIX profilaktiskā terapija, laika periods pēc profilaktiskās terapijas uzsākšanas tika izslēgts no ABG mērķa kritērija aprēķiniem, bet joprojām tika iekļauts IBG aprēķinos.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus BEQVEZ vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās iedzimta IX faktora deficīta ārstēšanai (B hemofilija). Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Fidanakogēna elaparoveka vektora DNS koncentrācija tika mērīta asinīs un dažādās izdalīšanās matricās, izmantojot kvantitatīvās polimerāzes ķēdes reakcijas (*quantitative polymerase chain reaction* – qPCR) metodi. Šī metode ir jutīga un specifiska attiecībā uz fidanakogēna elaparoveka vektora DNS, taču ar to iespējams noteikt arī sašķeltus DNS fragmentus.

Klīniskā farmakokinētika un izdalīšanās

Klīniskajos pētījumos (C0371005/C0371003 un C0371002) 60 pacientiem vairākos laika punktos tika novērtēta vektora izdalīšanās pēc fidanakogēna elaparoveka infūzijas. Vektora DNS izdalīšanās tika konstatēta perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ), siekalās, urīnā, spermā un serumā/plazmā. Kopumā maksimālo vektora DNS koncentrāciju novēroja pirmajās divās nedēļās pēc infūzijas. Augstākā vektora DNS koncentrācija tika konstatēta serumā/plazmā, salīdzinot ar citām šķidrām matricām (siekalas, urīns, sperma). Vidējā maksimālā vektora DNS koncentrācija plazmā bija $2,008 \times 10^9$ vg/ml (mērījumi veikti tikai pētījumā C0371002). Vidējā maksimālā vektora DNS koncentrācija jebkurā izvadīšanas matricā bija $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Iegūstot secīgi 3 negatīvus rezultātus (t. i., zem kvantitatīvās noteikšanas robežas; BQL), tika uzskatīts, ka notikusi pilnīga vektora DNS izvadīšana. Vidēji 1–4 mēnešu laikā pēc infūzijas vektora DNS tika pilnībā izvadīts no seruma, plazmas, siekalām un spermas, bet izvadīšana no PAMŠ šķidrums notika vislēnāk, jo pilnīga izvadīšana notika vidēji pēc 12 mēnešiem. Maksimālā vektora DNS koncentrācija urīnā bija ļoti zema, salīdzinot ar koncentrāciju plazmā, un tā samazinājās, sasniedzot pilnīgu izvadīšanu vidēji 4 nedēļu laikā pēc infūzijas. Citos pētījumos novērotais maksimālais laiks līdz vektora DNS pilnīgai izvadīšanai no siekalām, urīna un spermas bija attiecīgi 105 dienas, 87 dienas un 154 dienas.

Lai detalizētāk raksturotu izdalīšanās matricu, pētījuma C0371002 ietvaros siekalu, spermas un urīna paraugi no 17 pacientu apakšgrupas tika analizēti, veicot apstrādi ar nukleāzi (MNāzi) pirms DNS izdalīšanas. Apstrādājot ar nukleāzi, tiek sašķelts brīvi peldošais vektora DNS, un to nav iespējams kvantitatīvi noteikt. Tādējādi iespējams nodrošināt, ka materiāls, kas tiek izmantots kvantificēšanai pēc sašķelšanas, satur tikai iekapsulēto vīrusa DNS. Pēc apstrādes ar nukleāzi un sekojošas DNS izdalīšanas fidanakogēna elaparoveka daudzums tika mērīts, izmantojot qPCR. Līdz 2. nedēļai vidējā koncentrācija siekalu paraugos, kuri tika apstrādāti ar MNāzi, un paraugos, kuri netika apstrādāti ar MNāzi, bija līdzīga, savukārt līdz 9. nedēļai koncentrācija visiem pacientiem sasniedza BQL. Līdz 3. nedēļai vidējā koncentrācija spermā bija aptuveni par 33% zemāka paraugos, kuri tika apstrādāti ar MNāzi, bet līdz 11. nedēļai koncentrācija visiem pacientiem sasniedza BQL. Līdz 72. stundām pēc infūzijas vidējā koncentrācija urīnā bija aptuveni par 30% zemāka paraugos, kuri tika apstrādāti ar MNāzi, bet līdz 2. nedēļai koncentrācija visiem pacientiem sasniedza BQL.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

90 dienu vienreizējas intravenozas devas vispārējās toksicitātes pētījumā ar *cynomolgus* pērtiķiem (garastes makakiem), ievadot zāles devā līdz 5×10^{12} vg/kg (10 reižu pārsniedzot ieteicamo devu cilvēkiem), netika novērotas nevēlamas reakcijas. Pērtiķu bioizkliedes pētījumā 30 un 92 dienas pēc ārstēšanas tika ievākti 22 audu paraugi. Augstākā vektora DNS koncentrācija tika konstatēta aknās, un tā bija aptuveni 20 reižu augstāka nekā liesā (orgānā ar otru augstāko genomiskās DNS koncentrāciju). Bioizkliede sēkliniekos bija niecīga.

Genotoksicitāte

Divus gadus ilgā vektora integrācijas pētījumā ar *cynomolgus* pērtiķiem, ievadot zāles devā 5×10^{12} vg/kg (10 reižu pārsniedzot ieteicamo devu cilvēkiem), netika gūti pierādījumi tam, ka vektora DNS integrācija saimniekšūnas DNS izraisītu aknu darbības izmaiņas vai hepatocelulāru hiperplāziju un karcinomu 2 gadu laikā. Integrācijas profils tika uzskatīts par labdabīgu, jo integrācijas parasti bija nejaušas un ar zemu izplatības biežumu, kas bija zemāks par publicētajiem spontāno mutāciju ātruma aprēķiniem aknās, un netika novērota nozīmīga klonālā ekspansija. Neklīniskie dati par drošumu, kas iegūti pēc 2 gadu perioda beigām, nav pieejami.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Rezultāti no integrācijas vietas analīzes, kas tika veikta *cynomolgus* pērtiķiem un suņiem ar B hemofīliju, liecināja par labdabīgu profilu, un netika gūti pierādījumi par klonālo ekspansiju. Netika gūti pierādījumi par hepatocelulāru hiperplāziju pērtiķiem, kuriem 92 dienas vai 2 gadus pēc ārstēšanas tika veikta autopsija, kā arī pelēm 1 gadu ilgā pētījumā.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

Ar fidanakogēna elaparovveku netika veikti īpaši reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi, tajā skaitā embriofetālās attīstības un fertilitātes novērtējumi, jo lielāko daļu no pacientu populācijas, kura tiks ārstēta, veido vīrieši. Pārneses iespējamība ar dzimumšūnām tika novērtēta trušu tēviņiem; 5 mēnešus pēc zāļu lietošanas vektora DNS vairs netika konstatēts spermā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (E339)
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (E339)
Nātrija hlorīds
Poloksamērs 188
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti sasaldēti flakoni

3 gadi

Neatvērti atkausēti flakoni

Iekšējā kastītē esošais sasaldētais flakons istabas temperatūrā (līdz 30 °C temperatūrā) atkūst 1 stundas laikā. Kopējais laiks istabas temperatūrā no brīža, kad flakoni tiek izņemti no saldētavas, līdz devas pagatavošanas sākumam nedrīkst pārsniegt 3 stundas.

