

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ genomuri vector/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Fidanacogen elaparvovec este un medicament de terapie genică compus din genomul care conține transgena factorului IX de coagulare uman (FIX) modificat pentru a fi o variantă a factorului IX (Padua) cu activitate ridicată, cunoscută ca FIX-R338L, încapsulat într-o capsidă virală recombinantă derivată dintr-un serotip natural Rh74 al virusului adeno-asociat (AAVRh74var).

Fidanacogen elaparvovec este produs în celule renale embrionare umane prin tehnologia ADN recombinant.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare ml de fidanacogen elaparvovec conține 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ genomuri vector (gv).

Fiecare flacon conține un volum extractibil de 1 ml.

Informațiile cantitative privind concentrația reală și calculul dozei pentru pacient sunt prezentate în Fișa de Informații a lotului (FIL) care însoțește medicamentul pentru tratament.

Numărul total de flacoane din fiecare ambalaj corespunde necesarului de dozare pentru fiecare pacient în parte, în funcție de greutatea corporală a pacientului și de concentrația reală (vezi pct. 4.2 și 6.5).

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 4,55 mg sodiu per flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

O soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la ușor maronie cu un pH de 6,8 - 7,8 și o osmolaritate de aproximativ 348 mOsm/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BEQVEZ este indicat pentru tratamentul hemofiliei B severă și moderat severă (deficit congenital de factor IX) la pacienții adulți fără inhibitori ai factorului IX în antecedente și fără anticorpi detectabili împotriva variantei AAV serotip Rh74.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea tratamentului trebuie să se facă într-un centru de tratament specializat de către un medic cu experiență în tratamentul hemofiliei. Se recomandă ca acest medicament să fie administrat într-un mediu în care sunt disponibile personal și echipament pentru tratarea posibilelor reacții legate de perfuzie (vezi pct. 4.4).

O doză profilactică de factor IX de coagulare trebuie administrată înainte de perfuzia cu fidanacogen elaparvovec (vezi pct. 4.4).

Selecția pacienților

Eligibilitatea pentru tratament trebuie confirmată cu cel puțin 8 săptămâni înainte de perfuzie prin următoarele rezultate la analize:

- rezultat negativ pentru anticorpii pre-existenți împotriva variantei AAVRh74, care trebuie evaluați cu ajutorul unui test de diagnostic *in vitro* (IVD) marcat CE, care să corespundă scopului de testare. Dacă testul de diagnostic *in vitro* (IVD) marcat CE nu este disponibil, trebuie utilizată o altă metodă de testare validată.
- absența bolii hepatice semnificative clinic (vezi pct. 4.3 și 4.4).
- inhibitorii factorului IX negativi în antecedente și valori la testare $< 0,6$ unități Bethesda (BU).
- absența unor infecții active, fie acute (precum infecțiile respiratorii acute sau hepatita acută), fie cronice necontrolate terapeutic (precum hepatită B cronică activă, hepatită C cronică activă sau infecție cronică activă cu virusul imunodeficienței umane [HIV]) (vezi pct. 4.3).

Doze

Doza recomandată de BEQVEZ este o doză unică de 5×10^{11} genomuri vector per kg (gv/kg) de greutate corporală.

Pentru a determina doza pacientului, sunt necesare următoarele etape de calcul:

Calcularea greutății pentru dozare a pacientului

Doza de BEQVEZ se bazează pe indicele de masă corporală (IMC) al pacientului în kg/m^2 .

Tabelul 1. Ajustarea greutății pentru dozare a pacientului conform IMC

IMC al pacientului	Ajustarea greutății pentru dozare a pacientului (kg)
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Greutatea pentru dozare = Greutatea corporală reală
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Determinați folosind următorul calcul: Greutatea pentru dozare (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{Înălțimea (m)}]^2$

Notă:

- Rezultatul calculului intermediar al înălțimii (m^2) NU trebuie rotunjit.
- Greutatea pentru dozare trebuie rotunjită la 1 zecimală.

Calcularea volumului dozei pacientului în mililitri (ml)

Greutatea pentru dozare a pacientului în kilograme (kg) \times doză țintă per kilogram (5×10^{11} gv/kg) = doza în gv care trebuie administrată

Doza în gv care urmează să fie administrată \div Concentrația reală (gv/ml)* = volumul dozei pacientului în ml

*Consultați FIL care însoțește medicamentul pentru informații referitoare la concentrația reală de gv per flacon.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea fidanacogen elaparvovec la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiate. Fidanacogen elaparvovec este contraindicat la pacienții cu fibroză hepatică avansată sau ciroză hepatică avansată (vezi pct. 4.3) și nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu alte tulburări hepatobiliare semnificative (vezi pct. 4.4).

Pacienți care sunt VHC pozitivi/VHB pozitivi/HIV pozitivi

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții care sunt pozitivi pentru virusul hepatitei C (VHC), pozitivi pentru virusul hepatitei B (VHB) și/sau pozitivi pentru virusul imunodeficienței umane (HIV). Sunt disponibile date limitate la pacienții cu infecții HIV controlate și cu antecedente medicale de VHC și VHB active (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Siguranța și eficacitatea BEQVEZ nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală semnificativă clinic (creatinina > 2.0 mg/dl).

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea fidanacogen elaparvovec la pacienți cu vârsta ≥ 63 ani nu au fost stabilite. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării fidanacogen elaparvovec la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă după diluare.

BEQVEZ se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă în doză unică, timp de aproximativ 60 de minute, într-un volum de perfuzie adecvat (vezi pct. 6.6).

Nu trebuie administrat ca injecție intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. În cazul apariției unei reacții la perfuzie în timpul administrării, perfuzia trebuie încetinită sau oprită pentru a asigura tolerabilitatea pacientului. Dacă perfuzia este oprită, aceasta poate fi reluată la o viteză mai mică atunci când reacția la perfuzie este rezolvată (vezi pct. 4.4).

Înainte de administrare, trebuie să se confirme că identitatea pacientului se potrivește cu informațiile unice ale pacientului (adică numărul lotului) de pe flacoane, cutia interioară, cutia exterioară și documentele de însoțire. Numărul total de flacoane care trebuie administrate trebuie, de asemenea, confirmat cu informațiile specifice pacientului de pe FIL.

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, administrarea, măsurile care trebuie luate în caz de expunere accidentală și eliminarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active, fie acute, fie cronice necontrolate terapeutic. (vezi pct. 4.4.)

Fibroză hepatică avansată sau ciroză hepatică avansată (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Imunitate preexistentă împotriva variantei AAVRh74

Formarea anticorpilor anti-AAVRh74var poate avea loc după expunerea la un virus foarte asemănător cu virusul modificat. Înainte de administrare, trebuie demonstrată absența anticorpilor față de AAVRh74var, utilizând un test corespunzător validat (vezi pct. 4.1 și 4.2). Se recomandă ca pacienții să fie dozați cât mai curând posibil (de exemplu, în termen de 8 săptămâni) după testarea anticorpilor care confirmă absența anticorpilor anti-AAVRh74var.

Evaluarea stării hepatobiliare înainte de tratament

Evaluarea stării hepatobiliare înainte de tratament trebuie să confirme absența bolii hepatobiliare semnificative clinic, așa cum este definită de oricare din cele de mai jos

- nivelurile de alaninaminotransferază (ALT), aspartataminotransferază (AST) sau fosfatază alcalină (ALP) $> 2 \times$ limita superioară a normalului (LSN), având în vedere că pot fi necesare cel puțin 2 citiri pentru a interpreta variabilitatea în timp (cel mult în decurs de 4 săptămâni)
- bilirubina $> 1,5 \times$ LSN (cel mult în decurs de 4 săptămâni)
- coagulopatie curentă de cauză hepatică, hipoalbuminemie, icter persistent, ciroză, hepatită virală activă
- antecedente de hipertensiune portală, splenomegalie sau encefalopatie hepatică
- evaluare negativă a fibrozei (cu cel mult 3 luni înainte de perfuzie)

În cazul unor anomalii hepatice radiologice și/sau al unor creșteri susținute ale enzimelor hepatice, se recomandă luarea în considerare a unui consult la hepatolog pentru a evalua eligibilitatea pentru administrarea BEQVEZ.

Pacienți cu infecții active, fie acute, fie cronice necontrolate

Nu există experiență clinică cu administrarea de fidanacogen elaparvovec la pacienții cu infecții acute (cum sunt infecții respiratorii acute sau hepatită acută) sau infecții cronice necontrolate (cum este hepatita B cronică activă). Este posibil ca astfel de infecții acute sau necontrolate terapeutic să afecteze răspunsul la fidanacogen elaparvovec și să reducă eficacitatea acestuia și/sau să provoace reacții adverse. La pacienții cu astfel de infecții, tratamentul cu fidanacogen elaparvovec este contraindicat (vezi pct. 4.3). Dacă există semne sau simptome de infecții active acute sau cronice necontrolate terapeutic, tratamentul cu fidanacogen elaparvovec trebuie amânat până când infecția s-a remis sau este controlată terapeutic.

Sunt disponibile date clinice limitate la pacienții cu infecție HIV controlată terapeutic, tratați cu fidanacogen elaparvovec.

Reacții legate de perfuzie

În timpul sau imediat după administrarea perfuziei cu fidanacogen elaparvovec pot apărea reacțiile datorate perfuziei, care includ reacții de hipersensibilitate și anafilaxie. Pacienții trebuie monitorizați

atent pentru reacții datorate perfuziei pe toată perioada perfuziei și cel puțin 3 ore după terminarea acesteia. Viteza de perfuzie recomandată trebuie respectată cu strictețe pentru a asigura tolerabilitatea pacientului. Suspiciunea unei reacții la perfuzie necesită încetinirea sau oprirea imediată a perfuziei (vezi pct. 4.2). Pe baza evaluării clinice, abordarea terapeutică a reacțiilor datorate perfuziei trebuie să respecte recomandările din ghidurile de tratament al reacțiilor alergice, care includ întreruperea perfuziei și/sau administrarea tratamentului adecvat.

Pentru a minimaliza riscul de reacții de hipersensibilitate acute, pacienții trebuie să fie atent monitorizați pentru semne și simptome clinice de reacții la perfuzie și reacții de hipersensibilitate acute sau întârziate. Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului lor și/sau să solicite imediat asistență medicală de urgență dacă prezintă o reacție legată de perfuzie.

Întreruperea administrării factorului de coagulare IX

După administrarea perfuziei cu fidanacogen elaparvovec, pacienții trebuie să întrerupă profilaxia odată ce valorile activității endogene FIX:C sunt considerate suficiente pentru a preveni sângerarea spontană.

Monitorizarea activității factorului IX și a funcției hepatice

După administrarea de fidanacogen elaparvovec, pacienții pot prezenta o creștere tranzitorie și asimptomatică a transaminazelor (vezi pct. 4.8). Deși nu a fost încă stabilită etiologia exactă, se consideră că valorile crescute mediate imunitar ale testelor funcției hepatice (LFT) sunt rezultatul unui răspuns declanșat de capsida AAV, cu hepatocitoliză și inflamație ulterioară.

Nivelurile ALT/AST și nivelul de activitate al factorului IX trebuie monitorizate după administrarea de fidanacogen elaparvovec (vezi Tabelul 2). Monitorizarea creatinfosfokinazei (CPK) este recomandată pentru a evalua cauzele alternative ale creșterilor ALT (care includ medicamente sau agenți potențial hepatotoxici, consum de alcool sau exerciții fizice intense). Tratamentul cu corticosteroizi trebuie instituit ca răspuns la creșterea aminotransferazelor pentru a controla reacțiile hepatice și a preveni sau atenua o potențială reducere a expresiei transgenice (vezi Tabelul 3 și Tabelul 4).

În primele șase luni de la administrarea BEQVEZ, scopul monitorizării hepatice și a factorului IX este de a detecta creșteri ale transaminazelor care pot fi sugestive pentru scăderea activității factorului IX sau însoțite de aceasta și pot indica necesitatea inițierii unui tratament cu corticosteroizi. După primele 6 luni de la administrarea BEQVEZ, monitorizarea hepatică și a factorului IX are ca scop evaluarea sănătății hepatice și a riscului de sângerare.

Tabelul 2. Monitorizarea recomandată a funcției hepatice (ALT și AST) și a activității factorului IX*

Interval de timp	Frecvența de monitorizare ^a
Între săptămânile 1 și 12	O dată sau de două ori pe săptămână
Între săptămânile 13 și 18	Săptămânal
Între săptămânile 19 și 52 (sfârșitul anului 1)	În săptămânile 24, 32, 42 și 52
Din anul 2 până la sfârșitul anului 3 ^b	Trimestrial
Din anul 4 până la sfârșitul anului 6	De două ori pe an
După anul 6	Annual

* Se recomandă, atunci când este posibil, utilizarea aceluiași laborator pentru monitorizarea în timp, în special în perioada în care se ia decizia privind tratamentul cu corticosteroizi, pentru a minimiza impactul variabilității între laboratoare.

