

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ φορές γονιδιώματος/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το fidanacogene elaparnovenc είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας το οποίο αποτελείται από ένα ανασυνδυασμένο καψίδιο ιού προερχόμενο από τη συσκευασία γονιδιώματος ενός φυσικά απαντώμενου αδενο-σχετιζόμενου ιού με ορότυπο Rh74 (AAVRh74var) που περιέχει το διαγονίδιο του ανθρώπινου παράγοντα πήξης IX (FIX), το οποίο έχει τροποποιηθεί έτσι ώστε να είναι μια παραλλαγή υψηλής δραστηριότητας του παράγοντα IX (Padua) γνωστή ως FIX-R338L.

Το fidanacogene elaparnovenc παράγεται σε ανθρώπινα εμβρυϊκά νεφρικά κύτταρα με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε ml του fidanacogene elaparnovenc περιέχει 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ φορές γονιδιώματος (vg).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 ml εξαγωγίμου όγκου.

Οι ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με την πραγματική συγκέντρωση και τον υπολογισμό της δόσης για τον κάθε ασθενή παρέχονται στο Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας (LIS) που συνοδεύει το φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία.

Ο συνολικός αριθμός των φιαλιδίων σε κάθε συσκευασία αντιστοιχεί στις απαιτήσεις δοσολογίας συγκεκριμένα για κάθε ασθενή, ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς και την πραγματική συγκέντρωση (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.5).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 4,55 mg νατρίου ανά φιαλίδιο.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Ένα διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο έως ανοικτό καφέ διάλυμα με pH 6,8 – 7,8 και οσμωγραμμοριακότητα περίπου 348 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BEQVEZ ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής και μέτριας προς σοβαρής μορφής αιμορροφιλίας B (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα πήξης IX) σε ενήλικες ασθενείς χωρίς ιστορικό αναστολέων του παράγοντα IX και χωρίς ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι της παραλλαγής ορότυπου Rh74 του AAV.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να πραγματοποιείται σε εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της αιμορροφιλίας. Η χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος συνιστάται να πραγματοποιείται σε περιβάλλον όπου υπάρχει διαθέσιμο προσωπικό και εξοπλισμός για την αντιμετώπιση πιθανών αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Πριν από την έγχυση του fidanacogene elaparvonec θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτική δόση υποκατάστασης του παράγοντα IX (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιλογή ασθενών

Η επιλεξιμότητα για τη θεραπεία θα πρέπει να επιβεβαιώνεται εντός 8 εβδομάδων πριν από την έγχυση με τα ακόλουθα αποτελέσματα εξετάσεων:

- αρνητική εξέταση για παρουσία προϋπάρχοντων αντισωμάτων έναντι του AAVRh74var θα πρέπει να αξιολογείται με in vitro διαγνωστικό (IVD) με σήμανση CE για την αντίστοιχη προβλεπόμενη χρήση. Εάν δεν διατίθεται το in vitro διαγνωστικό με σήμανση CE, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική επικυρωμένη δοκιμασία.
- απουσία κλινικά σημαντικής ηπατικής νόσου (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).
- αρνητικό για αναστολείς του παράγοντα IX βάσει ιστορικού και εξέτασης < 0,6 μονάδες Bethesda (BU).
- απουσία ενεργών λοιμώξεων, είτε οξέων (για παράδειγμα οξέων λοιμώξεων του αναπνευστικού ή οξείας ηπατίτιδας) είτε μη ελεγχόμενων χρόνιων [όπως ενεργός χρόνια ηπατίτιδα B, ηπατίτιδα C ή λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)] (βλ. παράγραφο 4.3).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του BEQVEZ είναι μια εφάπαξ δόση 5×10^{11} φορείς γονιδιώματος ανά kg (vg/kg) σωματικού βάρους.

Για τον προσδιορισμό της δόσης του ασθενούς, απαιτούνται τα ακόλουθα βήματα υπολογισμού:

Υπολογισμός της δόσης με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς

Η δόση του BEQVEZ βασίζεται στον δείκτη μάζας σώματος (BMI) του ασθενούς σε kg/m².