Pēc atkausēšanas zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt, un tās var uzglabāt iekšējā kartona kastītē ledusskapī no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā līdz 24 stundām.

Atšķaidītais šķīdums infūzijai

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu, kas satur 0,25% cilvēka seruma albumīnu (CSA), ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pierādīta līdz 24 stundām no 2 °C līdz 30 °C temperatūrā. Fidanakogēna elaparovveka devas ievadīšana pacientam jāpabeidz 24 stundu laikā pēc devas pagatavošanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā no –90 °C līdz –60 °C un transportēt temperatūrā no –100 °C līdz –60 °C. Oriģinālos iepakojumus, kas izņemti no saldētavas (–90 °C līdz –60 °C), var glabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C temperatūrā) līdz 5 minūtēm, lai pārvietotu zāles starp vietām ar īpaši zemu temperatūru.

Uzglabāt vertikālā pozīcijā oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

BEQVEZ tiek piegādāts 2 ml cikliskā olefīna kopolimēra flakonā ar elastomēra aizbāzni un piegulošu plastmasas vāciņu. Katrā flakonā ir pietiekams tilpums, lai varētu izvilkt 1 ml šķīduma.

Kopējais flakonu skaits katrā galaprodukta iepakojumā atbilst individuālam pacientam nepieciešamajai devai, ņemot vērā ķermeņa masu un faktisko koncentrāciju, un tas ir norādīts uz iepakojuma un LIS. Galaprodukta iepakojums sastāvēs no flakoniem, kas ir ievietoti iekšējās kastītēs, kuras ir iepakotas ārējā kastītē (individuālam pacientam paredzēts iepakojums).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Piesardzības pasākumi pirms zāļu ievadīšanas vai rīkošanās ar tām

BEQVEZ iestādē jātransportē slēgtos, izturīgos un hermētiskos konteineros.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Ar BEQVEZ jārīkojas sterilos apstākļos, izmantojot aseptikas metodi.

Pagatavojot un ievadot BEQVEZ, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi (tajā skaitā cimdi, aizsargbrilles, aizsargapģērbs un uzroči).

Atkausēšana

- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no tiešiem saules stariem un ultravioletās gaismas iedarbības.
- Uzglabāt BEQVEZ vertikālā pozīcijā oriģinālā iepakojumā.

- Izņemt iekšējo kastīti no ārējās kastītes.
- BEQVEZ flakoni jāatkausē, turot tos iekšējā kastītē vertikālā pozīcijā 1 stundu istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 30 °C temperatūrā).
- Flakonus drīkst viegli grozīt, bet nedrīkst kratīt vai apgriezt otrādi.
- Kopējais laiks istabas temperatūrā no brīža, kad flakoni tiek izņemti no saldētavas, līdz devas pagatavošanas sākumam nedrīkst pārsniegt 3 stundas.
- Pirms lietošanas vizuāli pārbaudīt, vai flakonos nav daļiņu un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Pārliecināties, vai šķīdumā nav vizuāli redzamu ledus kristālu. Neizmantojot flakonus, ja tajos ir vizuāli redzamas daļiņas. Pēc atkausēšanas flakonā esošajam šķīdumam jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz viegli brūnam.
- Flakonus nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

Pagatavošana pirms ievadīšanas

Šīs zāles tiek pagatavotas ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā, atšķaidot ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, kas satur 0,25% cilvēka seruma albumīna (CSA).

Atšķaidītāja šķīduma pagatavošana (nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām ar 0,25% CSA)

- CSA, ko izmanto šo zāļu pagatavošanai, ir jābūt komerciāli pieejamam. Ieteicams izmantot 20% masa/tilpums vai 25% masa/tilpums CSA šķīdumu.
- Aprēķināt nepieciešamo CSA tilpumu, lai galīgā CSA koncentrācija 200 ml galīgajā infūzijas šķīdumā būtu 0,25% tilpums/masa.
- Aprēķināt zāļu tilpumu, kas nepieciešams konkrētā pacienta ārstēšanai.
 - Informāciju par vektora genomu koncentrāciju katrā flakonā un zāļu devas aprēķina soļus skatīt pievienotajā LIS.
 - Piezīme. LIS norādītā vektora genomu koncentrācija atbilst faktiskajai koncentrācijai katrā flakonā, un tā jāizmanto devas pagatavošanai nepieciešamajiem aprēķiniem.
- Aprēķināt nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) injekciju šķīduma tilpumu, kas nepieciešams, lai iegūtu galīgo infūzijas tilpumu 200 ml, ja to sajauc kopā ar zālēm un CSA.
- Sajaukt aprēķināto CSA un nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) injekciju šķīduma tilpumu atbilstošā intravenozās infūzijas tvertnē.
- Viegli samaisīt atšķaidītāja šķīdumu. Nekratīt. Pirms BEQVEZ pievienošanas inkubēt atšķaidītāja šķīdumu infūzijas tvertnē istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 30 °C temperatūrā) vismaz 10 minūtes.

Infūziju šķīduma pagatavošana

- Pirms izmantošanas vizuāli pārbaudīt, vai atkausētās zāles nesatur daļiņas. Neizmantojot flakonus, ja tajos ir vizuāli redzamas daļiņas.
- Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

- Izvilkt aprēķināto BEQVEZ tilpumu no flakoniem, izmantojot aseptikas metodi un sterilus piederumus.
- Samaisīt izvilktu BEQVEZ tilpumu un atšķaidītāja šķīdumu (0,9% nātrija hlorīds ar 0,25% CSA), kopējam infūzijas tilpumam jābūt 200 ml.
- Uzmanīgi samaisīt infūzijas šķīdumu. Nekratīt.
- Pirms ievadīšanas pacientam infūzijas šķīdumam jāļauj līdzsvaroties, līdz tas sasniedz apkārtējās vides temperatūru.

Infūziju šķīduma ievadīšana

- Intravenozai lietošanai.
- Zāles nedrīkst ievadīt ātras intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.
- Ievadīšanai var izmantot integrētu (līnijas) 0,2 µm intravenozo filtru.
- Infūziju šķīdums pacientam jāievada aptuveni 60 minūšu laikā.
- Ja ievadīšanas laikā rodas reakcija uz infūziju, jāsamazina infūzijas ātrums vai tā jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

Jāizvairās no nejaušas BEQVEZ iedarbības. Ja notikusi nejauša saskare ar ādu, rūpīgi nomazgājiet skarto apvidu ar ziepēm un ūdeni, ievērojot vietējās prasības. Ja notikusi nejauša saskare ar acīm, skalojiet skarto apvidu ar ūdeni vismaz 15 minūtes.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Neizlietotās zāles un izlietotie materiāli, kas bijuši saskarē ar BEQVEZ (piemēram, flakoni, visi injekcijai izmantotie materiāli, tajā skaitā adatas un neizmantotās zāles), jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar farmaceitiskajiem atkritumiem.