^a Se recomandă monitorizarea săptămânală și după cum este clinic indicat în timpul diminuării progresive a tratamentului corticosteroid. Ajustarea frecvenței monitorizării poate fi, de asemenea, indicată în funcție de situația individuală a pacientului.

^b Începând din săptămâna 65

Variabilitatea testelor pentru activitatea factorului IX

Cu privire la monitorizarea activității factorului IX, rezultatele unui studiu de teren indică o variabilitate între laboratoare pentru diferiți reactivi pentru testul într-o singură etapă utilizați în cadrul studiului, cu o variabilitate mai mare la nivelurile mai scăzute de activitate a factorului IX (0,025 UI/ml). Aceste rezultate susțin datele anterioare care au demonstrat diferențe în activitatea factorului IX indusă de varianta FIX-R338L derivată din transgenă în diferite teste într-o singură etapă și teste cromogenice, cu o activitate a factorului IX constant mai mare, observată pentru testele într-o singură etapă pe bază de silice.

Se recomandă, atunci când este posibil, utilizarea aceluiași laborator (teste cromogenice sau într-o singură etapă) pentru monitorizarea în timp a activității factorului IX, în special în perioada în care se ia decizia privind tratamentul cu corticosteroizi, pentru a minimiza impactul variabilității între laboratoare.

Pe baza unui studiu in vitro, varianta de proteină transgenică FIX-R338L din probele de plasmă ale participanților cu fidanacogen elaparovovec nu a interferat cu detectarea activității FIX indusă de produse FIX derivate din plasmă, recombinante sau recombinante cu timp de înjumătățire prelungit, care au fost însemănțate în probele de plasmă și evaluate cu două teste într-o singură etapă (OS) (Actin® FSL și SynthASil), precum și cu un test cromogenic folosind Rox FIX. Produsele FIX recombinante glicol-pegilate nu au fost evaluate în cadrul studiului. Se sugerează să nu se utilizeze testul timpul de tromboplastină parțial activat (aPTT) pe bază de silice pentru măsurarea FIX:C în prezența produselor FIX (recombinante); trebuie consultate informațiile referitoare la medicament pentru îndrumări privind monitorizarea la utilizarea produselor FIX (recombinante).

Inițierea și utilizarea corticosteroizilor

Tratamentul cu corticosteroizi trebuie inițiat dacă sunt observate creșteri ale aminotransferazelor sau dacă se observă o scădere a activității factorului IX, pentru a menține expresia transgenei de către hepatocitele transduse (vezi Tabelul 3 și Tabelul 4). Există informații limitate cu privire la beneficiile începerii unui nou ciclu de tratament cu corticosteroizi după primele 6 luni de administrare de BEQVEZ.

Tabelul 3 prezintă regimul recomandat pentru reducerea treptată a corticosteroizilor orali (de exemplu, prednison/prednisolon), care va fi primul lucru de luat în considerare pentru suprimarea anomaliilor hepatice de laborator. Se recomandă consultarea informațiilor produsului corticosteroid pentru evaluarea riscurilor și precauțiile necesare. Pentru hepatita indusă de vectori, în absența unei etiologii alternative, tratamentul cu corticosteroizi ar fi foarte recomandat în cazul în care sunt îndeplinite oricare dintre următoarele criterii:

Creșterea transaminazelor (ALT și AST)

- Valoarea transaminazelor de 2 x LSN sau creștere unică $\geq 1,5$ ori de la ultima valoare obținută înainte de perfuzie (vezi pct. 4.2).
- Creșteri consecutive.

Scăderea activității factorului IX

- O scădere unică semnificativă care ar putea declanșa riscul de sângerare, neasociată cu o perfuzie recentă de produs extern conținând factor IX sau de apariția inhibitorilor factorului IX.
- Scăderi consecutive dacă apar în primele 120 de zile după perfuzie.

Tabelul 3. Regimul de tratament recomandat pentru corticosteroizi orali

Programare (regim de tratament cu corticosteroizi pe cale orală)	Prednisolon/prednison (mg/zi)
Săptămâna 1	~de la 60 la 100 în funcție de greutatea corporală
Săptămâna 2	60*
Săptămâna 3	40
Săptămâna 4	30
Săptămâna 5	30
Doză de întreținere până când ALT/AST revine la valoarea inițială	20
Reduceți doza după ce a fost atinsă valoarea inițială	Reduceți cu 5 mg/zi până când se obține 10 mg/zi, apoi reduceți cu 2,5 mg/săptămână până la 5 mg pe zi.

* Reducerea treptată ulterioară a prednisolonului/reducerea prednisonului nu trebuie începută până când ALT și/sau AST nu au scăzut în cel puțin 2 analize de laborator consecutive sau nu au revenit aproximativ la valorile inițiale (dinaintea administrării) și până când orice scădere a activității factorului IX nu a încetat.

În cazul în care nu există dovezi de rezolvare a creșterii transaminazelor sau a scăderii activității factorului IX după prima săptămână de tratament cu corticosteroizi pe cale orală, aveți în vedere utilizarea unei combinații de metilprednisolon intravenos și corticosteroizi pe cale orală și consultați un specialist în boli hepatice, (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4. Regim de tratament recomandat pentru terapia combinată cu corticosteroizi, cu administrare intravenoasă și orală

Programare (regim de tratament cu corticosteroizi)	Prednisolon/prednison oral (mg/zi)	Metilprednisolon intravenos (mg/zi)
Zilele de la 1* la 3	nu este cazul (n/a)	1 000
Zilele de la 4 la 7	20	nu este cazul
Săptămâna 2	60	nu este cazul
Săptămâna 3	60	nu este cazul
Săptămâna 4	40	nu este cazul
Săptămâna 5	30	nu este cazul
Săptămâna 6	30	nu este cazul
Săptămâna 7	20	nu este cazul
Săptămâna 8	10	nu este cazul
Săptămâna 9	5	nu este cazul

* Ziua 1 de la creșterea dozei

Monitorizarea dezvoltării inhibitorilor factorului IX

Nu sunt disponibile date clinice la pacienții cu inhibitori detectabili ai factorului IX tratați cu fidanacogen elaparovect. BEQVEZ nu este indicat pentru utilizare la pacienții cu antecedente de inhibitori ai factorului IX (vezi pct. 4.1).

Pacienții trebuie monitorizați prin supraveghere clinică și teste de laborator adecvate pentru depistarea apariției de inhibitori ai factorului IX după administrarea BEQVEZ. Trebuie efectuat un test care să detecteze inhibitorii factorului IX dacă sângerarea nu este controlată sau dacă nivelul activității factorului IX din plasmă scade.

Riscul de malignitate în legătură cu integrarea vectorului în ADN-ul celulelor organismului

Deoarece există un risc teoretic de transformare malignă care duce la cancer ca urmare a integrării mediată de AAV în ADN-ul celulei gazdă, se recomandă monitorizarea periodică pe termen lung (vezi monitorizarea pe termen lung).

Se recomandă ca pacienții cu factori de risc preexistenți pentru carcinom hepatocelular (cum sunt fibroza hepatică, hepatita C sau B, boala ficatului gras non-alcoolic) să fie supuși unor controale ecografice hepatice periodice și să fie monitorizați în mod regulat pentru detectarea creșterilor alfa-fetoproteinei (AFP) în fiecare an, timp de cel puțin 5 ani după administrarea BEQVEZ (vezi pct. 4.3).

În eventualitatea apariției unei afecțiuni maligne, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să fie contactat de către profesionistul curant din domeniul sănătății pentru a obține instrucțiuni despre cum să colecteze probele de la pacient pentru examinarea integrării potențiale a vectorului și analiza locului de integrare.

Măsuri în legătură cu eliminarea ADN-ului transgenic

Pacienții de sex masculin trebuie să fie informați cu privire la necesitatea unor măsuri contraceptive pentru ei sau pentru partenerele lor de sex feminin cu potențial fertil. BEQVEZ nu este recomandat la femeile aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 4.6).

BEQVEZ poate fi transmis la alte persoane decât pacientul care primește tratamentul prin excrețiile și secrețiile pacientului (vezi pct. 5.2). Eliminarea temporară de vectori ai terapiilor genice pe bază de AAV administrate intravenos are loc în principal prin urină și, într-o anumită măsură, prin salivă și mucus.

Pentru a reduce la minimum riscul de transmitere la alte persoane, pacienții trebuie să fie instruiți cu privire la igiena corespunzătoare a mâinilor atunci când intră în contact direct cu secrețiile sau excrețiile pacienților.

Aceste măsuri de precauție trebuie respectate timp de 6 luni după perfuzia cu BEQVEZ, în special în caz de sarcină sau imunodeficiență a contactilor apropiați.

Risc de evenimente tromboembolice

La pacienții cu hemofilie B cu factori de risc preexistenți pentru evenimente tromboembolice, cum sunt boli cardiovasculare sau cardiometabolice în antecedente, arterioscleroză, hipertensiune arterială, diabet zaharat, vârstă înaintată, riscul potențial de trombogenicitate poate fi mai mare după tratament.

Pacienții trebuie evaluați înainte și după administrarea de fidanacogen elaparvovec pentru factori de risc pentru tromboză și factori de risc cardiovascular general. Pe baza nivelurilor atinse ale activității factorului IX, pacienții trebuie sfătuiți în concordanță cu afecțiunea lor individuală. Pacienții trebuie să solicite imediat îngrijiri medicale dacă observă semne sau simptome care ar putea indica un eveniment trombotic.

Pacienți imunocompromiși

În studiile clinice cu fidanacogen elaparvovec nu au fost înrolați pacienți imunocompromiși, inclusiv pacienți supuși unui tratament imunosupresor în cele 30 de zile anterioare perfuziei cu fidanacogen elaparvovec.

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la acești pacienți nu au fost stabilite. Utilizarea la pacienții imunocompromiși se bazează pe analiza specialiștilor din domeniul sănătății, ținând cont de starea generală de sănătate a pacientului și de potențialul de utilizare a corticosteroizilor după tratamentul cu fidanacogen elaparvovec.

Utilizarea concentratelor de factor IX sau a agenților hemostatici după tratamentul cu fidanacogen elaparvovec

După administrarea de fidanacogen elaparvovec:

- Concentratele de factor IX/agenții hemostatici pot fi utilizați în pregătirea perioperatorie și în

cazul procedurilor invazive, intervenții chirurgicale, traumatisme sau hemoragii, respectând recomandările din ghidurile de tratament actuale pentru abordarea terapeutică a hemofiliei și în funcție de nivelurile actuale de activitate a factorului IX ale pacientului.

- În cazul în care nivelurile de activitate a factorului IX ale pacientului sunt în mod constant ≤ 2 UI/dl și pacientul a prezentat episoade recurente de sângerare spontană, medicii trebuie să ia în considerare utilizarea concentratelor de factor IX pentru a minimiza astfel de episoade, respectând recomandările din ghidurile actuale de tratament pentru abordarea terapeutică a hemofiliei. Articulațiile țintă trebuie tratate respectând recomandările relevante din ghidurile de tratament.

Atunci când se monitorizează activitatea hemostatică a pacientului, consultați pct. 4.4. pentru analize de laborator după perfuzia cu BEQVEZ.

Tratamentul repetat și impactul asupra altor terapii mediate de AAV

Nu se știe încă dacă sau în ce condiții poate fi repetată terapia cu fidanacogen elaparvovec și în ce măsură anticorpii endogeni cu reactivitate încrucișată dezvoltată ar putea interacționa cu capsidul vectorilor AAV utilizați de alte terapii genice, ceea ce ar putea avea un impact asupra eficacității tratamentului acestora.

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

Pacienții tratați cu acest medicament nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant. Aceste informații sunt furnizate prin intermediul cardului pacientului, care trebuie înmănat pacientului după tratament.

Supraveghere pe termen lung

Este de așteptat ca pacienții să fie înscrși într-un registru pentru a supraveghea pacienții cu hemofilie timp de 15 ani după perfuzie, pentru a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea acestei terapii genice pe termen lung.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică este practic „fără sodiu”.

BEQVEZ va fi diluat cu soluții care conțin sodiu (vezi pct. 6.6) și acest lucru trebuie luat în considerare în raport cu cantitatea totală de sodiu care va fi administrată pacientului din toate sursele.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Medicamente sau substanțe hepatotoxice

Experiența cu utilizarea fidanacogen elaparvovec la pacienții care primesc medicamente hepatotoxice sau care utilizează substanțe hepatotoxice este limitată. Trebuie să se acorde atenție la administrarea de medicamente potențial hepatotoxice, suplimente pe bază de plante și alcool la pacienții tratați cu fidanacogen elaparvovec, deoarece eficacitatea fidanacogen elaparvovec poate fi redusă, iar riscul de reacții hepatice grave poate crește în urma administrării fidanacogen elaparvovec.