Πίνακας 1. Δόση ασθενούς προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος σύμφωνα το BMI

BMI ασθενούς	Δόση ασθενούς προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος (kg)
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Δόση με βάση το σωματικό βάρος = Πραγματικό σωματικό βάρος
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Προσδιορίστε χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο υπολογισμό: Δόση με βάση το σωματικό βάρος (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{Ύψος (m)}]^2$

Σημείωση:

- Η ενδιάμεση τιμή του ύψους (m²) ΔΕΝ θα πρέπει να στρογγυλοποιείται.
- Η δόση με βάση το σωματικό βάρος θα πρέπει να στρογγυλοποιείται σε 1 δεκαδικό ψηφίο.

Υπολογισμός του όγκου δόσης του ασθενούς σε χιλιοστόλιτρα (ml)

Σωματικό βάρος δόσης ασθενούς σε κιλά (kg) × δόση-στόχος ανά κιλό (5×10^{11} vg/kg) = δόση σε vg που πρέπει να χορηγηθεί

Δόση σε vg που πρέπει να χορηγηθεί ÷ Πραγματική συγκέντρωση (vg/ml)* = όγκος δόσης ασθενούς σε ml

*Ανατρέξτε στο συνοδευτικό LIS για πληροφορίες σχετικά με την πραγματική συγκέντρωση vg ανά φιαλίδιο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του fidanacogene elaparvones δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το fidanacogene elaparvones αντενδείκνυται σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική ίνωση ή προχωρημένη κίρρωση ήπατος (βλ. παράγραφο 4.3) και δεν συνιστάται για χρήση στους ασθενείς με άλλες σημαντικές ηπατοχολικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς θετικοί σε HCV/HBV/HIV

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που είναι θετικοί στον ιό της ηπατίτιδας C (HCV), στον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) ή/και στον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ελεγχόμενες λοιμώξεις HIV και προηγούμενο ιατρικό ιστορικό ενεργού HCV και HBV (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BEQVEZ δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κλινικά σημαντική νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη > 2,0 mg/dl).

Ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του fidanacogene elaparvones σε ασθενείς ηλικίας ≥ 63 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του fidanacogene elaparvones σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

Το BEQVEZ χορηγείται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα περίπου 60 λεπτών σε κατάλληλο όγκο έγχυσης (βλ. παράγραφο 6.6).

Μη χορηγείτε ως ενδοφλέβια ταχεία ή bolus έγχυση. Σε περίπτωση αντίδρασης στην έγχυση κατά τη διάρκεια της χορήγησης, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί ώστε να διασφαλιστεί η ανεκτικότητα του ασθενούς. Εάν η έγχυση διακοπεί, μπορεί να ξαναρχίσει με βραδύτερο ρυθμό όταν υποχωρήσει η αντίδραση στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα μοναδικά στοιχεία του ασθενούς (δηλαδή στον αριθμό παρτίδας) που αναφέρονται στα φιαλίδια, στα εσωτερικά κουτιά, στα εξωτερικά κουτιά και στα συνοδευτικά έγγραφα. Ο συνολικός αριθμός των

φιαλιδίων που θα χορηγηθούν πρέπει επίσης να επιβεβαιώνεται με τις ειδικές πληροφορίες για τον ασθενή στο LIS.

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την παρασκευή, τη χορήγηση, τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης και την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές λοιμώξεις, είτε οξείες, είτε μη ελεγχόμενες χρόνιες (βλ. παράγραφο 4.4).

Προχωρημένη ηπατική ίνωση ή προχωρημένη κίρρωση ήπατος (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Προϋπάρχουσα ανοσία έναντι του AAVRh74var

Μετά από έκθεση σε ιό που μοιάζει πολύ με τον τροποποιημένο ιό ενδέχεται να λάβει χώρα σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του AAVRh74var. Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να τεκμηριώνεται η απουσία αντισωμάτων έναντι του AAVRh74var με τη χρήση κατάλληλα επικυρωμένου προσδιορισμού (βλ. παραγράφους 4.1 και 4.2). Συνιστάται η δόση να χορηγείται στους ασθενείς το συντομότερο δυνατό (π.χ. εντός 8 εβδομάδων) μετά την εξέταση αντισωμάτων που επιβεβαιώνει την απουσία αντισωμάτων έναντι του AAVRh74var.