Viss izšķīstītais BEQVEZ šķīdums jāuzslauka ar absorbējošu marles spilventiņu, un noplūdes vieta jādezinficē, vispirms izmantojot balinātāja šķīdumu un pēc tam – spirta salvetes. Visi tīrīšanas materiāli jāievieto divos maisos un jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar farmaceitiskajiem atkritumiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1838/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2024. gada 24. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms BEQVEZ laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tajā skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidu un jebkuru citu programmas aspektu.

Izglītojošās programmas mērķis ir sniegt informāciju par drošu BEQVEZ lietošanu un informēt par svarīgiem riskiem, kas saistīti ar BEQVEZ.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā BEQVEZ nonāk tirdzniecībā, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētajiem, kuri, kā paredzams, parakstīs, lietos vai uzraudzīs BEQVEZ lietošanu, ir pieejams/nodrošināts tālāk minētais izglītojošo materiālu komplekts. Tālāk norādītie dokumenti tiks tulkoti vietējā valodā, lai nodrošinātu, ka ārsti un pacienti izprot ieteiktos riska mazināšanas pasākumus:

- Izglītojošais materiāls ārstam
- Informācijas komplekts pacientam

Izglītojošajā materiālā ārstam ietilpst tālāk norādītie materiāli.

- Zāļu apraksts
- Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem
- Rokasgrāmata pacientam
- Pacienta kartīte

Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem

- Pacientus ārstēšanai ar BEQVEZ jāizvēlas, ņemot vērā validēta testa rezultātu, kas apstiprina, ka pacientiem nav neitralizējošo antivielu pret AAVRh74var, un aknu veselības stāvokli, pamatojoties uz laboratorisko un attēldiagnostikas izmeklējumu rezultātiem.
- Jāinformē par svarīgiem identificētiem hepatotoksicitātes riskiem un svarīgiem potenciāliem IX faktora inhibitoru veidošanās riskiem, trombemboliskiem notikumiem, ļaundabīgu audzēju risku saistībā ar vektora integrāciju organisma šūnu DNS, pārnesei uz trešajām personām (horizontālā transmisija), pārnesei ar dzimumšūnām un iztrūkstošo informāciju par ilgtermiņa drošumu un jāsniedz plašāka informācija par to, kā šos riskus iespējams mazināt.
- Pirms lēmuma pieņemšanas par ārstēšanu, apspriežot BEQVEZ lietošanas iespējas, veselības aprūpes speciālistam ar pacientu jāpārrunā ar BEQVEZ lietošanu saistītie riski, ieguvumi un neskaidrības, tajā skaitā tālāk norādītais.
 - Nav noteikti prognozējošie faktori, kas varētu norādīt uz atbildes reakcijas neesamību vai zemu atbildes reakciju. Pacienti, kuriem nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu, joprojām ir pakļauti ilgtermiņa riskiem.
 - Nevar prognozēt ārstēšanas iedarbību ilgtermiņā.
 - Pacientiem bez atbildes reakcijas vai pacientiem, kuriem atbildes reakcija zudusi, nav paredzēts atkārtoti ievadīt zāles.
 - Jāatgādina pacientiem par to, cik svarīgi ir reģistrēties reģistrā, lai veiktu ilgtermiņa ietekmes uzraudzību.

- Lietojot BEQVEZ, dažos gadījumos var būt papildus jāievada kortikosteroīdi, lai novērstu aknu bojājumu, ko šīs zāles var izraisīt. Lai samazinātu hepatotoksicitātes un samazināta BEQVEZ terapeitiskā efekta risku, ir nepieciešams atbilstoši novērot pacientus un rūpīgi izvērtēt citu zāļu, augu izcelsmes piedevu un/vai alkohola lietošanu.
- Pēc BEQVEZ ievadīšanas pacientiem regulāri jāveic tests IX inhibitoru noteikšanai.
- Veselības aprūpes speciālistam ir jāiedod pacientam rokasgrāmata pacientam un pacienta kartīte.

Informācijas komplektā pacientam ietilpst tālāk norādītie materiāli.

- Lietošanas instrukcija
- Rokasgrāmata pacientam
- Pacienta kartīte

Rokasgrāmata pacientam

- Svarīgi pilnībā izprast ārstēšanas ar BEQVEZ ieguvumus un riskus, kas ir zināms un kas vēl nav zināms par ilgtermiņa ietekmi attiecībā uz drošumu un efektivitāti.
- Tādēļ pirms lēmuma pieņemšanas par terapijas uzsākšanu ārsts pārrunās ar pacientu tālāk norādītos punktus.
 - Lietojot BEQVEZ, dažos gadījumos būs nepieciešama papildu ārstēšana ar kortikosteroīdiem, lai novērstu aknu bojājumu, ko šīs zāles var izraisīt, un ārsts nodrošinās, lai pacientiem regulāri tiktu veiktas asins analīzes, lai pārbaudītu atbildes reakciju uz BEQVEZ un novērtētu aknu veselību. Pacientam jāinformē veselības aprūpes speciālists, ja viņš(-a) šobrīd lieto kortikosteroīdus vai citus imūnsupresantus. Ja pacients nevar lietot kortikosteroīdus, ārsts var ieteikt citas zāles aknu darbības traucējumu ārstēšanai.
 - Ne visiem pacientiem var būt ieguvums no ārstēšanas ar BEQVEZ, un tā iemesli vēl nav noteikti. Pacienti, kuriem nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu, joprojām ir pakļauti ar BEQVEZ saistītajiem ilgtermiņa riskiem.
 - Pacientam sīkāk jāizstāsta par to, kā atpazīt un samazināt svarīgus potenciālos riskus, kas saistīti ar IX faktora inhibitoru veidošanos, trombemboliskiem notikumiem, ļaundabīgiem audzējiem (saistībā ar vektora integrāciju ķermeņa šūnu DNS), pārnesei uz trešajām personām (horizontālā transmisija) un pārnesei ar dzimumšūnām, veicot regulāru kontroli saskaņā ar ārsta ieteikumiem.
 - Pacientam nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja rodas simptomi, kas liecina par trombembolisku notikumu.
 - Pacientiem vīriešiem vai viņu partnerēm vienu gadu pēc BEQVEZ ievadīšanas jāizmanto barjeras kontracepcijas līdzekļi.
 - BEQVEZ satur vīrusa vektora komponentu, un tas var būt saistīts ar paaugstinātu ļaundabīgu audzēju risku. Pacientiem ar jau esošiem hepatocelulārās karcinomas riska faktoriem nepieciešams regulāri izmeklēt aknas vismaz 5 gadus pēc ārstēšanas ar BEQVEZ.
 - Pacienti nedrīkst ziedot asinis, spermu, orgānus, audus vai šūnas transplantācijai.

- Pacientam vienmēr jānēsā līdz pacienta kartīte, un tā ir jāuzrāda ārstam vai medmāsai katru reizi, kad pacients dodas uz medicīnisku vizīti.
- Reģistrācija pacientu reģistrā ir svarīga, lai īstenotu 15 gadu ilgtermiņa novērošanu.