Înainte de administrarea fidanacogen elaparvovec, medicamentele pe care pacientul le ia concomitent trebuie revizuite pentru a stabili dacă acestea trebuie modificate pentru a preveni posibilele interacțiuni anticipate.

După administrarea fidanacogen elaparvovec, medicamentele pe care pacientul le ia concomitent trebuie monitorizate în special în primul an și trebuie evaluată necesitatea de a schimba medicamentele luate concomitent pe baza stării de sănătate și a riscului hepatic al pacienților. Atunci când se începe administrarea unui nou medicament, se recomandă monitorizarea atentă a nivelurilor de activitate a ALT și a nivelurilor de activitate a factorului IX (de exemplu, săptămânal sau la fiecare 2 săptămâni în prima lună) pentru a evalua efectele potențiale asupra ambelor niveluri.

Interacțiuni cu medicamente care pot reduce sau crește concentrațiile plasmaticice ale corticosteroizilor

Medicamentele care pot reduce sau determina creșterea concentrației plasmaticice a corticosteroizilor (de exemplu, medicamentele care induc sau inhibă citocromul P450 3A4) pot scădea eficacitatea regimului de corticosteroizi sau pot determina creșterea reacțiilor adverse ale acestora (vezi pct. 4.4).

Vaccinări

Înainte de administrarea perfuziei cu fidanacogen elaparvovec, trebuie confirmat că vaccinările pacientului sunt la zi. Este posibil ca schema de vaccinare a pacientului să necesite ajustare pentru a se adapta la tratamentul imunomodulator concomitent. Nu trebuie administrate vaccinuri cu virusuri vii pacienților care urmează un tratament imunomodulator.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Nu au fost efectuate studii speciale de fertilitate/embriofoetale la animale pentru a evalua dacă utilizarea la femeile de vârstă fertilă și în timpul sarcinii poate dăuna nou-născutului (riscul teoretic de integrare a vectorului viral în celulele fetale prin transmitere verticală). Mai mult, nu există date disponibile pentru a recomanda o durată specifică a măsurilor contraceptive la femeile de vârstă fertilă. Prin urmare, BEQVEZ nu este recomandat femeilor de vârstă fertilă.

Contracepția după administrarea la bărbați

Timp de 6 luni după administrarea de fidanacogen elaparvovec, pacienții tratați care au potențial fertil și partenerele lor de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să prevină sau să amâne sarcina folosind metode contraceptive de barieră și să evite contactul cu materialul seminal. Bărbații tratați cu fidanacogen elaparvovec nu trebuie să doneze spermă, pentru a minimiza riscul potențial de transmitere pe linie germinală paternă (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Experiența privind utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii nu este disponibilă. Nu au fost efectuate studii privind reproducerea la animale. Fidanacogen elaparvovec nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fidanacogen elaparvovec se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. BEQVEZ nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există informații disponibile privind efectele fidanacogen elaparvovec asupra fertilității la femeie sau bărbat (vezi pct. 5.3)

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Perfuzia cu fidanacogen elaparvovec poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum sunt cefaleea și amețeala, care au apărut la scurt timp după administrarea fidanacogen elaparvovec, pacienții trebuie sfătuiți să manifeste prudență atunci când conduc autovehicule și folosesc utilaje până când sunt siguri că acest medicament nu îi afectează în mod negativ (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecvent raportată reacție adversă în urma administrării a fost creșterea transaminazelor (43,3%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța fidanacogen elaparvovec a fost evaluată la 60 de pacienți care au primit doza recomandată (5×10^{11} genomuri vector/kg) în 2 studii clinice deschise. Reacțiile adverse identificate în cazul fidanacogen elaparvovec sunt prezentate în Tabelul 5.

Reacțiile adverse sunt clasificate în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și cu categoriile de frecvență. Categoriile de frecvență sunt derivate în conformitate cu următoarele convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5. Lista reacțiilor adverse la fidanacogen elaparvovec în format tabelar

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, Amețeală	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale **, Greață	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Transaminaze crescute *	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră , Astenie	Frecvente
Investigații diagnostice	Creșterea creatininei serice, Creșterea lactatdehidrogenazei serice	Frecvente

* Include termenii alanin transaminază (ALT) crescută, aspartat transaminază (AST) crescută, enzimă hepatică crescută, funcție hepatică anormală, testul funcției ficatului anormal, transaminaze crescute.

** Include dureri abdominale și dureri epigastrice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Anomalii ale testelor de laborator hepatice

Patruzeci și trei dintre cei 60 (71,7%) de pacienți au avut creșteri ale ALT și 44 dintre cei 60 (73,3%) de pacienți au avut creșteri ale AST. Treizeci și șapte dintre cei 60 (61,7%) de pacienți cu creșteri ale ALT au avut și creșteri ale AST. Timpul median până la apariția primei creșteri a ALT a fost de 39 de zile (intervalul: 2 până la 2186 zile) și timpul mediu până la remiterea primei creșteri a ALT a fost de 13 zile (intervalul: 4 până la 1373 zile). Toate episoadele de creștere a ALT (52/52) de la toți participanții (36/36) care au început în interval de 120 de zile de la perfuzia cu fidanacogen elaparvovec s-au remis. Treizeci și unu de participanți au avut 58 de episoade de creștere a ALT după ziua 120, și 83% dintre episoade s-au soluționat la data limită de colectare a datelor. Dintre pacienții a căror situație nu s-a soluționat, doar 3 au rămas > LSN.

Treizeci și unu din 60 (51,7%) de pacienți au primit corticosteroizi. Timpul mediu până la inițierea tratamentului cu corticosteroizi a fost de 46 de zile. Durata medie a tratamentului cu corticosteroizi a fost de 112 zile (interval: de la 41 până la 276 de zile). Printre cei care au primit corticosteroizi (n=31), niciun pacient nu a prezentat creșteri de gradul 3 sau mai mari ale ALT sau ale bilirubinei, așa cum se arată în Tabelul 6 de mai jos.

Tabelul 6. Numărul (%) de pacienți cu creștere a ALT sau bilirubinei și schimbarea gradului de creștere între înainte de inițierea tratamentului cu corticosteroizi și după încetarea tratamentului cu corticosteroizi

	N=31[*] n (%)		
Creștere ALT ≥ gradul 3 înainte de tratamentul cu corticosteroizi[^]	0 (0%)		
Creștere ALT ≥ gradul 3 după încetarea tratamentului cu corticosteroizi^{&}	0 (0%)		
Creșterea concentrației bilirubinei ≥ gradul 3 înainte de tratamentul cu corticosteroizi[^]	0 (0%)		
Creșterea concentrației bilirubinei ≥ gradul 3 după încetarea tratamentului cu corticosteroizi^{&}	0 (0%)		
	După încetarea tratamentului cu corticosteroizi^{&}		
Înainte de tratamentul cu corticosteroizi	Normal	Gradul 1	Gradul 2
Creșterea ALT			
Normal	16 (51,6%)	4 (12,9%)	0
Gradul 1	8 (25,8%)	2 (6,5%)	0
Gradul 2	1 (3,2%)	0	0
Creșterea concentrației bilirubinei			
Normal	28 (90,3%)	3 (9,7%)	0
Gradul 1	0	0	0

* Participanți care au primit corticosteroizi.

[^] Ultimul rezultat pentru enzima hepatică ALT și bilirubină înainte de inițierea tratamentului cu corticosteroizi.

[&] Concentrația maximă a enzimei hepatice ALT și bilirubinei după încetarea tratamentului cu corticosteroizi.

Gradele CTCAE pentru creșterea ALT: Gradul 1: > LSN până la 3,0 × LSN dacă valoarea inițială a fost normală; de la 1,5 până la 3,0 × valoarea inițială dacă valoarea inițială a fost anormală. Gradul 2: > 3,0 până la 5,0 × LSN dacă valoarea inițială a fost normală; > 3,0 până la 5,0 × valoarea inițială dacă valoarea inițială a fost anormală. Gradul 3: > 5,0 până la 20,0 × LSN dacă valoarea inițială a fost normală; > 5,0 până la 20,0 × valoarea inițială dacă valoarea inițială a fost anormală. Gradul 4: > 20,0 × LSN dacă valoarea inițială a fost normală; > 20,0 × valoarea inițială dacă valoarea inițială a fost anormală.

Gradele CTCAE pentru creșterea concentrației bilirubinei: Gradul 1: > LSN până la 1,5 × LSN dacă valoarea inițială a fost normală; de la 1,0 până la 1,5 × valoarea inițială dacă valoarea inițială a fost anormală. Gradul 2: > 1,5 până la 3,0 × LSN dacă valoarea inițială a fost normală; > 1,5 până la 3,0 × valoarea inițială dacă valoarea inițială a fost anormală. Gradul 3: > 3,0 până la 10,0 × LSN dacă valoarea inițială a fost normală; > 3,0 până la 10,0 × valoarea inițială dacă valoarea inițială a fost anormală. Gradul 4: > 10,0 × LSN dacă valoarea inițială a fost normală; > 10,0 × valoarea inițială dacă valoarea inițială a fost anormală.

Imunogenicitate

Administrarea de fidanacogen elaparovect are potențialul de a genera răspuns imun sub formă de anticorpi neutralizanți împotriva capsidei vectorului, a transgenei (factorul IX derivat din virus) și ca răspuns celular împotriva celulelor transduse care produc factor IX.

Niciun pacient nu a dezvoltat inhibitori ai factorului IX în timpul studiilor clinice care utilizau fidanacogen elaparvovec. În prezent nu există date cu privire la eficacitatea fidanacogen elaparvovec atunci când este utilizat la pacienți cu antecedente de inhibitori ai factorului IX.

O creștere susținută a anticorpilor neutralizanți anti-AVRh74var a fost observată după administrarea de fidanacogen elaparvovec la toți pacienții care au participat la studii clinice și la care s-a făcut evaluarea anticorpilor neutralizanți. În studiul clinic de fază 3, valoarea medie a titrului anticorpilor neutralizanți anti-AVRh74var în săptămâna 52 a fost de 28 531,10 și a rămas în general ridicată la evaluarea din săptămâna 156.

Pacienții tratați cu fidanacogen elaparvovec au fost testați pentru răspunsurile imune celulare la întreaga cantitate de capsidă și de factor IX utilizând un test ELISpot IFN- γ . Rezultatele ELISpot nu au arătat o tendință ca o funcție de timp a răspunsului presupus al limfocitelor T (pe baza unui ELISpot pozitiv) în perioada de 1 an după perfuzie, fie în studiile clinice de fază 3, fie în cele de fază 1/2.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date din studiile clinice privind supradozajul cu fidanacogen elaparvovec. Se recomandă supravegherea clinică atentă și monitorizarea parametrilor de laborator (include teste de biochimie clinică și teste hematologice) pentru răspunsul imunitar sistemic (vezi pct. 4.4). În caz de supradozaj se recomandă tratamentul simptomatic și de susținere, la recomandarea medicului curant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Factori de coagulare a sângelui, codul ATC: <încă nealocat>

Mecanism de acțiune

Fidanacogen elaparvovec este o terapie genică concepută pentru a introduce o copie funcțională a genei factorului IX (FIX-R338L), varianta Padua cu activitate ridicată, în celulele transduse pentru a aborda cauza fundamentală monogenică a hemofiliei B.

Fidanacogen elaparvovec este un vector AAV recombinant non-replicant care utilizează capsida AAVRh74var pentru a livra o transgenă stabilă a factorului IX uman. Capsida AAVRh74var este capabilă să transducă hepatocitele, locul natural de sinteză a factorului IX. Gena factorului IX prezentă în fidanacogen elaparvovec este concepută pentru a rămâne predominant sub formă de ADN episomal în interiorul celulelor transduse, iar expresia transgenei este determinată de un promotor specific ficatului, ceea ce are ca rezultat o expresie specifică țesutului, continuă și susținută a proteinei factorului IX.

Terapia cu fidanacogen elaparvovec are ca rezultat o activitate măsurabilă a factorului IX de coagulare derivat din vector.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea fidanacogen elaparvovec a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază 3, deschis, în mai multe centre de studiu (C0371002, N = 45). În cadrul studiului au fost înrolați pacienți adulți de sex masculin cu vârste cuprinse între 18 și 62 de ani cu hemofilie B moderat severă până la severă (activitate a factorului IX $\leq 2\%$), care au fost negativi pentru anticorpii neutralizanți (nAb) la AAVRh74var și care au primit o singură doză de fidanacogen elaparvovec în perfuzie intravenoasă de 5×10^{11} gv/kg de greutate corporală. Pacienții vor continua să fie urmăriți după perfuzie timp de 6 ani per pacient. Toți pacienții au finalizat un studiu preliminar de cel puțin 6 luni pentru a culege datele de bază privind sângerările și perfuziile, în care pacienții au primit profilaxia ca tratament obișnuit. Aceste date au servit drept control pentru comparație cu datele de eficacitate după perfuzia cu fidanacogen elaparvovec.