Pacienta kartīte

- Šī kartīte informē veselības aprūpes speciālistus par to, ka pacients ir saņēmis BEQVEZ B hemofilijas ārstēšanai.
- Dodoties uz vizīti, pacientam ir jāuzrāda pacienta kartīte ārstam vai medmāsai.
- Pacientam jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja rodas simptomi, kas liecina par trombembolisku notikumu.
- Pacientam regulāri jāveic asins analīzes un izmeklējumi, kā to noteicis ārsts.
- Kartītē jābūt brīdinājumam veselības aprūpes speciālistam, ka pacients, iespējams, saņem ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, lai mazinātu ar BEQVEZ saistīto hepatotoksicitātes risku.
- Pacients nedrīkst ziedot asinis, spermu, orgānus, audus un sūnas transplantācijai.
- Vīriešiem 6 mēnešus pēc BEQVEZ saņemšanas kā kontracepcijas līdzeklis jālieto barjermetode.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai turpmāk raksturotu BEQVEZ ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar smagu un vidēji smagu B hemofiliju (iedzimtu IX faktora deficītu) bez IX faktora inhibitoriem anamnēzē un bez konstatējamām antivielām pret AAV Rh74 serotipa variantu, RAĪ jāveic pētījums ar pacientu reģistra datiem (C0371007) un jāiesniedz tā galīgie rezultāti atbilstoši saskaņotajam protokolam.	2045. gada 31. decembris
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai turpmāk raksturotu BEQVEZ ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar smagu un vidēji smagu B hemofiliju, RAĪ jāiesniedz galīgie rezultāti par pētījumu C0371017, kurā iekļautie pacienti ārstēti ar BEQVEZ visos RAĪ sponsorētajos klīniskajos pētījumos.	2040. gada 31. marts

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu BEQVEZ efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar smagu un vidēji smagu B hemofīliju (iedzimtu IX faktora deficītu) bez IX faktora inhibitoriem anamnēzē un bez konstatējamām antivielām pret AAV Rh74 serotipa variantu, RAĪ jāiesniedz starpposma rezultāti par galveno pētījumu C0371002 (par 6 gadu periodu), kurā 45 pētījuma dalībnieki saņēma devu, kas aprēķināta, ņemot vērā faktisko partijas koncentrāciju, un dati vismaz par 34 mēnešu periodu par pacientiem, kuri saņēma devu, pamatojoties uz nominālo koncentrāciju.	2028. gada 31. decembris
Lai apstiprinātu BEQVEZ efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar smagu un vidēji smagu B hemofīliju (iedzimtu IX faktora deficītu) bez IX faktora inhibitoriem anamnēzē un bez konstatējamām antivielām pret AAV Rh74 serotipa variantu, RAĪ jāiesniedz galīgie rezultāti par ilgtermiņa novērošanas pētījumu C0371003 (par 5 gadu periodu), kurā 14 pētījuma dalībnieki saņēma devu 5×10^{11} vektora genomu uz kg (vg/kg) ķermeņa masas.	2025. gada 31. janvāris

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektora genomi/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
fidanacogene elaparvovec

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur $0,79-1,21 \times 10^{13}$ fidanakogēna elaparvoveka vektora genomu 1 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrātu (E339), nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrātu (E339), nātrija hlorīdu, poloksamēru 188 un ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Lai aprēķinātu pacienta devu, skatīt faktisko koncentrāciju un Zāļu sērijas informācijas lapu.

Faktiskā koncentrācija vg/ml

Flakonu skaits flakoni. Katrs flakons satur 1 ml ievadāmā šķīduma.

Individuālam pacientam paredzēts iepakojums, kas satur pacientam paredzētajai devai nepieciešamo flakonu skaitu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā no –90 °C līdz –60 °C un transportēt temperatūrā no –100 °C līdz –60 °C.

Uzglabāt vertikālā pozīcijā oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atkausēšanas nedrīkst atkārtoti sasaldēt. Papildinformāciju par uzglabāšanu skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar farmaceitiskajiem atkritumiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1838/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18.	UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA
-----	--

PC
SN
NN

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektora genomi/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
fidanacogene elaparvovec

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 0,79–1,21 × 10¹³ fidanakogēna elaparvoveka vektora genomu 1 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrātu (E339), nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrātu (E339), nātrija hlorīdu, poloksamēru 188 un ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Lai aprēķinātu pacienta devu, skatīt faktisko koncentrāciju un Zāļu sērijas informācijas lapu.

Faktiskā koncentrācija vg/ml

Flakonu skaits flakoni. Katrs flakons satur 1 ml ievadāmā šķīduma.

Individuālam pacientam paredzēts iepakojums, kas satur pacientam paredzētajai devai nepieciešamo flakonu skaitu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā no –90 °C līdz –60 °C un transportēt temperatūrā no –100 °C līdz –60 °C.

Uzglabāt vertikālā pozīcijā oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atkausēšanas nedrīkst atkārtoti sasaldēt. Papildinformāciju par uzglabāšanu skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar farmaceitiskajiem atkritumiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1838/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE (KONCENTRĀTS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektora genomi/ml sterils koncentrāts
fidanacogene elaparovvec
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA ZĀĻU SĒRIJAS INFORMĀCIJAS LAPĀ (*LOT INFORMATION SHEET - LIS*), KAS IEKĻAUTA KATRĀ SŪTĪJUMĀ VIENAM PACIENTAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektora genomi/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
fidanacogene elaparovvec

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 0,79–1,21 × 10¹³ fidanacogēna elaparovveka vektora genomu 1 ml šķīduma.

Lai aprēķinātu pacienta devu, jāizmanto tālāk norādītā faktiskā koncentrācija.

3. SATURS PĒC SVARA, TILPUMA VAI VIENĪBU DAUDZUMA UN ZĀĻU DEVA

PACIENTA DEVAS APRĒĶINS

Katrs flakons satur 1 ml ievadāmā šķīduma.

Ieteicamā BEQVEZ deva ir viena deva ar 5 × 10¹¹ vektora genomu uz kg (vg/kg) ķermeņa masas, kas tiek ievadīta intravenozas infūzijas veidā pēc atšķaidīšanas.

Pacienta svars (kg): _____ Auguma garums (m): _____ ĶMI (kg/m²): _____

Lai noteiktu pacienta devu, jāveic tālāk norādītie aprēķini.

1. Pacienta devas aprēķinam izmantojamās ķermeņa masas noteikšana

BEQVEZ deva tiek noteikta, ņemot vērā pacienta ķermeņa masas indeksu (ĶMI) kg/m².

Devas aprēķinam izmantojamās ķermeņa masas korekcija, ņemot vērā ĶMI

Pacienta ĶMI	Devas aprēķinam izmantojamās ķermeņa masas korekcija
≤ 30 kg/m ²	Devas aprēķinam izmantojamā ķermeņa masa = faktiskā ķermeņa masa
> 30 kg/m ²	Nosaka, izmantojot šādu aprēķinu: Devas aprēķinam izmantojamā ķermeņa masa (kg) = 30 kg/m ² × [auguma garums (m)] ²

Piezīme:

- Starpposma aprēķina rezultātu, kas ietver auguma garumu (m²), NEDRĪKST noapaļot.
- Devas aprēķinam izmantojamā ķermeņa masa jānoapaļo līdz 1 decimāldaļai.

2. Pacienta devas tilpuma aprēķināšana mililitros (ml)

Pacienta devas aprēķinam izmantojamā ķermeņa masa kg × deva uz kilogramu (5 × 10¹¹ vg/kg) = ievadāmā deva vg

_____ kg × 5 × 10¹¹ vg/kg = _____ vg

Ievadāmā deva $\text{vg} \div \text{faktiskā koncentrācija (vg/ml)} = \text{pacienta devas tilpums mililitros}$

_____ $\text{vg} \div$ _____ $(\text{vg/ml}) =$ _____ ml

4. IEVADĪŠANAS METODE UN VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

5. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Saglabājiet šo dokumentu, lai tas būtu pieejams, gatavojoties BEQVEZ ievadīšanai.

6. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

7. DERĪGUMA TERMIŅŠ UN CITA PAKETEI SPECIFISKA INFORMĀCIJA

INFORMĀCIJA PAR PIEGĀDĀTO SĒRIJU

Saražota un šajā sūtījumā iekļauta šāda sērija:

Sērijas numurs

Flakonu skaits

Faktiskā koncentrācija (vektora genomi/ml)

Derīguma termiņš

8. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar farmaceitiskajiem atkritumiem.

9. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

10. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1838/001

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10¹³ vektora genomi/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *fidanacogene elaparvovec*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Ārsts Jums izsniegs pacienta kartīti. Rūpīgi izlasiet to un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir **BEQVEZ** un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms **BEQVEZ** lietošanas
3. Kā lietot **BEQVEZ**
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt **BEQVEZ**
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir **BEQVEZ** un kādam nolūkam to lieto

BEQVEZ ir gēnu terapijas zāles, kas satur aktīvo vielu fidanakogēna elaparvoveku. Gēnu terapijas zāles darbojas, nogādājot gēnu organismā, lai izlabotu ģenētisku defektu.

BEQVEZ lieto smagas un vidēji smagas B hemofilijas (iedzimta IX faktora deficīta) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem pašreiz nav vai iepriekš nav bijuši IX faktora inhibitori un kuriem nav antivielu pret vīrusa vektora AAV Rh74 serotipa variantu.

Cilvēki, kuriem ir B hemofilija, piedzimst ar izmainītas formas gēnu, kas ir nepieciešams IX faktora ražošanai; tā ir svarīga olbaltumviela, kas ir nepieciešama asins recēšanai un asiņošanas apturēšanai. Cilvēkiem ar B hemofiliju ir nepietiekams IX faktora līmenis, un tādēļ viņiem ir nosliece uz iekšēju vai ārēju asiņošanu.

Kā **BEQVEZ** darbojas

BEQVEZ aktīvā viela fidanakogēna elaparvoveks nogādā organismā darboties spējīgu IX faktora gēna versiju, lai labotu ģenētisko defektu, kas izraisa asiņošanas problēmas. Šis gēns ir integrēts vīrusā, kas ir pārveidots tā, lai tas nevarētu izplatīties organismā, bet varētu nogādāt IX faktora gēna kopiju aknu šūnās. Tas ļauj aknu šūnām ražot IX faktoru (olbaltumvielu) un paaugstināt funkcionējošā IX faktora līmeni asinīs. Tas palīdz asinīm labāk sarecēt un novērš vai samazina asiņošanas epizožu biežumu.

2. Kas Jums jāzina pirms **BEQVEZ** lietošanas

Nelietojiet **BEQVEZ šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret fidanakogēna elaparvoveku vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva infekcija, kas ir akūta (īslaicīga) vai hroniska (ilglaicīga), kas netiek kontrolēta ar zālēm (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”);

- ja Jums ir progresējoša aknu fibroze (aknu audu rētošanās un sabiezēšana) vai progresējoša aknu ciroze (rētošanās ilgstoša aknu bojājuma dēļ) (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai ja neesat pārliecināts par kaut ko no iepriekš minētā, pirms BEQVEZ saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jums tiks ievadīts BEQVEZ, ārsts veiks vairākas analīzes.

Antivielu noteikšana asinīs

Pirms ārstēšanas ārsts veiks asins analīzes, lai noskaidrotu, vai Jums ir antivielas (olbaltumvielas) pret vīrusa veidu, ko izmanto šo zāļu ražošanai. Šo antivielu dēļ zāles var nedarboties pareizi.

Analīzes aknu veselības pārbaudei

Pēc ārstēšanas ar BEQVEZ IX faktors tiek ražots aknu šūnās. Ja Jums ir vai iepriekš ir bijušas jebkādas aknu slimības, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles var izraisīt noteiktu aknu ražoto enzīmu (organismā atrodamo proteīnu) līmeņa paaugstināšanos, un aknas parasti ražo šos enzīmus, ja tās ir bojātas.

Pirms tiks uzsākta ārstēšana, ārsts veiks izmeklējumus, lai pārbaudītu Jūsu aknu veselību un izlemtu, vai šīs zāles Jums ir piemērotas. Šie izmeklējumi ietver:

- asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu enzīmu un bilirubīna (sarkano asins šūnu sadalīšanās produkta) līmeni;
- analīzes, lai pārbaudītu, vai aknās nav fibrozes (audu rētošanās un sabiezēšanas).

Konsultējieties ar ārstu par to, ko varat darīt, lai uzlabotu un uzturētu savu aknu veselību, tajā skaitā apzinoties, kā citas zāles, kuras Jūs varat lietot, var ietekmēt aknas (skatīt 2. punktu "Citas zāles un BEQVEZ").

Pēc ārstēšanas ar BEQVEZ

Ar infūziju saistītās blakusparādības

Ar infūziju saistītās blakusparādības, tajā skaitā paaugstinātas jutības (alerģiskas) reakcijas, var rasties BEQVEZ infūzijas (pilnāšanas) laikā vai neilgi pēc tās. Ārsts Jūs uzraudzīs infūzijas laikā un vismaz 3 stundas pēc tās.

Ar infūziju saistīto blakusparādību simptomi var būt zems asinsspiediens, drudzis, sirdsklauves, slikta dūša, vemšana, drebuļi vai galvassāpes. **Nekavējoties** pastāstiet ārstam, ja zāļu infūzijas laikā vai neilgi pēc tās novērojat šos vai citus simptomus.

Atkarībā no simptomiem infūziju var palēnināt vai pārtraukt. Ja infūzija tiek pārtraukta, to var atsākt ar lēnāku ātrumu, kad reakcija uz infūziju ir izzudusi. Ārsts var arī izlemt, vai Jums ir jālieto zāles, kas palīdz novērst reakciju uz infūziju.

Regulāras asins analīzes

Pēc ārstēšanas ar BEQVEZ ārsts turpinās novērot Jūsu veselību. Ir svarīgi, lai Jūs pārrunātu asins analīžu veikšanas shēmu ar ārstu, lai tās varētu veikt kā nepieciešams. Pirmajā gadā ārsts veiks aknu enzīmu un IX faktora analīzes vienu vai divas reizes nedēļā pirmās 12 nedēļas, katru nedēļu no 13. līdz 18. nedēļai un 24., 32., 42. un 52. nedēļā. Pēc tam no 2. gada līdz 3. gada beigām analīzes tiks veiktas

reizi ceturksnī, pārejot uz analīžu veikšanu divas reizes gadā no 4. gada līdz 6. gada beigām un vienu reizi gadā pēc 6. gada.