Studiul a exclus pacienții cu infecție activă cu hepatită B sau C, ALT/AST/ALP $> 2 \times$ LSN, bilirubină $> 1,5 \times$ LSN, boală de ficat sau biliară instabilă și fibroză hepatică semnificativă. Treizeci și trei din 45 (73,3%) de pacienți erau de rasă albă, 7 (15,6%) erau asiatici, 1 (2,2%) era de culoare sau afro-americani și pentru 4 (8,9%) nu au fost raportate aceste date.

Criteriul primar de evaluare a eficacității a fost rata de sângerare anualizată (ABR) pentru sângerările totale (tratate și netratate) din săptămâna 12 până în luna 15 față de regimul profilactic cu factor IX din cadrul îngrijirii obișnuite, comparând perioadele pre și post-perfuzie cu fidanacogen elaparvovec.

Criteriile secundare de evaluare au inclus ABR pentru sângerările tratate, rata de perfuzie anualizată (RPA) a factorului IX exogen și consumul anualizat de FIX, toate din săptămâna 12 până în luna 15. Nivelul activității factorului IX derivat din vector este prezent până la 36 de luni.

ABR și utilizarea anualizată a factorului IX exogen

ABR_{total} colectat în perioada de introducere înainte de perfuzia cu vector în timp ce pacientul primește un regim de profilaxie ca parte a îngrijirii de rutină a fost de 4,50 (ÎI 95%: 1,84, 7,16) și ABR_{total} din săptămâna 12 până în luna 15 după perfuzia de fidanacogen elaparvovec a fost de 1,44 (ÎI 95%: 0,57, 2,31). Fidanacogen elaparvovec a dus la o scădere semnificativă statistic a ABR_{total} (diferența de tratament și ÎI 95%: -3,06 [-5,34, -0,78], p bilateral = 0,0084) în comparație cu profilaxia cu factor IX.

Șase din 45 de pacienți (13,3%) au reluat profilaxia cu factor IX după perfuzia cu fidanacogen elaparvovec (motiv principal: 5 din cauza FIX:C scăzut și 1 din cauza frecvenței sângerărilor), timpul până la reluare variind de la 5,1 luni până la 20,5 luni.

Rezultatele eficacității fidanacogen elaparvovec în ceea ce privește ABR_{total}, ABR_{tratate}, ABR_{total} pentru tipuri specifice (spontan, articular, articulație țintă), VPA (viteza de perfuzie anualizată) și consumul de FIX anualizat sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Studiul C0371002: rata de sângerare anualizată, perfuziile de factor anualizate și consumul de factor IX anualizat

	Profilaxia cu factor IX (N=45)	BEQVEZ (N=45)
ABR_{total}*		
Estimare bazată pe model (ÎI 95%)	4,50 (1,84, 7,16)	1,44 (0,57, 2,31)
Diferență de tratament (ÎI 95%)		-3,06 (-5,34, -0,78)
Valoarea p pentru diferența de tratament		0,0084
Reducere procentuală (ÎI 95%)		68,0% (44,3%, 81,7%)
n (%) de pacienți fără nicio sângerare	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{tratate}		
Estimare bazată pe model (ÎI 95%)	3,34 (1,70, 4,98)	0,73 (0,23, 1,23)
Diferență de tratament (ÎI 95%)		-2,61 (-4,27, -0,96)
Valoarea p pentru diferența de tratament		0,0020
Reducere procentuală (ÎI 95%)		78,2% (51,6%, 90,1%)

	Profilaxia cu factor IX (N=45)	BEQVEZ (N=45)
n (%) de pacienți fără nicio sângerare	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{total} pentru sângerarea spontană		
Estimare bazată pe model (ÎÎ 95%)	3,23 (0,91, 5,56)	0,68 (0,19, 1,18)
Valoarea p pentru diferența de tratament		0,0191
Reducere procentuală (ÎÎ 95%)		78,9% (56,0%, 89,9%)
n (%) de pacienți fără nicio sângerare	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{total} pentru sângerarea articulațiilor		
Estimare bazată pe model (ÎÎ 95%)	3,73 (1,32, 6,14)	0,85 (0,33, 1,38)
Valoarea p pentru diferența de tratament		0,0100
Reducere procentuală (ÎÎ 95%)		77,2% (57,4%, 87,8%)
n (%) de pacienți fără nicio sângerare	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{total} pentru sângerarea articulației țintă		
Estimare bazată pe model (ÎÎ 95%)	2,54 (0,28, 4,80)	0,39 (0,02, 0,75)
Valoarea p pentru diferența de tratament		0,0372
Reducere procentuală (ÎÎ 95%)		84,8% (68,8%, 92,6%)
n (%) de pacienți fără nicio sângerare	37 (82,2)	39 (86,7)
VPA		
Valoare medie (DS)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Mediană (Q1, Q3)	52,58 (46,81, 71,22)	0,00 (0,00, 3,77)
Reducere procentuală		92,3%
n (%) de pacienți fără nicio perfuzie	0	29 (64,4)
Consumul anualizat de factor IX (UI/kg)		
Valoare medie (DS)	3 168,56 (1 635,545)	239,39 (539,617)
Mediană (Q1, Q3)	2 350,07 (2 010,78, 4 353,49)	0,00 (0,00, 177,09)
Reducere procentuală		92,4%

* Evenimentele de sângerare care au apărut după reluarea profilaxiei au fost incluse în analiza din săptămâna 12 până în luna 15.

Perioada de analiză a fost cuprinsă între săptămâna 12 și luna 15 după perfuzia de BEQVEZ. Niciun participant nu s-a retras din studiu înainte de luna 15.

Estimări ABR bazate pe model și valoarea p bilaterală pentru diferența de tratament dintr-un model liniar generalizat (MLG) cu măsurări repetate, cu distribuție binomială negativă și funcție relație de identitate. Reducerea procentuală pentru ABR dintr-un MLG cu măsuri repetate cu distribuție binomială negativă și funcție relație logaritmică.

ABR_{total} = Rata de sângerare anualizată pentru toate sângerările (tratate și netratate cu factor IX, cu excepția sângerărilor efectuate pentru procedură).

ABR_{tratate} = Rata de sângerare anualizată pentru sângerările tratate (tratate cu factor IX, cu excepția sângerărilor efectuate pentru procedură). ÎÎ = interval de încredere.

VPA = Viteza de perfuzie anualizată (din orice motiv, inclusiv perfuzii perioperatorii).

Activitatea factorului IX

Începând cu săptămâna 12, nivelurile factorului IX au rămas stabile. Nivelul de activitate a factorului IX în timp, în funcție de test, este prezentat în Tabelul 8.

Tabelul 8. Studiul C0371002: activitatea factorului IX în timp în funcție de test

				Modificare față de valoarea inițială ^s		
Vizita	n	Valoare medie (DS)	Mediană (min, max)	Medie LS (ES) [^]	IÎ 95%	Valoarea p unilaterală [^]
Test într-o singură etapă (reactiv SynthASil)*						
Săptămâna 12	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2, 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39, 31,87)	< 0,0001
Luna 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9, 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00, 31,51)	< 0,0001
Luna 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9, 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44, 29,95)	< 0,0001
Luna 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9, 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38, 29,93)	< 0,0001
Luna 36	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9, 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54, 31,40)	< 0,0001
Test într-o singură etapă (reactiv Actin-FSL)						
Săptămâna 12	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7, 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99, 16,08)	< 0,0001
Luna 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6, 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38, 15,47)	< 0,0001
Luna 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9, 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02, 16,12)	< 0,0001
Luna 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9, 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24, 17,37)	< 0,0001
Luna 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9, 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86, 20,90)	< 0,0001
Test cromogenic						
Săptămâna 12	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4, 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71, 15,84)	< 0,0001
Luna 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9, 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96, 16,12)	< 0,0001
Luna 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9, 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52, 16,69)	< 0,0001
Luna 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9, 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96, 16,17)	< 0,0001
Luna 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9, 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61, 14,29)	< 0,0001

Orice probe prelevate în termen de 7 zile (14 zile în cazul în care s-a utilizat un produs cu timp de înjumătățire prelungit) de la terapia de substituție FIX exogenă nu au fost eligibile.

În cazul în care un participant și-a retras consimțământul, a abandonat prematur studiul sau a reluat profilaxia FIX, atunci evaluările la vizitele care au urmat retragerii/abandonului/reluării au fost estimate ca fiind de 1,9%, pe baza severității bolii lor la momentul inițial (0,9% dacă era severă și 1,9% dacă era moderat severă).

* Test într-o singură etapă pe bază de silice

^s Valoarea inițială a FIX:C a fost estimată pe baza nivelului de severitate a bolii raportat la momentul inițial. În cazul în care participantul se afla în categoria severă (FIX:C < 1%), FIX:C de la momentul inițial a fost estimat ca fiind 0,9%. În cazul în care participantul se afla în categoria moderat severă (FIX:C 1 până la ≤ 2%), FIX:C de la momentul inițial a fost estimat ca fiind 1,9%.

[^] Media celor mai mici pătrate (LS), eroarea standard (ES), IÎ 95% și valoarea p unilaterală au fost obținute din modelul cu efect mixt linear cu măsurări repetate (MMRM) cu participantul ca efect aleatoriu și vizita de studiu ca efect fix. Vizitele de studiu cu n ≥ 10 au fost incluse în model.

Procentul participanților în studiul C0371002 care a obținut în timp praguri specifice ale nivelului activității factorului IX, în funcție de test, sunt prezentate în Tabelul 9.

În luna 15, 85% dintre pacienți (33 din 39) au atins niveluri ale activității FIX $\geq 5\%$, situându-se astfel în zona formei ușoare de hemofilie, pe baza testului SynthASil într-o singură etapă, și, 67% și 71% pe baza testului Actin-FSL într-o singură etapă și, respectiv, a testului cromogenic. În luna 24, 82% dintre pacienți (32 din 39) au atins niveluri ale activității FIX $\geq 5\%$ situându-se astfel în zona formei ușoare de hemofilie, pe baza testului SynthASil într-o singură etapă, și 71% și 69% pe baza testului Actin-FSL într-o singură etapă și, respectiv, a testului cromogenic.

Table 9. Participanți care în timp s-au încadrat în diferite intervale de activitate a factorului IX în studiul C0371002

Vizită	Interval FIX:C	BEQVEZ (N=45)		
		Test într-o singură etapă (reactiv SynthASil)* n (%)	Test într-o singură etapă (reactiv Actin FSL) n (%)	Test cromogenic n (%)
Săptămâna 12	Total	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
Luna 6	Total	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
Luna 15	Total	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
Luna 24	Total	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
Luna 36	Total	13	13	13
	0 - < 5%	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	5 - < 15%	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	15 - < 40%	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	40 - < 150%	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	$\geq 150\%$	0	0	0

Nicio probă prelevată în termen de 7 zile (14 zile în cazul în care s-a utilizat un produs cu timp de înjumătățire prelungit) de la terapia de substituție FIX exogenă nu a fost eligibilă.

În cazul în care un participant și-a retras consimțământul, a abandonat prematur studiul sau a reluat profilaxia FIX, atunci evaluările la vizitele care au urmat retragerii/abandonului/reluării au fost estimate pe baza severității bolii lor la momentul inițial (0,9% dacă era severă și 1,9% dacă era moderat severă).

* Test într-o singură etapă pe bază de silice

Efectul pe termen lung

În studiul C0371002, eficacitatea a rămas stabilă pe parcursul anului 2 până în anul 4 după perfuzia cu fidanacogen elaparovvec (Tabelul 10).

Tabelul 10. Rezumatul ABR_{total}, VPA și consumului anualizat de factor IX în timp*

	Anul 2 (de la luna 15 la luna 24) (N=44)	Anul 3 (de la luna 24 la luna 36) (N=40)	Anul 4 (de la luna 36 la luna 48) (N=15)	Urmărire generală[#] (N=45)
ABR_{total}				
Numărul (%) de pacienți fără nicio sângerare	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Valoare medie (DS)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Mediană (min, max)	0,00 (0,0, 5,6)	0,00 (0,0, 8,2)	0,00 (0,0, 2,6)	0,00 (0,0, 9,9)
VPA				
Numărul (%) de pacienți fără nicio perfuzie	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Valoare medie (DS)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Mediană (min, max)	0,00 (0,0, 92,4)	0,00 (0,0, 81,2)	0,00 (0,0, 18,3)	0,00 (0,0, 53,3)
Consumul anualizat de FIX (UI/kg)				
Valoare medie (DS)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Mediană (min, max)	0,00 (0,0, 4402,7)	0,00 (0,0, 2752,5)	0,00 (0,0, 724,7)	0,00 (0,0, 2304,8)
Numărul de participanți care au reluat profilaxia FIX (n)	1	0	0	6 ^s

* Pacienții au avut o durată variabilă de urmărire după perfuzia de fidanacogen elaparvovec, iar ratele de sângerare și de perfuzie au fost anualizate în cadrul fiecărei perioade.

Din săptămâna 12 până la 30 august 2023

^s Cinci (5) participanți au reluat profilaxia FIX între luna 5 și luna 15.

Dacă regimul de profilaxie FIX a fost reluat pentru un pacient, atunci perioada care a urmat reluării regimului de profilaxie a fost exclusă din calculul criteriului de evaluare final pentru ABR, dar a fost totuși inclusă în calculul VPA.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu BEQVEZ la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul deficienței congenite de factor IX (hemofilie B). Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nivelurile de ADN al vectorului fidanacogen elaparvovec au fost măsurate și cuantificate în sânge și în diferite medii de excreție cu ajutorul unui test cantitativ de reacție în lanț a polimerazei (qPCR).

Acest test este sensibil și specific pentru ADNul vectorului fidanacogen elaparovvec, dar poate detecta și fragmente de ADN.

Farmacocinetică clinică și eliminare

Eliminarea vectorului după perfuzia cu fidanacogen elaparovvec a fost evaluată la 60 de pacienți la mai multe momente în cadrul studiilor clinice (C0371005/C0371003 și C0371002). ADN-ul vectorului a fost excretat în celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC), salivă, urină, spermă și ser/plasmă. În general, nivelurile maxime de ADN vectorial au apărut în primele două săptămâni după perfuzie. Cele mai mari concentrații de ADN vectorial au fost măsurate în ser/plasmă în comparație cu celelalte medii lichide (salivă, urină, spermă). În plasmă (măsurată numai în cadrul C0371002), s-a observat o medie a vârfurilor concentrației de ADN vectorial de $2,008 \times 10^9$ gv/ml. Media vârfurilor concentrației de ADN vectorial în orice mediu de eliminare a fost de $6,261 \times 10^6$ gv/ml.

Eliminarea completă a ADN-ului vectorial a fost definită ca fiind obținută în urma a 3 rezultate negative consecutive (adică sub limita de cuantificare; SLC). ADN-ul vectorial s-a eliminat complet din ser, plasmă, salivă și spermă într-un interval mediu de 1-4 luni după perfuzie, iar PBMC a fost fluidul din care eliminarea completă s-a făcut cel mai lent, într-un interval mediu de 12 luni. În urină, concentrația maximă de ADN vectorial a fost foarte scăzută în comparație cu cea din plasmă și a scăzut până la eliminarea completă într-un interval mediu de 4 săptămâni după perfuzie. În toate studiile, timpul maxim observat pentru eliminarea completă a ADN-ului vectorial din salivă, urină și spermă a fost de 105 zile, 87 zile și, respectiv, 154 zile.

Pentru a caracteriza mai bine materialul eliminat, probele de salivă, spermă și urină de la un subset de 17 pacienți din studiul C0371002 au fost testate cu ajutorul unui tratament cu nuclează (MNază) înainte de extragerea ADN. Tratamentul cu nuclează digeră ADN-ul vectorial liber, astfel încât acesta nu poate fi cuantificat, asigurându-se faptul că materialul cuantificat în urma digestiei este doar ADN viral încapsulat. După tratamentul cu nuclează și extracția ulterioară a ADN-ului, cantitatea de fidanacogen elaparovvec a fost măsurată prin qPCR. În salivă, concentrațiile medii au fost similare timp de până la 2 săptămâni între subgrupele cu tratament cu MNază și fără MNază, în timp ce toți participanții au avut concentrații SLC până în săptămâna 9. În spermă, concentrațiile medii au fost cu aproximativ 33% mai scăzute în subgrupa cu tratament cu MNază până în săptămâna 3 și SLC pentru toți participanții până în săptămâna 11. În urină, concentrațiile medii au fost cu aproximativ 30% mai scăzute în subgrupa cu tratament cu MNază până la 72 de ore după perfuzie și SLC pentru toți participanții până în săptămâna 2.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate generală

Nu au fost observate efecte adverse în cadrul unui studiu de toxicitate generală de 90 de zile, cu o doză intravenoasă unică, efectuat la maimuțe cynomolgus la doze de până la 5×10^{12} gv/kg (de 10 ori doza recomandată la om). În cadrul unui studiu de biodistribuție la maimuțe, probe din 22 de țesuturi au fost colectate la 30 și 92 de zile după tratament. Cele mai ridicate niveluri de ADN vectorial au fost găsite în ficat, cu niveluri de aproximativ 20 de ori mai mari decât în splină, organul cu al doilea cel mai abundent nivel de ADN genomic. A existat o biodistribuție foarte mică la nivelul testiculelor.

Genotoxicitate

Într-un studiu referitor la integrarea vectorului, cu durata de 2 ani, efectuat la maimuțe cynomolgus cărora li s-a administrat 5×10^{12} gv/kg (de 10 ori doza recomandată la om), nu a existat niciun indiciu că integrarea ADN-ului vectorial în ADN-ul celulei gazdă a dus la alterarea funcției ficatului sau la hiperplazie hepatocelulară și carcinom pe o perioadă de până la 2 ani. Profilul de integrare a fost considerat benign deoarece integrările au fost, în general, aleatorii, cu o frecvență scăzută, inferioară estimărilor publicate privind rata de mutații spontane pentru ficat, și datorită absenței unei expansiuni clonale semnificative. Nu au fost stabilite date de siguranță non-clinice pentru perioada care depășește intervalul de timp de 2 ani.

Carcinogenicitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenicitate. Rezultatele analizei situsului de integrare efectuate la maimuțele cynomolgus și la câinii cu hemofilie B au indicat un profil benign și nu au existat dovezi de expansiune clonală. Nu a existat nicio dovadă de hiperplazie hepatocelulară la maimuțele necropsiate la 92 de zile sau la 2 ani, nici la șoareci în cadrul studiului cu durată de 1 an.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării

Nu au fost efectuate studii dedicate de toxicitate asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării, inclusiv evaluări embrio-fetale și de fertilitate cu fidanacogen elaparvovec, deoarece bărbații reprezintă majoritatea grupei de pacienți care urmează să fie tratată cu fidanacogen elaparvovec. Potențialul de transmitere pe linie germinală a fost evaluat la iepurii masculi, iar vectorul nu a mai fost detectabil în materialul seminal la 5 luni după administrare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat dihidrogen sodic monohidrat (E339)

Fosfat hidrogen disodic heptahidrat (E339)

Clorură de sodiu

Poloxamer 188

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane congelate nedeschise

3 ani

Flacoane decongelate nedeschise

Flacoanele congelate din cutia interioară vor avea nevoie de până la 1 oră pentru a se decongela la temperatura camerei (până la 30 °C). Timpul total la temperatura camerei între momentul scoaterii flacoanelor din zona de depozitare congelată și începutul preparării dozei nu trebuie să depășească 3 ore.

Odată decongelat, medicamentul nu trebuie recongelat și poate fi păstrat la frigider la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C în ambalajul interior timp de 24 de ore.

Soluție diluată pentru perfuzie

În urma diluției în soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) cu albumină serică umană (ASU) 0,25%, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 30 °C. Administrarea dozei de fidanacogen elaparvovec la pacient trebuie finalizată în termen de 24 de ore de la pregătirea dozei.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi cuprinse între -90 °C și -60 °C și a se transporta la temperaturi cuprinse între -100 °C și -60 °C. Ambalajele originale scoase din zona de depozitare congelată (între -90 °C și -60 °C) pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 30 °C) timp de până la 5 minute pentru transferul între medii cu temperaturi foarte scăzute.

A se păstra în poziție verticală, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

BEQVEZ este furnizat într-un flacon de 2 ml din copolimer de olefină ciclică cu un dop elastomeric și un capac de plastic cu fixare rapidă. Fiecare flacon conține un volum suficient pentru a asigura un volum extractabil de 1 ml.

Numărul total de flacoane din fiecare ambalaj finit corespunde necesarului de dozare pentru fiecare pacient în parte, în funcție de greutatea corporală și de concentrația reală, și este specificat pe ambalaj și în FIL. Ambalajul finit va consta din flacoane, care sunt incluse în cutia interioară, și așezate în ambalajul exterior (ambalajul specific pentru pacient).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

BEQVEZ trebuie transportat în cadrul secției de terapie în recipiente închise, rezistente la șocuri mecanice și etanșe la scurgeri.

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

BEQVEZ trebuie manipulat aseptice, în condiții sterile.

În timpul manipulării sau administrării BEQVEZ personalul medical trebuie să poarte echipament individual de protecție (care include mănuși de protecție, ochelari de protecție, halat de laborator și măști de protecție).

Decongelare

- A se păstra în ambalajul original pentru a evita expunerea directă la lumina solară și la razele ultraviolete.
- A se păstra BEQVEZ în poziție verticală, în ambalajul original.
- Scoateți cutia interioară din cutia exterioară.
- Decongelați flacoanele de BEQVEZ în poziție verticală în cutia interioară timp de 1 oră la temperatura camerei (de la 15 °C la 30 °C).
- Flacoanele pot fi ușor rotite, dar nu agitate sau răsturnate.
- Timpul total la temperatura camerei între momentul scoaterii flacoanelor din zona de depozitare congelată și începutul preparării dozei nu trebuie să depășească 3 ore.
- Inspectați vizual flacoanele pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare, înainte de utilizare. Asigurați-vă că nu există cristale de gheață vizibile în soluție. Nu utilizați flacoane

care conțin particule vizibile. Soluția decongelată din flacon trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau ușor maronie.

- Flacoanele nu trebuie recongelate.

Prepararea înainte de administrare

Acest medicament este preparat pentru perfuzie intravenoasă prin diluarea în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) cu albumină serică umană (ASU) 0,25%.

Prepararea soluției pentru diluare (soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) cu ASU 0,25%)

- ASU utilizată pentru prepararea acestui medicament trebuie să fie disponibilă în comerț. Se recomandă o ASU de 20% g/v sau 25% g/v.
- Calculați volumul de ASU necesar pentru a obține o concentrație finală a ASU de 0,25% g/v într-un volum final de perfuzie de 200 ml.
- Calculați volumul de medicament necesar pentru tratamentul specific pacientului.
 - Consultați FIL care însoțește medicamentul pentru informații referitoare la concentrația reală de genomuri vector per flacon și pentru etapele de calcul al medicamentului.
 - Notă: Concentrația de genomuri vector dată în FIL este concentrația reală pentru fiecare flacon care trebuie utilizat pentru calculul preparării dozei.
- Calculați volumul de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) necesar pentru a obține un volum final de perfuzie de 200 ml atunci când este combinat cu medicamentul și ASU.
- Combinați volumul calculat de ASU cu volumul calculat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-un recipient adecvat pentru perfuzie intravenoasă.
- Amestecați ușor soluția pentru diluare. Nu agitați. Incubați soluția pentru diluare în recipientul de perfuzie la temperatura camerei (de la 15 °C până la 30 °C) timp de cel puțin 10 minute înainte de a adăuga BEQVEZ.

Prepararea soluției perfuzabile

- Înainte de administrare, inspectați vizual medicamentul decongelat pentru a detecta eventuale particule. Nu utilizați flacoane care conțin particule vizibile.
- Fiecare flacon este de unică folosință.
- Extrageți volumul calculat de BEQVEZ din flacoane folosind o tehnică aseptică și componente sterile.
- Combinați volumul extras de BEQVEZ cu soluția de diluant (clorură de sodiu 0,9% cu ASU 0,25%) pentru un volum total de perfuzie de 200 ml.
- Amestecați ușor soluția perfuzabilă. Nu agitați.
- Soluția perfuzabilă trebuie să fie adusă la temperatura camerei înainte de a fi administrată pacientului.

Administrarea soluției perfuzabile

- Pentru utilizare intravenoasă.
- A nu se administra ca injecție intravenoasă rapidă sau bolus intravenos.
- Pentru administrare se poate utiliza un filtru intravenos în linie de 0,2 µm.
- Soluția perfuzabilă trebuie administrată pacientului timp de aproximativ 60 de minute.
- În eventualitatea unei reacții la perfuzie în timpul administrării, ritmul de perfuzare trebuie încetinit sau perfuzia oprită (vezi pct. 4.4).