Aknu enzīmi

BEQVEZ izraisa reakciju Jūsu imūnsistēmā (organisma dabīgais aizsargs). Tas asinīs var paaugstināt noteiktu aknu enzīmu, ko sauc par transamināzēm, līmeni. Jūsu ārsts regulāri kontrolēs aknu enzīmu līmeni, lai nodrošinātu, ka zāles darbojas tā, kā vajadzētu.

- Ja Jums paaugstināsies aknu enzīmu līmenis, Jums var būt biežāk jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu aknu enzīmu līmeni, līdz tas atgrieztos normas robežās.
- Ja nepieciešams, ārsts var veikt papildu analīzes, lai noskaidrotu citus aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās cēloņus, konsultējoties ar aknu slimību speciālistu.
- Citu zāļu lietošana: pēc ārstēšanas uzsākšanas 2 mēnešus vai ilgāk Jums var būt nepieciešams lietot citas zāles (kortikosteroīdus), lai novērstu transamināžu līmeņa paaugstināšanos vai IX faktora aktivitātes samazināšanos, kas novērota laboratoriskajos testos. Ārsts var pielāgot šo zāļu devu, ņemot vērā Jūsu asins analīžu rezultātus un atbildes reakciju uz ārstēšanu.

IX faktora līmenis

Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu IX faktora līmeni, lai noskaidrotu, vai ārstēšana ar BEQVEZ ir bijusi sekmīga. Ja Jums paaugstināsies aknu enzīmu līmenis vai būs jālieto citas zāles (piemēram, kortikosteroīdi), Jums būs biežāk jāveic asins analīzes, lai kontrolētu IX faktora līmeni līdz brīdim, kad aknu enzīmi atgrieztos normas robežās vai pārtraukiet lietot citas zāles.

Neitralizējošās antivielas pret IX faktora proteīniem (IX faktora inhibitori)

Pēc BEQVEZ ievadīšanas Jūsu organismā pastāv neitralizējošo antivielu veidošanās risks pret IX faktoru, kas var kavēt IX faktora darbību. Ārsts var pārbaudīt, vai Jūsu asinīs nav šo antivielu, ja asiņošanu epizodes būs nekontrolējamas.

Ļaundabīgu audzēju risks, kas potenciāli saistīts ar BEQVEZ

Pēc ārstēšanas ar BEQVEZ Jūsu aknu šūnās tiks ievietota jauna DNS. Lai gan BEQVEZ klīniskajos pētījumos līdz šim par to nav gūti pierādījumi, šī DNS var teorētiski ievietoties aknu šūnu DNS vai citu organisma šūnu DNS. Tas var veicināt vēža, piemēram, aknu vēža (hepatocelulārās karcinomas), risku. Tādēļ Jums tas ir jāpārrunā ar ārstu.

Pēc ārstēšanas ar BEQVEZ sagaidāms, ka Jūs piedalīsieties novērošanas pētījumā, lai palīdzētu pētīt ārstēšanas ilgtermiņa efektu 15 gadus pēc infūzijas, to, cik labi tā turpina darboties, un jebkādas blakusparādības, kas varētu būt saistītas ar ārstēšanu. Vēža gadījumā ārsts var paņemt vēža paraugu (biopsiju), lai pārbaudītu, vai BEQVEZ ir ievietots šūnas DNS.

Ja esat pacients ar jau esošiem hepatocelulārās karcinomas riska faktoriem (piemēram, aknu fibrozi, C vai B hepatītu, nealkoholisko taukaino aknu slimību), ārsts regulāri (piemēram, katru gadu) novēros Jūsu aknu veselību ilgtermiņā (vismaz 5 gadus pēc BEQVEZ ievadīšanas) un veiks šādus izmeklējumus:

- ikgadējo aknu ultrasonogrāfiju;
- ikgadējās asins analīzes, lai pārbaudītu alfa-fetoproteīna līmeņa paaugstināšanos.

Patoloģiskas asins recekļu veidošanās risks

IX faktors ir olbaltumviela, kas nepieciešama stabilu trombu veidošanai asinīs. Pēc ārstēšanas ar BEQVEZ IX faktora proteīna līmenis paaugstināsies. Dažiem pacientiem tas kādu laiku var paaugstināties līdz līmenim, kas pārsniedz normas robežu.

Ja IX faktora līmenis ir neparasti augsts, tas var izraisīt patoloģisku asins recēšanu, palielinot asins recekļu veidošanās risku, piemēram, plaušās (plaušu trombembolija) vai kājas asinsvadā (vēnu vai artēriju tromboze). Jums var būt patoloģiskas asins recēšanas risks, ja Jums jau ir problēmas ar sirdi un asinsvadiem (piemēram, anamnēzē ir sirds slimība (sirds un asinsvadu slimība), sabiezējušas un

neelastīgas artērijas (arterioskleroze), augsts asinsspiediens (hipertensija), vai Jums ir cukura diabēts vai arī esat vecāks par 50 gadiem).

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja novērojat patoloģiskas asins recēšanas pazīmes, piemēram, pēkšņas sāpes krūtīs, elpas trūkumu, pēkšņu muskuļu vājumu, jutības un/vai līdzsvara zudumu, samazinātu modrību, runas grūtības vai vienas vai abu kāju pietūkumu.

Pacienti ar imūnsistēmas traucējumiem vai pacienti ar HIV vai citām infekcijām

Ja Jums ir novājināta imūnsistēma (samazināta spēja cīnīties ar infekcijām), pašreiz notiek vai tiks veikta ārstēšana, lai nomāktu imūnsistēmu, vai Jums ir HIV vai cita jauna vai nesena infekcija, ārsts izlems, vai varēsiet saņemt BEQVEZ. BEQVEZ lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar aktīvām infekcijām, kas ir vai nu akūtas (īslaicīgas) infekcijas, vai hroniskas (ilglaicīgas) infekcijas, kas netiek kontrolētas ar zālēm (skatīt 2. punktu “Nelietojiet BEQVEZ šādos gadījumos”).

Citas terapijas hemofīlijas ārstēšanai

Pēc BEQVEZ saņemšanas konsultējieties ar ārstu par to, vai un kad jāpārtrauc citas terapijas hemofīlijas ārstēšanai, un jāizstrādā ārstēšanas plāns, kā rīkoties operācijas, traumas, asiņošanas vai jebkādu procedūru gadījumā, kas varētu palielināt asiņošanas risku. Ir ļoti svarīgi turpināt Jūsu novērošanu un apmeklēt ārsta vizītes, lai noteiktu, vai Jums ir nepieciešamas citas terapijas hemofīlijas kontrolei. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja asiņošanas epizodes atkārtojas vai tās ir nekontrolējamas.

Atkārtota gēnu terapijas saņemšana nākotnē

Pēc BEQVEZ saņemšanas Jūsu imūnsistēma ražos antivielas pret olbaltumvielām, kas atrodas BEQVEZ adeno-asociētā vīrusa apvalkā (AAV). Vēl nav zināms, vai un kādos apstākļos terapiju ar BEQVEZ var atkārtot. Ja Jūsu organisms tiks pakļauts zāļu iedarbībai otro reizi, nav zināms, vai šīs antivielas atpazīs vīrusu un traucēs zāļu darbību. Tāpat vēl nav zināms, vai un kādos apstākļos var būt iespējama citas AAV gēnu terapijas izmantošana nākotnē.

Izvairīšanās no asins ziedošanas un ziedošanas transplantācijai

BEQVEZ aktīvā viela var īslaicīgi izdalīties Jūsu asinīs, spermā vai no ķermeņa izvadītajos produktos – process, ko sauc par izdalīšanos (skatīt arī 2. punktu “Nepieciešamība lietot kontracepciju”).

Lai nodrošinātu, ka cilvēki bez hemofīlijas B netiek pakļauti BEQVEZ DNS iedarbībai, pēc ārstēšanas ar BEQVEZ nedrīkst ziedot asinis, spermu vai orgānus, audus un šūnas transplantācijai.

Bērni un pusaudži

BEQVEZ nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, jo zāles nav pētītas šajā populācijā.

Citas zāles un BEQVEZ

Pastāstiet ārstam, par visām zālēm un/vai augu izcelsmes piedevām, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo tās var ietekmēt šo zāļu pareizu darbību.

Dažas zāles, augu izcelsmes piedevas un alkohols ietekmē aknu darbību, tāpēc tas var arī ietekmēt organisma atbildes reakciju uz šīm zālēm un palielināt aknu bojājumu risku. Pēc ārstēšanas uzsākot jaunu zāļu lietošanu, Jums jāinformē par to ārsts, jo šīs zāles var ietekmēt Jūsu aknas.

Pēc ārstēšanas ar BEQVEZ Jums var būt nepieciešama ārstēšana ar kortikosteroīdiem (skatīt 2. punktu “Bīdīnājumi un piesardzība lietošanā”). Tā kā kortikosteroīdi var ietekmēt organisma imūnsistēmu, vakcīnas var nedarboties pareizi. Ir svarīgi, lai pirms BEQVEZ ievadīšanas Jums būtu veikta nepieciešamā vakcinācija. Ārsts var pielāgot vakcinācijas grafiku un ieteikt Jums nevakcinēties ar

noteiktām vakcīnām, kamēr lietojat kortikosteroīdus. Ārstēšanu ar kortikosteroīdiem var ietekmēt arī citas zāles. Ja Jums ir kādi jautājumi, konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms BEQVEZ saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

- BEQVEZ nav ieteicams lietot sievietēm, kurām var iestāties vai ir iestājusies grūtniecība. Nav zināms, vai BEQVEZ var droši lietot šīm pacientēm, jo ietekme uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma.
- BEQVEZ nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Nav zināms, vai šīs zāles var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam, ja tās tiek ievadītas grūtniecības laikā.
- BEQVEZ nedrīkst lietot, barojot bērnu ar krūti. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās krūts pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Kontracepcijas lietošana

Pacientiem vīriešiem 6 mēnešus pēc BEQVEZ saņemšanas kā kontracepcija jālieto barjermetode, un partneriem šajā laikā jāizvairās no saskares ar spermu. Tāpat pēc zāļu saņemšanas vīrieši nedrīkst ziedot spermu.

Tas nepieciešams, lai novērstu teorētisko risku, ka pēc ārstēšanas ar BEQVEZ IX faktora gēns ar nezināmām sekām tiek nodots no tēva bērnam vai pacienta seksuālajam partnerim. Pārrunājiet ar ārstu, kuras kontracepcijas metodes ir piemērotas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc BEQVEZ ievadīšanas pacientiem radās tādas blakusparādības kā īslaicīgas galvassāpes un reiboņi, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums rodas šādas blakusparādības, ievērojiet piesardzību, līdz esat pārliecināts, ka šīs zāles nevēlami neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja Jums ir kādi jautājumi, konsultējieties ar ārstu.

BEQVEZ satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot BEQVEZ

Zāles Jums tiks ievadītas slimnīcā vai hemofilijas ārstēšanas centrā, un to veiks ārsts, kuram ir pieredze asinsreces traucējumu ārstēšanā.

Ārsts noteiks ievadāmo zāļu daudzumu, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu (5×10^{11} vg/kg). BEQVEZ terapija sastāv no vienas infūzijas ievadīšanas (pilināšanas) vēnā. Infūziju ievadīs 1 stundas laikā. Infūzijas ātrumu iespējams samazināt, ja parādās infūzijas reakcijas simptomi (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Nepieciešamība lietot papildu zāles

Ārsts var Jums parakstīt citas zāles (kortikosteroīdus), lai modulētu organisma imūno atbildi pret vīrusu. Lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Ārsts pirms infūzijas var nozīmēt arī ārstēšanu ar IX faktoru.

Ārstēšanas ar eksogēno IX faktoru pārtraukšana

Pēc BEQVEZ infūzijas var pāriet vairākas nedēļas, līdz uzlabojas asiņošanas kontrole.

Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinis, lai noteiktu IX faktora aktivitātes līmeni, t. i., vienu vai divas reizes nedēļā pirmās 12 nedēļas un pēc tam ar regulāriem starplaikiem, un izlems, vai un kad Jums ir jāsaņem, jāsamazina vai jāpārtrauc terapija ar eksogēno IX faktoru (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ja Jums ir kādi jautājumi par BEQVEZ lietošanu, jautājiet ārstam.

Ja esat lietojis BEQVEZ vairāk nekā noteikts

Maz ticams, ka Jums tiks ievadīts pārāk daudz šo zāļu, jo deva tiek ievadīta slimnīcā. Tomēr, ja Jums tiek ievadīts pārāk daudz BEQVEZ, ārsts var Jums nozīmēt papildu asins analīzes un veikt ārstēšanu, ja tā ir nepieciešama.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Paaugstināts transamināžu (aknu enzīmu) līmenis, kas redzams asins analīzēs

Bieži: var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Galvassāpes
- Vēdera sāpes
- Reiboņi
- Slikta dūša
- Drudzis (pireksija)
- Vājums (astēnija)
- Paaugstināts kreatinīna līmenis (muskuļu sabrukšanas blakusprodukts), kas redzams asins analīzēs
- Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis (audu bojājumu marķieris), kas redzams asins analīzēs

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt BEQVEZ

Tālāk sniegtā informācija paredzēta veselības aprūpes speciālistiem, kuri pagatavos un ievadīs zāles.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

BEQVEZ jāuzglabā vertikālā pozīcijā un oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt temperatūrā no –90 °C līdz –60 °C un transportēt temperatūrā no –100 °C līdz –60 °C. Iepakojumus, kas izņemti no saldētavas (no –90 °C līdz –60 °C), var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C temperatūrā) līdz 5 minūtēm, lai pārvietotu zāles no vienas vietas ar īpaši zemu temperatūru uz citu.