Măsurile luate în caz de expunere accidentală

Trebuie evitată expunerea accidentală la BEQVEZ. În caz de expunere accidentală la nivelul pielii, zona afectată trebuie spălată insistent cu apă și săpun în conformitate cu procedurile locale. În caz de expunere la nivelul ochilor, zona afectată trebuie clătită insistent cu apă timp de cel puțin 15 minute.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și materialele de unică folosință care au intrat în contact cu BEQVEZ (de exemplu flacoanele, toate materialele utilizate pentru injectare, inclusiv acele și orice rest de medicament neutilizat sau materiale nefolosite) trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

Toate cantitățile de BEQVEZ vărsate trebuie șterse cu o compresă absorbantă de tifon iar zona de împrăștiere trebuie dezinfectată cu o soluție de înălbitor urmată de ștergere cu comprese cu alcool. Toate materialele de curățare trebuie să fie introduse în saci dubli și eliminate în conformitate cu recomandările din ghidurile locale privind manipularea deșeurilor farmaceutice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1838/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 Iulie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA
MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL
AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea BEQVEZ în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să cadă de acord cu Autoritatea Națională Competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop să ofere informații despre utilizarea în siguranță a BEQVEZ și să informeze despre riscurile importante asociate cu BEQVEZ.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare țară în care BEQVEZ este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/îngrijitorii care prescriu, utilizează sau supraveghează administrarea BEQVEZ au acces la/le-au fost furnizate următoarele pachete educaționale. Aceste documente vor fi traduse în limba locală pentru a asigura înțelegerea de către medici și pacienți a măsurilor de atenuare propuse:

- Material educațional pentru medici
- Pachet cu Informații pentru pacienți

Materialul educațional pentru medici constă în:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Ghidul pacientului
- Cardul pentru pacient

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- Pacienții trebuie selectați pentru tratamentul cu BEQVEZ pe baza absenței anticorpilor preexistenți împotriva AAVRh74var folosind un test validat și a stării de sănătate a ficatului pe baza datelor de laborator și imagistice.
- Informarea cu privire la riscurile importante de hepatotoxicitate identificate și la riscurile potențiale importante de apariție a inhibitorilor factorului IX, la evenimentele tromboembolice, la riscul de malignitate în legătură cu integrarea vectorului în ADN-ul celulelor organismului, la transmiterea către terți (transmitere orizontală) și la transmiterea pe linie germinală, precum și informațiile lipsă despre siguranța pe termen lung și detalii privind modul în care aceste riscuri pot fi reduse la minimum.
- Înainte de a lua o decizie de tratament, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să discute cu pacientul despre riscurile, beneficiile și incertitudinile legate de BEQVEZ atunci când prezintă BEQVEZ ca opțiune de tratament, inclusiv:
 - Faptul că nu au fost identificați factori predictivi pentru cei care nu răspund sau răspund slab la tratament. Faptul că pacienții care nu răspund sunt în continuare expuși la riscuri pe termen lung.
 - Faptul că efectele tratamentului pe termen lung nu pot fi prezise.
 - Faptul că nu există planuri de readministrare a medicamentului pentru pacienții care nu răspund sau au pierdut răspunsul la tratament.
 - Să se reamintească pacienților cu privire la importanța de a se înscrie într-un registru pentru urmărirea efectelor pe termen lung.
 - Faptul că utilizarea BEQVEZ va necesita în unele cazuri administrarea concomitentă de corticosteroizi pentru a gestiona afectarea hepatică pe care acest medicament o poate

induce. Acest lucru necesită monitorizarea adecvată a pacienților și analizarea cu atenție a altor medicamente administrate concomitent, a suplimentelor pe bază de plante și/sau a alcoolului pentru a minimiza riscul de hepatotoxicitate și un potențial efect terapeutic redus al BEQVEZ.

- Faptul că pacientul trebuie să fie testat de rutină pentru a detecta dezvoltarea inhibitorilor factorului IX după tratamentul cu BEQVEZ.
- Faptul că profesionistul din domeniul sănătății va pune la dispoziția pacientului ghidul pacientului și cardul pentru pacient.

Pachetul informativ pentru pacienți constă din

- Broșura informativă pentru pacienți
- Ghidul pacientului
- Cardul pentru pacient

Ghidul pacientului:

- Importanța înțelegerii depline a beneficiilor și riscurilor tratamentului cu BEQVEZ, a ceea ce se știe și a ceea ce nu se știe încă despre efectele pe termen lung, legate de siguranță și eficacitate.
- Prin urmare, înainte de a se lua o decizie privind începerea tratamentului, medicul va discuta cu pacientul următoarele:
 - Faptul că BEQVEZ va necesita, în unele cazuri, tratament concomitent cu corticosteroizi pentru a rezolva afectarea hepatică pe care acest medicament o poate produce și că medicul se va asigura că pacienții sunt disponibili pentru analize de sânge regulate, pentru a verifica răspunsurile la BEQVEZ și pentru a evalua sănătatea ficatului. Pacienții trebuie să informeze profesionistul din domeniul sănătății despre utilizarea curentă de corticosteroizi sau alte imunosupresoare. În cazul în care pacientul nu poate lua corticosteroizi, medicul poate recomanda medicamente alternative pentru a gestiona problemele cu ficatul.
 - Faptul că nu toți pacienții pot beneficia de tratamentul cu BEQVEZ și că nu au fost stabilite motivele pentru acest lucru. Pacienții care nu răspund la tratament vor fi, în continuare, expuși la riscurile pe termen lung ale tratamentului cu BEQVEZ.
 - Detalii privind felul cum riscurile potențiale importante de apariție a inhibitorilor factorului IX, evenimentele tromboembolice, riscul de malignitate în legătură cu integrarea vectorului în ADN-ul celulelor organismului, transmiterea către terți (transmitere orizontală) și la transmiterea pe linia germinală pot fi recunoscute și minimizate prin monitorizare regulată, conform recomandărilor medicilor.
 - Pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală pentru orice simptom care sugerează un eveniment tromboembolic.
 - Pacienții de sex masculin sau partenerii lor de sex feminin trebuie să utilizeze metode contraceptive de barieră timp de șase luni după administrarea BEQVEZ.
 - Faptul că BEQVEZ are o componentă de vector viral și poate fi asociat cu un risc crescut de tumoră malignă. Este necesară monitorizarea periodică a ficatului timp de cel puțin 5 ani după tratamentul cu BEQVEZ la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru carcinom hepatocelular.
 - Pacienții nu trebuie să doneze sânge, spermă sau organe, țesuturi și celule pentru transplant.

- Mențiunea conform căreia Cardul pentru Pacient trebuie să fie purtat de către pacient în orice moment și arătat oricărui medic sau oricărei asistente medicale ori de câte ori pacientul are o programare medicală.
- Importanța faptului de a participa la registrul pacienților pentru o supraveghere pe termen lung, de 15 ani.

Cardul pentru pacient:

- Acest card are rolul de a informa profesioniștii din domeniul sănătății că pacientul a primit BEQVEZ pentru hemofilie B.
- Pacientul trebuie să arate cardul pentru pacient unui medic sau unei asistente medicale ori de câte ori are o programare.
- Pacientul trebuie să solicite asistență medicală pentru orice simptom care sugerează un eveniment tromboembolic.
- Faptul că pacientul trebuie să facă analize de sânge și examinări regulate, conform indicațiilor medicului.
- Cardul trebuie să avertizeze profesioniștii din domeniul sănătății că pacientul ar putea urma un tratament cu corticosteroizi pentru minimizarea riscului de hepatotoxicitate cu BEQVEZ.
- Pacientul nu trebuie să doneze sânge, spermă, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.
- Pacienții de sex masculin trebuie să se asigure că utilizează o metodă contraceptivă de barieră timp de 6 luni după ce li s-a administrat BEQVEZ.
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studii de eficacitate post autorizare (PAES): Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea și siguranța pe termen lung a BEQVEZ la adulții cu hemofilie B (deficit congenital de factor IX) severă și moderat severă fără inhibitori ai factorului IX în antecedente și fără anticorpi detectabili la varianta AAV serotip Rh74, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele finale ale studiului C0371007 bazat pe registru, în conformitate cu un protocol convenit.	31 Decembrie 2045
Studii de eficacitate post autorizare (PAES): Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea și siguranța pe termen lung a BEQVEZ la pacienții cu hemofilie B severă sau moderat severă, DAPP trebuie să depună rezultatele finale ale studiului C0371017, care include pacienți care au fost tratați cu BEQVEZ în toate studiile clinice sponsorizate de DAPP.	31 Martie 2040

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța BEQVEZ la adulții cu hemofilie B (deficit congenital de factor IX) severă și moderat severă fără inhibitori ai factorului IX în antecedente și fără anticorpi detectabili la varianta AAV serotip Rh74, DAPP trebuie să prezinte rezultatele intermediare (date care acoperă 6 ani) ale studiului pivot C0371002, efectuat la 45 de subiecți care au primit o doză calculată folosind concentrația reală a lotului și date de cel puțin 34 de luni de la pacienți cărora li s-a administrat o doză pe baza dozelor concentrațiilor nominale.	31 Decembrie 2028
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța BEQVEZ la adulții cu hemofilie B (deficit congenital de factor IX) severă și moderat severă fără inhibitori ai factorului IX în antecedente și fără anticorpi detectabili la varianta AAV serotip Rh74, DAPP trebuie să prezinte rezultatele finale (date care acoperă 5 ani) ale studiului de urmărire pe termen lung C0371003, efectuat la 14 subiecți care au primit 5×10^{11} genomuri vector per kg (gv/kg) de greutate corporală.	31 Ianuarie 2025

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ genomuri vector/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
fidanacogen elaparvovec

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ genomuri vector de fidanacogen elaparvovec în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, fosfat dihidrogen sodic monohidrat (E339), fosfat hidrogen disodic heptahidrat (E339), clorură de sodiu, poloxamer 188 și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Vezi concentrația reală și Fișa de Informații a Lotului pentru calcularea dozei pentru pacient.

Concentrația reală gv/ml

Număr de flacoane flacoane. Fiecare flacon conține volum livrabil 1 ml.

Pachet specific pentru fiecare pacient care conține o cantitate suficientă de flacoane pentru a doza fiecare pacient.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi cuprinse între -90 °C și -60 °C și a se transporta la temperaturi cuprinse între -100 °C și -60 °C.

A se păstra în poziție verticală, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După decongelare, nu recongelați. Vezi prospectul pentru informații suplimentare despre păstrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

A se elimina în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1838/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA INTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ genomuri vector/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
fidanacogen elaparvovec

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ genomuri vector de fidanacogen elaparvovec în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, fosfat dihidrogen sodic monohidrat (E339), fosfat hidrogen disodic heptahidrat (E339), clorură de sodiu, poloxamer 188 și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Vezi concentrația reală și Fișa de Informații a Lotului pentru calcularea dozei pentru pacient.

Concentrația reală gv/ml

Număr de flacoane flacoane. Fiecare flacon conține volum livrabil 1 ml.

Pachet specific pentru fiecare pacient care conține o cantitate suficientă de flacoane pentru a doza fiecare pacient.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
Numai de unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi cuprinse între -90 °C și -60 °C și a se transporta la temperaturi cuprinse între -100 °C și -60 °C.

A se păstra în poziție verticală, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După decongelare, nu recongelați. Vezi prospectul pentru informații suplimentare despre păstrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

A se elimina în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1838/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI (CONCENTRAT)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ genomuri vector/ml concentrat steril
fidanacogen elaparvovec
IV după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE FIȘA DE INFORMAȚII PENTRU LOT (FIL) INCLUSĂ ÎN FIECARE LIVRARE PENTRU UN PACIENT

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ genomuri vector/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
fidanacogen elaparvovec

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ genomuri vector de fidanacogen elaparvovec în 1 ml.

Concentrația reală notată mai jos trebuie să fie utilizată pentru a calcula doza pentru pacient.

3. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ ȘI DOZA DE MEDICAMENT

CALCULAREA DOZEI PACIENTULUI

Fiecare flacon conține 1 ml volum livrabil.

Doza recomandată de BEQVEZ este o doză unică de 5×10^{11} genomuri vector per kg (gv/kg) de greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare

Greutatea pacientului (kg): _____ Înălțimea (m): _____ IMC (kg/m^2): _____

Pentru a determina doza pacientului, sunt necesare următoarele etape de calcul:

1. Calcularea greutății de dozare a pacientului

Doza de BEQVEZ se bazează pe indicele de masă corporală (IMC) al pacientului în kg/m^2 .

Ajustarea greutății de dozare a pacientului conform IMC

IMC al pacientului	Ajustarea greutății de dozare a pacientului
$\leq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	Greutatea de dozare = Greutatea corporală reală
$> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	Determinați folosind următorul calcul: Greutatea de dozare (kg) = $30 \text{ kg}/\text{m}^2 \times [\text{Înălțimea (m)}]^2$

Notă:

- Rezultatul calculului intermediar al înălțimii (m^2) NU trebuie să fie rotunjit.
- Greutatea de dozare trebuie rotunjită la 1 zecimală.

2. Calcularea volumului dozei pacientului în mililitri (ml)

Greutatea de dozare a pacientului în kg \times doza țintă per kilogram (5×10^{11} gv/kg) = doza în gv care trebuie administrată

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

Doza în gv care urmează să fie administrată ÷ **Concentrația reală** (gv/ml) = volumul dozei pacientului în ml

_____ gv ÷ _____ (gv/ml) = _____ ml

4. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

5. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Păstrați acest document și țineți-l la îndemână în momentul pregătirii pentru administrarea BEQVEZ.

6. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

7. DATA DE EXPIRARE ȘI ALTE INFORMAȚII SPECIFICE LOTURILOR

INFORMAȚII PRIVIND LOTUL FURNIZAT

Următorul lot a fost fabricat și inclus în acest transport:

Număr lot

Număr de flacoane

Concentrația reală (genomuri vector/ml)

Data de expirare

8. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

A se elimina în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

9. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

11. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1838/001

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ genomuri vector/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă fidanacogen elaparvovec

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Veți primi de la medicul dumneavoastră un Card al Pacientului. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile pe care le conține.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este **BEQVEZ** și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat **BEQVEZ**
3. Cum se administrează **BEQVEZ**
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează **BEQVEZ**
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este BEQVEZ și pentru ce se utilizează

BEQVEZ este un medicament de terapie genică care conține substanța activă fidanacogen elaparvovec. Un medicament de terapie genică funcționează prin introducerea unei gene în organism pentru a corecta un defect genetic.

BEQVEZ este utilizat pentru tratamentul hemofiliei B severe și moderat severe (deficit congenital de factor IX) la adulții care nu au inhibitori actuali sau anteriori ai factorului IX și care nu au anticorpi împotriva vectorului viral varianta AAV (virus adeno-asociat) serotip Rh74.

Persoanele cu hemofilie B se nasc cu o formă alterată a unei gene necesare pentru a produce factorul IX, o proteină esențială necesară pentru coagularea sângelui și pentru a opri orice sângerare. Persoanele cu hemofilie B au niveluri insuficiente de factor IX și sunt predispuse la episoade de sângerare internă sau externă.

Cum acționează BEQVEZ

Substanța activă din BEQVEZ, fidanacogen elaparvovec, livrează o versiune funcțională a genei factorului IX în organism, pentru a corecta defectul genetic care provoacă probleme de sângerare. Gena este integrată într-un virus care a fost modificat astfel încât să nu se poată răspândi în organism, dar care poate livra o copie a genei factorului IX în celulele ficatului. Acest lucru permite celulelor ficatului să producă proteina factorului IX și să crească nivelurile factorului IX funcțional din sânge. Acest lucru ajută sângele să se coaguleze mai bine și previne sau reduce episoadele de sângerare.

2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat BEQVEZ

Nu trebuie să vi se administreze BEQVEZ

- dacă sunteți alergic la fidanacogen elaparovovec sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă suferiți de o infecție activă, care este fie o infecție acută (pe termen scurt), fie o infecție cronică (pe termen lung) care nu este controlată de medicamente (vezi pct. 2, Atenționări și precauții).
- dacă aveți fibroză hepatică avansată (cicatrizare și îngroșare a țesuturilor ficatului) sau ciroză hepatică avansată (cicatrizare datorată leziunilor ficatului pe termen lung) (vezi pct. 2, Atenționări și precauții).

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur de oricare dintre acestea, vă rugăm să vorbiți cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze BEQVEZ.

Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră va efectua mai multe teste înainte de a vi se administra tratamentul cu BEQVEZ.

Teste de sânge pentru anticorpi

Medicul dumneavoastră va efectua un test de sânge în prealabil pentru a vedea dacă aveți anticorpi (proteine) direcționați împotriva tipului de virus utilizat pentru a face acest medicament. Acești anticorpi pot împiedica acțiunea corespunzătoare a medicamentului.

Teste pentru verificarea sănătății ficatului

Factorul IX este produs în celulele ficatului după tratamentul cu BEQVEZ. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut orice probleme cu ficatul.

Acest medicament poate duce la o creștere a anumitor enzime (proteine care se găsesc în organism) pe care ficatul le produce în mod normal atunci când este afectat.

Pentru a decide dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră, medicul dumneavoastră va efectua analize pentru a verifica starea de sănătate a ficatului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului. Acestea includ:

- Teste de sânge pentru a verifica concentrațiile enzimelor hepatice și ale bilirubinei (un produs de descompunere al globulelor roșii din sânge);
- Teste pentru a verifica fibroza (cicatrizarea și îngroșarea țesutului) din ficatul dumneavoastră.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre ceea ce puteți face pentru a îmbunătăți și menține sănătatea ficatului dumneavoastră, inclusiv pentru a fi conștient de modul în care alte medicamente pe care le luați pot afecta ficatul (vezi pct. 2 BEQVEZ împreună cu alte medicamente).

Post-tratament BEQVEZ

Reacții adverse legate de perfuzie

În timpul sau la scurt timp după ce vi se administrează perfuzia cu BEQVEZ (picurare) pot apărea reacții adverse legate de perfuzie, care includ reacții de hipersensibilitate (alergice). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza în timpul perfuziei și cel puțin 3 ore după terminarea acesteia.

Simptomele de reacții adverse legate de perfuzie pot include tensiune arterială scăzută, febră, palpitații, greață, vărsături, frisoane sau dureri de cap. Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă

prezența acestor simptome sau orice alte simptome în timpul perfuziei de tratament sau la scurt timp după aceasta.

În funcție de simptomele dumneavoastră, perfuzia poate fi încetinită sau întreruptă. Dacă perfuzia este întreruptă, poate fi reluată la un ritm de perfuzare mai lent atunci când reacția legată de perfuzie a încetat. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare, de asemenea, posibilitatea de a vi se administra medicamente pentru a vă ajuta să depășiți reacția adversă legată de perfuzie.

Teste de sânge periodice

După tratamentul cu BEQVEZ, medicul dumneavoastră va continua să vă verifice starea de sănătate. Este important să discutați cu medicul dumneavoastră despre programarea la aceste teste de sânge, pentru fi efectuate când este necesar. În timpul primului an, medicul dumneavoastră va repeta testele funcției (enzimelor) hepatice și ale factorului IX o dată sau de două ori pe săptămână pentru primele 12 săptămâni, săptămânal din săptămâna 13 până în săptămâna 18, și în săptămânile 24, 32, 42 și 52. Apoi, din anul 2 până la sfârșitul anului 3, testarea va fi efectuată trimestrial, apoi de două ori pe an din anul 4 până la sfârșitul anului 6, și anual după anul 6.

Enzime hepatice (ale ficatului)

BEQVEZ va declanșa un răspuns în cadrul sistemului dumneavoastră imunitar (apărarea naturală a organismului). Acest lucru ar putea duce la o creștere a nivelului sanguin al anumitor enzime hepatice numite transaminaze. Medicul dumneavoastră va monitoriza în mod regulat nivelul enzimelor hepatice pentru a se asigura că medicamentul funcționează așa cum trebuie:

- Dacă prezentați o creștere a enzimelor hepatice, este posibil să vi se facă analize de sânge mai frecvent pentru a verifica nivelurile enzimelor hepatice, până când acestea revin la normal.
- Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate efectua, de asemenea, teste suplimentare pentru a exclude alte cauze pentru o creștere a enzimelor hepatice, în urma consultării cu un specialist în boli de ficat.
- Medicament suplimentar: Este posibil să fie necesar să luați un alt medicament (corticosteroizi) pentru 2 luni sau mai mult după începerea tratamentului pentru a trata creșterea transaminazelor sau reducerea activității factorului IX observate în testele de laborator. Medicul dumneavoastră poate ajusta doza acestui medicament în funcție de rezultatele analizelor de sânge și de răspunsul dumneavoastră la tratament

Nivelurile factorului IX

Medicul dumneavoastră va verifica periodic nivelurile factorului IX pentru a vedea dacă tratamentul cu BEQVEZ a avut succes. Dacă prezentați o creștere a enzimelor hepatice sau va trebui să luați un alt medicament (de exemplu, corticosteroizi), vi se vor face teste de sânge mai frecvent pentru a verifica nivelurile factorului IX, până când enzimele hepatice revin la normal sau până când încetați să luați celălalt medicament.

Anticorpii neutralizanți împotriva proteinelor factorului IX (inhibitori ai factorului IX)

După ce vi se administrează BEQVEZ, există riscul ca organismul dumneavoastră să dezvolte anticorpi neutralizanți împotriva factorului IX, ceea ce poate împiedica factorul IX să funcționeze corect. Medicul dumneavoastră v-ar putea verifica sângele pentru a detecta acești anticorpi, dacă episoadele de sângerare nu pot fi controlate.

Risc de malignitate potențial asociat cu BEQVEZ

Tratamentul cu BEQVEZ va introduce un nou ADN în celulele dumneavoastră hepatice. Deși nu există nicio dovadă din studiile clinice cu BEQVEZ, acest ADN se poate teoretic integra în ADN-ul celulei hepatice sau în ADN-ul altor celule ale corpului. Acest lucru ar putea contribui la un risc de cancer, cum este cancerul hepatic (carcinom hepatocelular). Prin urmare, trebuie să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră.

După tratamentul cu BEQVEZ, se recomandă înrolarea într-un studiu de urmărire pentru a ajuta la studierea efectului pe termen lung al tratamentului, pentru o perioadă de 15 ani, cât de bine continuă să funcționeze și orice reacții adverse care pot fi legate de tratament. În eventualitatea unui cancer, medicul dumneavoastră poate preleva o mostră din cancerul dumneavoastră (biopsie) pentru a verifica dacă BEQVEZ s-a inserat în ADN-ul celulelor.

Dacă sunteți un pacient cu factori de risc pre-existenți pentru carcinom hepatocelular (de exemplu, aveți fibroză hepatică sau hepatită B, hepatită C sau ficat gras (boală a ficatului gras non-alcoolic)), medicul dumneavoastră va monitoriza regulat (de exemplu, în fiecare an) sănătatea pe termen lung a ficatului dumneavoastră timp de cel puțin 5 ani după ce vi se administrează BEQVEZ și va efectua următoarele teste:

- Ecografie hepatică anuală și
- Testarea anuală a sângelui pentru a verifica prezența nivelurilor crescute de alfa-fetoproteină.

Risc de cheaguri de sânge anormale

Factorul IX este proteina necesară pentru a forma cheaguri stabile în sânge. După tratamentul cu BEQVEZ, nivelul proteinei factorului IX trebuie să crească. La unii pacienți, aceasta poate crește la niveluri peste limitele normale pentru o perioadă.

Niveluri crescute în mod neobișnuit ale factorului IX pot face ca sângele dumneavoastră să se coaguleze anormal, crescând riscul apariției de cheaguri de sânge la nivelul plămânilor (tromboembolism pulmonar) sau într-un vas de sânge de la nivelul piciorului (tromboză venoasă sau arterială). Puteți avea risc de coagulare anormală a sângelui dacă aveți probleme preexistente la nivelul inimii și vaselor de sânge (precum antecedente de boală de inimă (boală cardiovasculară), artere îngroșate și rigide (arterioscleroză), tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială) sau dacă aveți diabet zaharat sau aveți vârsta peste 50 de ani).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați semne de coagulare anormală, precum durere bruscă în piept, respirație cu dificultate, apariția bruscă a slăbiciunii musculare, pierderea sensibilității și/sau a echilibrului, vigilență redusă, dificultăți de vorbire sau umflarea unuia sau a ambelor picioare.

Pacienți imunocompromiși sau pacienți cu HIV sau alte infecții

Dacă sunteți imunocompromis (atunci când sistemul dumneavoastră imunitar este slăbit și aveți o capacitate redusă de a lupta cu infecțiile), sunteți sau veți fi supus unui tratament care vă inhibă sistemul imunitar sau aveți o infecție cu HIV sau o altă infecție nouă sau recentă, medicul dumneavoastră va stabili dacă veți putea primi BEQVEZ. Utilizarea BEQVEZ este contraindicată la pacienții cu infecții active care sunt fie infecții acute (pe termen scurt), fie infecții cronice (pe termen lung) care nu sunt sub control terapeutic cu medicamente (vezi pct. 2 Nu trebuie să vi se administreze BEQVEZ).

Utilizarea altor tratamente pentru hemofilie

După utilizarea BEQVEZ, discutați cu medicul dumneavoastră despre dacă sau când trebuie să întrerupeți celelalte tratamente pentru hemofilie și stabiliți un plan de tratament cu privire la ce trebuie să faceți în caz de intervenție chirurgicală, traumatisme, sângerări sau orice proceduri care pot determina creșterea riscului de sângerare. Este foarte important să continuați monitorizarea și vizitele la medic pentru a stabili dacă trebuie să luați alte tratamente pentru a ține sub control hemofilia. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă aveți episoade hemoragice recurente sau necontrolate terapeutic.

Primirea terapiei genice din nou în viitor

După administrarea BEQVEZ, sistemul dumneavoastră imunitar va produce anticorpi împotriva proteinelor aflate în capsula virusului adeno-asociat (AAV) din BEQVEZ. Nu se știe încă dacă sau în

ce condiții poate fi repetată terapia cu BEQVEZ. Dacă organismul dumneavoastră este expus a doua oară la medicament, nu se cunoaște dacă acești anticorpi vor recunoaște virusul și vor împiedica funcționarea medicamentului. De asemenea, nu se știe încă dacă sau în ce condiții ar fi posibilă utilizarea ulterioară a unei alte terapii genice cu AAV.