Pēc atkausēšanas nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

Iekšējā kastītē esošais sasaldētais flakons istabas temperatūrā (līdz 30 °C temperatūrā) atkūst 1 stundas laikā. Kopējais laiks istabas temperatūrā no brīža, kad flakoni tiek izņemti no saldētavas, līdz devas pagatavošanas sākumam nedrīkst pārsniegt 3 stundas.

Pēc atkausēšanas zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt, un tās var uzglabāt iekšējā kartona kastītē ledusskapī no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā līdz 24 stundām. Pēc atšķaidīšanas derīguma termiņš ir 24 stundas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko BEQVEZ satur

- Aktīvā viela ir fidanalogēna elaparvoveks. Katrs 1 ml flakons satur aptuveni $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vektora genomu/ml koncentrātu.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (E339), nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (E339), nātrija hlorīds, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu "BEQVEZ satur nātriju").

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

BEQVEZ ārējais izskats un iepakojums

BEQVEZ ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

BEQVEZ tiek piegādāts 2 ml plastmasas flakonā, un no tā izgūstamais šķīduma tilpums ir 1 ml.

Atkausēts BEQVEZ ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz viegli brūns šķīdums.

BEQVEZ tiek piegādāts kartona kastītē, kurā ir vienai pacienta devai nepieciešamais flakonu skaits.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Uzmanību! Pirms lietošanas, lūdzu, skatīt zāļu aprakstu (ZA).

Piesardzības pasākumi pirms zāļu ievadīšanas vai rīkošanās ar tām

BEQVEZ iestādē jātransportē slēgtos, izturīgos, hermētiskos konteineros.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Ar BEQVEZ jārīkojas sterilos apstākļos, izmantojot aseptiskas metodes.

Pagatavojot un ievadot BEQVEZ, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi (tajā skaitā cimdi, aizsargbrilles, aizsargapģērbs un uzroči).

Atkausēšana

- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no tiešiem saules stariem un ultravioletās gaismas iedarbības.
- Uzglabāt BEQVEZ vertikālā pozīcijā oriģinālā iepakojumā.
- Izņemiet iekšējo kastīti no ārējās kastītes.
- BEQVEZ flakoni jāatkausē, turot tos iekšējā kastītē vertikālā pozīcijā 1 stundu istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 30 °C temperatūrā).
- Flakonus drīkst viegli grozīt, bet nedrīkst kratīt vai apgriezt otrādi.
- Kopējais laiks istabas temperatūrā no brīža, kad flakoni tiek izņemti no saldētavas, līdz devas pagatavošanas sākumam nedrīkst pārsniegt 3 stundas.
- Pirms lietošanas vizuāli pārbaudīt, vai flakonos nav daļiņu un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Pārliecināties, vai šķīdumā nav vizuāli redzamu ledus kristālu. Neizmantojot flakonus, ja tajos ir vizuāli redzamas daļiņas. Pēc atkausēšanas flakonā esošajam šķīdumam jābūt dzidram līdz viegli opalescejošam, bezkrāsainam līdz viegli brūnam.
- Flakonus nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

Pagatavošana pirms ievadīšanas

Šīs zāles tiek pagatavotas ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā, atšķaidot ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, kas satur 0,25% cilvēka seruma albumīna (CSA).

Atšķaidītāja šķīduma pagatavošana (nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām ar 0,25% CSA)

- CSA, ko izmanto šo zāļu pagatavošanai, jābūt komerciāli pieejamam. Ieteicams izmantot 20% masa/tilpums vai 25% masa/tilpums CSA šķīdumu.
- Aprēķināt nepieciešamo CSA tilpumu, lai galīgā CSA koncentrācija 200 ml galīgajā infūzijas šķīdumā būtu 0,25% tilpums/masa.
- Aprēķināt zāļu tilpumu, kas nepieciešams konkrētā pacienta ārstēšanai.

- Informāciju par vektora genomu koncentrāciju katrā flakonā un zāļu devas aprēķina soļus skatīt pievienotajā Zāļu sērijas informācijas lapā (LIS).
- Piezīme. LIS norādītā vektora genomu koncentrācija atbilst faktiskajai koncentrācijai katrā flakonā, un tā jāizmanto devas pagatavošanai nepieciešamajiem aprēķiniem.
- Aprēķināt nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) injekciju šķīduma tilpumu, kas nepieciešams, lai iegūtu galīgo infūzijas tilpumu 200 ml, ja to sajauc kopā ar zālēm un CSA.
- Sajaukt aprēķināto CSA un nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) injekciju šķīduma tilpumu atbilstošā intravenozās infūzijas tvertnē.
- Viegli samaisīt atšķaidītāja šķīdumu. Nekratīt. Pirms BEQVEZ pievienošanas inkubēt atšķaidītāja šķīdumu infūzijas tvertnē istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 30 °C temperatūrā) vismaz 10 minūtes.

Infūziju šķīduma pagatavošana

- Pirms izmantošanas vizuāli pārbaudīt, vai atkausētās zāles nesatur daļiņas. Neizmantot flakonus, ja tajos ir vizuāli redzamas daļiņas.
- Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
- Izvilkt aprēķināto BEQVEZ tilpumu no flakoniem, izmantojot aseptikas metodi un sterilus piederumus.
- Samaisīt izvilktā BEQVEZ tilpumu un atšķaidītāja šķīdumu (0,9% nātrija hlorīds ar 0,25% CSA), kopējam infūzijas tilpumam jābūt 200 ml.
- Uzmanīgi samaisīt infūzijas šķīdumu. Nekratīt.
- Pirms ievadīšanas pacientam infūziju šķīdumam jāļauj līdzsvaroties, līdz tas sasniedz apkārtējās vides temperatūru.

Infūziju šķīduma ievadīšana

- Intravenozai lietošanai.
- Zāles nedrīkst ievadīt ātras intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.
- Ievadīšanai var izmantot integrētu (līnijas) 0,2 µm intravenozo filtru.
- Infūziju šķīdums pacientam jāievada aptuveni 60 minūšu laikā.
- Ja ievadīšanas laikā rodas reakcija uz infūziju, jāsamazina infūzijas ātrums vai tā jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

Jāizvairās no nejaušas BEQVEZ iedarbības. Ja notikusi nejauša saskare ar ādu, rūpīgi nomazgāt skarto apvidu ar ziepēm un ūdeni, ievērojot vietējās prasības. Ja notikusi nejauša saskare ar acīm, skalot skarto apvidu ar ūdeni vismaz 15 minūtes.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Neizlietotās zāles un izlietotie materiāli, kas bijuši saskarē ar BEQVEZ (piemēram, flakoni, visi injekcijai izmantotie materiāli, tajā skaitā adatas un neizmantotās zāles), jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar farmaceitiskajiem atkritumiem.

Viss izšķīstītais BEQVEZ šķīdums jāuzslauka ar absorbējošu marles spilventiņu, un noplūdes vieta jādezinficē, vispirms izmantojot balinātāja šķīdumu un pēc tam – spirta salvetes. Visi tīrīšanas materiāli jāievieto divos maisos un jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar farmaceitiskajiem atkritumiem.

Zāles vairs nav reģistrētas