Evitați donarea de sânge și a organelor pentru transplant

Substanța activă din BEQVEZ poate fi eliminată temporar prin sângele, sperma sau alte substanțe corporale, proces numit excreție (vezi și pct. 2 Utilizarea contracepției”).

Pentru a vă asigura că persoanele care nu suferă de hemofilie B nu sunt expuse la ADN-ul provenit din BEQVEZ, nu trebuie să donați sânge, spermă, precum și organe, țesuturi și celule pentru transplant după ce ați fost tratat cu BEQVEZ.

Copii și adolescenți

BEQVEZ nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu a fost studiat la această grupă de pacienți.

BEQVEZ împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente și/sau suplimente pe bază de plante, care pot afecta funcționarea adecvată a acestui medicament.

Unele medicamente și suplimente pe bază de plante sau alcoolul afectează ficatul, pot influența răspunsul la acest medicament și pot crește riscul de afectare a ficatului. Spuneți medicului dumneavoastră dacă începeți să luați alte medicamente care v-ar putea afecta ficatul.

După tratamentul cu BEQVEZ este posibil să aveți nevoie de tratament cu corticosteroizi (vezi pct. 2, Atenționări și precauții). Deoarece corticosteroizii pot afecta sistemul imunitar al organismului, este posibil ca vaccinurile să nu funcționeze corespunzător. Este important să vă vaccinați înainte de a vi se administra BEQVEZ. Medicul dumneavoastră poate ajusta calendarul vaccinărilor și vă poate recomanda amânarea vaccinărilor în timpul tratamentului cu corticosteroizi. Tratamentul cu corticosteroizi poate fi, de asemenea, afectat de alte medicamente. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

- BEQVEZ nu este recomandat la femeile care pot rămâne gravide sau care sunt gravide. Nu se cunoaște dacă BEQVEZ poate fi utilizat în condiții de siguranță la aceste paciente, deoarece nu se cunosc efectele asupra sarcinii și asupra copilului nenăscut.
- BEQVEZ nu este recomandat în timpul sarcinii. Nu se cunoaște dacă acest medicament poate provoca vătămări copilului dumneavoastră nenăscut atunci când vă este administrat în timpul sarcinii.
- BEQVEZ nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Nu se cunoaște dacă acest medicament este excretat în laptele matern. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari.

Utilizarea contracepției

Pacienții de sex masculin trebuie să se asigure că utilizează o metodă contraceptivă de barieră timp de 6 luni după ce li s-a administrat tratament cu BEQVEZ iar partenerii trebuie să evite contactul cu sperma în timpul acestei perioade. De asemenea, aceștia nu trebuie să doneze spermă după ce li s-a administrat tratamentul.

Procedați astfel pentru a preveni riscul teoretic ca gena factorului IX provenită de la tratamentul cu BEQVEZ al tatălui să fie transmisă la un copil sau la partenerul sexual al pacientului, cu consecințe necunoscute. Discutați cu medicul dumneavoastră metodele de contracepție adecvate.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Persoanele tratate cu BEQVEZ prezintă reacții adverse precum dureri de cap temporare, și amețeală care poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă aveți astfel de reacții adverse, trebuie să manifestați prudență până când sunteți sigur că acestea nu vă afectează negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice alte întrebări.

BEQVEZ conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică este practic „fără sodiu”.

3. Cum se administrează BEQVEZ

Tratamentul vă va fi administrat într-un spital sau într-un centru de tratament al hemofiliei de către un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de coagulare a sângelui.

Medicul va stabili cantitatea de tratament pe care o veți primi în funcție de greutatea dumneavoastră corporală (5×10^{11} gv/kg). Tratamentul cu BEQVEZ constă dintr-o perfuzie (picurare) unică, administrată într-o venă. Perfuzia vă va fi administrată timp de 1 oră. Perfuzia dumneavoastră poate fi încetinită dacă prezentați simptomele unei reacții adverse legate de perfuzie (vezi pct. 2, Atenționări și precauții).

Medicamente suplimentare de care ați putea avea nevoie

Medicul dumneavoastră vă poate administra un alt medicament (corticosteroid) pentru a modula răspunsul imunitar al organismului împotriva virusului. Luați acest medicament conform îndrumărilor medicului dumneavoastră. Vi se poate administra, de asemenea, și tratament cu factor IX înainte de perfuzie.

Întreruperea tratamentului cu factor IX extern

Poate dura câteva săptămâni până se obține ameliorarea controlului sângerării după perfuzia cu BEQVEZ.

Medicul dumneavoastră va monitoriza în mod regulat nivelurile de activitate a factorului IX din sângele dumneavoastră, adică o dată sau de două ori pe săptămână în primele 12 săptămâni și, ulterior, la intervale regulate, și va decide dacă și când trebuie să primiți, să reduceți sau să opriți tratamentul cu factor IX extern (vezi pct. 2, Atenționări și precauții).

Dacă aveți orice întrebări cu privire la utilizarea BEQVEZ, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă vi se administrează mai mult BEQVEZ decât trebuie

Este puțin probabil să vi se administreze prea mult din acest medicament, deoarece doza este administrată în spital. Totuși, dacă vi se administrează prea mult BEQVEZ, medicul dumneavoastră vă poate prescrie mai multe teste de sânge și tratament adecvat.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Niveluri crescute ale transaminazelor (enzime hepatice) la testele de sânge.

Frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10

- Durere de cap
- Durere de burtă (abdominală)

- Amețeală
- Senzație de rău (greață)
- Febră (temperatură crescută)
- Slăbiciune (astenie)
- Nivel crescut de creatinină (un produs de degradare musculară) la testele de sânge
- Nivel crescut de lactatdehidrogenază (dovada distrugerii țesutului) la testele de sânge

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați orice alte reacții adverse.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează BEQVEZ

Următoarele informații sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății care vor pregăti și vor administra medicamentul.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

BEQVEZ trebuie păstrat în poziție verticală și în ambalajul său original pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la temperaturi cuprinse între -90 °C și -60 °C și a se transporta la temperaturi cuprinse între -100 °C și -60 °C. Ambalajele scoase din zona de depozitare congelată (între -90 °C și -60 °C) pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 30 °C) timp de până la 5 minute pentru transferul între medii cu temperaturi foarte scăzute.

După decongelare, nu recongelați.

Flacoanele congelate din cutia interioară vor avea nevoie de până la 1 oră pentru a se decongela la temperatura camerei (până la 30 °C). Timpul total la temperatura camerei între momentul scoaterii flacoanelor din zona de depozitare congelată și începutul preparării dozei nu trebuie să depășească 3 ore.

Odată decongelat, medicamentul nu trebuie recongelat și poate fi păstrat la frigider la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C în ambalajul interior, timp de 24 de ore. Perioada de valabilitate după diluare este de 24 de ore.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține BEQVEZ

- Substanța activă este fidanacogen elaparovvec. Fiecare flacon de 1 ml conține o concentrație aproximativă de $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ genomuri vector/ml.
- Celelalte componente sunt fosfat dihidrogen sodic monohidrat (E339), fosfat hidrogen disodic heptahidrat (E339), clorură de sodiu, poloxamer 188 și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 BEQVEZ conține sodiu).

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

Cum arată BEQVEZ și conținutul ambalajului

BEQVEZ este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

BEQVEZ este disponibil într-un flacon din plastic de 2 ml cu un volum extractibil de 1 ml.

Când este decongelat, BEQVEZ se prezintă ca o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la ușor maronie.

BEQVEZ este ambalat într-o cutie de carton care conține numărul de flacoane necesare pentru o singură doză pentru un singur pacient.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 САПЛ, 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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în iunie 2024.

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Important: Vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) înainte de utilizare.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

În secția de terapie BEQVEZ trebuie transportat în recipiente închise, rezistente la șocuri mecanice și etanșe la scurgeri.

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

BEQVEZ trebuie manipulat aseptice, în condiții sterile.

În timpul manipulării sau administrării BEQVEZ personalul medical trebuie să poarte echipament individual de protecție (care include mănuși de protecție, ochelari de protecție, halat de laborator și mănci de protecție).

Decongelare

- A se păstra în ambalajul original pentru a evita expunerea directă la lumina soarelui și la razele ultraviolete.
- A se păstra BEQVEZ în poziție verticală, în ambalajul original.
- Scoateți cutia interioară din cutia exterioară.
- Decongelați flacoanele de BEQVEZ în poziție verticală în cutia interioară timp de 1 oră la temperatura camerei (de la 15 °C la 30 °C).
- Flacoanele pot fi ușor rotite, dar nu agitate sau răsturnate.
- Timpul total la temperatura camerei între momentul scoaterii flacoanelor din zona de depozitare congelată și începutul preparării dozei nu trebuie să depășească 3 ore.
- Inspectați vizual flacoanele pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare, înainte de utilizare. Asigurați-vă că în soluție nu sunt prezente cristale de gheață vizibile. Nu utilizați flacoane care conțin particule vizibile. Soluția decongelată din flacon trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau ușor maronie.
- Flacoanele nu trebuie recongelate.

Prepararea înainte de administrare

Acest medicament este pregătit pentru perfuzare intravenoasă prin diluarea în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) cu albumină serică umană (ASU) 0,25%.

Prepararea soluției pentru diluare (soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) cu ASU 0,25%)

- ASU utilizată pentru prepararea acestui medicament trebuie să fie disponibilă pentru comercializare. Se recomandă o ASU de 20% g/v sau 25% g/v.
- Calculați volumul de ASU necesar pentru a obține o concentrație finală a ASU de 0,25% g/v într-un volum final de perfuzie de 200 ml.
- Calculați volumul de medicament necesar pentru tratamentul specific pacientului.
 - Consultați Fișa de Informații a Lotului (FIL) care însoțește produsul pentru informații referitoare la concentrația reală de genomuri vector per flacon și pentru etapele de calcul al medicamentului.
 - Notă: Concentrația de genomuri vector dată în FIL este concentrația reală pentru fiecare flacon care trebuie utilizat pentru calculul preparării dozei.
- Calculați volumul de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) necesar pentru a obține un volum final de perfuzie de 200 ml atunci când este combinat cu medicamentul și ASU.

- Combinați volumul calculat de ASU cu volumul calculat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-un recipient adecvat pentru perfuzie intravenoasă.
- Amestecați ușor soluția pentru diluare. A nu se agita. Incubați soluția pentru diluare în recipientul de perfuzie la temperatura camerei (de la 15 °C până la 30 °C) timp de cel puțin 10 minute înainte de a adăuga BEQVEZ.

Prepararea soluției perfuzabile

- Înainte de administrare, inspectați vizual medicamentul decongelat pentru a detecta eventuale particule. Nu utilizați flacoane care conțin particule vizibile.
- Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare.
- Extrageți volumul calculat de BEQVEZ din flacoane folosind o tehnică aseptică și componente sterile.
- Combinați volumul extras de BEQVEZ cu soluția pentru diluare (clorură de sodiu 0,9% cu ASU 0,25%) pentru un volum total de perfuzie de 200 ml.
- Amestecați ușor soluția perfuzabilă. Nu agitați.
- Soluția perfuzabilă trebuie adusă la temperatura camerei înainte de administrare la pacient.

Administrarea soluției perfuzabile

- Pentru utilizare intravenoasă.
- A nu se administra ca injecție intravenoasă rapidă sau bolus intravenos.
- Pentru administrare se poate utiliza un filtru intravenos în linie de 0,2 μm.
- Soluția perfuzabilă trebuie administrată pacientului într-un interval de timp de aproximativ 60 de minute.
- În eventualitatea unei reacții la perfuzie în timpul administrării, ritmul de perfuzare trebuie încetinit sau perfuzia oprită (vezi pct. 4.4).

Măsurile de urmat în caz de expunere accidentală

Trebuie evitată expunerea accidentală la BEQVEZ. În caz de expunere accidentală la nivelul pielii, zona afectată trebuie spălată insistent cu apă și săpun respectând procedurile locale. În caz de expunere la nivelul ochilor, zona afectată trebuie clătită insistent cu apă timp de cel puțin 15 minute.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și materialele de unică folosință care au intrat în contact cu BEQVEZ (de exemplu flacoanele, toate materialele utilizate pentru injectare, inclusiv acele și orice rest de medicament sau materiale nefolosite) trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

Toate cantitățile de BEQVEZ vărsate trebuie șterse cu o compresă absorbantă de tifon și zona unde s-a vărsat medicamentul trebuie dezinfectată cu o soluție de înălbitor și apoi ștersă cu comprese cu alcool. Toate materialele de curățare trebuie introduse în saci dubli și eliminate în conformitate cu recomandările din ghidurile locale privind manipularea deșeurilor farmaceutice.