Αξιολόγηση ηπατοχολικής κατάστασης πριν από τη θεραπεία

Η αξιολόγηση της ηπατοχολικής κατάστασης πριν από τη θεραπεία θα πρέπει να επιβεβαιώσει την απουσία κλινικά σημαντικής ηπατοχολικής νόσου, όπως ορίζεται από οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) $> 2 \times$ ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), έχοντας υπ' όψιν ότι ενδέχεται να χρειαστούν τουλάχιστον 2 μετρήσεις για την ερμηνεία της μεταβλητότητας σε συνάρτηση με τον χρόνο (το μέγιστο εντός 4 εβδομάδων)
- χολερυθρίνη $> 1,5 \times$ ULN (το μέγιστο εντός 4 εβδομάδων)
- τρέχουσα σχετιζόμενη με το ήπαρ διαταραχή της πήξης, υποαλβουμιναιμία, επίμονος ίκτερος, κίρρωση, ενεργός ιογενής ηπατίτιδα
- ιστορικό πυλαίας υπέρτασης, σπληνομεγαλίας ή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας
- αρνητική αξιολόγηση ίνωσης (το μέγιστο 3 μήνες πριν από την έγχυση)

Σε περίπτωση ακτινολογικών ηπατικών ανωμαλιών ή/και παρατεταμένων αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων, συνιστάται το ενδεχόμενο εξέτασης από ηπατολόγο, προκειμένου να αξιολογηθεί η καταλληλότητα για τη χορήγηση του BEQVEZ.

Ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, είτε οξείες ή μη ελεγχόμενες χρόνιες

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χορήγηση του fidanacogene elaparvones σε ασθενείς με οξείες λοιμώξεις (όπως οξείες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος ή οξεία ηπατίτιδα) ή μη ελεγχόμενες χρόνιες λοιμώξεις (όπως ενεργός χρόνια ηπατίτιδα Β). Είναι πιθανό τέτοιες οξείες ή μη ελεγχόμενες λοιμώξεις να επηρεάσουν την ανταπόκριση στο fidanacogene elaparvones και να μειώσουν την αποτελεσματικότητά του ή/και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ασθενείς με τέτοιες λοιμώξεις, η θεραπεία με fidanacogene elaparvones αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα οξείας ή μη ελεγχόμενης χρόνιας ενεργού λοίμωξης, η θεραπεία με fidanacogene elaparvones πρέπει να αναβάλλεται έως την υποχώρηση ή τον έλεγχο της λοίμωξης.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με ελεγχόμενη λοίμωξη από HIV που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με fidanacogene elaparvones.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Είναι πιθανή η εκδήλωση αντιδράσεων στην έγχυση κατά τη διάρκεια ή σε σύντομο διάστημα μετά την έγχυση του fidanacogene elaparvones, περιλαμβανομένων των αντιδράσεων υπερευαισθησίας και της αναφυλαξίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αντιδράσεις στην έγχυση καθόλη τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 3 ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Θα πρέπει να τηρείται στενά ο συνιστώμενος ρυθμός έγχυσης, έτσι ώστε να διασφαλίζεται η ανεκτικότητα του ασθενούς. Η υποψία αντίδρασης στην έγχυση απαιτεί επιβράδυνση ή άμεση διακοπή της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.2). Με βάση την κλινική κρίση, η αντιμετώπιση των αντιδράσεων στην έγχυση θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής ή/και της χορήγησης κατάλληλης θεραπείας.

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος οξέων αντιδράσεων υπερευαισθησίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για κλινικά σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων στην έγχυση και οξέων ή όψιμων αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα πρώιμα συμπτώματα και σημεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας και να λαμβάνουν την οδηγία να επικοινωνήσουν με τον ιατρό τους ή/και να αναζητήσουν άμεση επείγουσα φροντίδα εάν εμφανίσουν σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση.

Διακοπή των συμπτωμάτων του παράγοντα IX

Μετά την έγχυση του fidanacogene elaparvones, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόπτουν την προφυλακτική αγωγή μόλις τα επίπεδα δραστηριότητας του ενδογενούς παράγοντα IX (FIX:C) του ασθενούς θεωρηθούν επαρκή για την πρόληψη αυτόματης αιμορραγίας.

Παρακολούθηση της δραστηριότητας του παράγοντα IX και της ηπατικής λειτουργίας

Μετά τη χορήγηση του fidanacogene elaparvones, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν παροδική και ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.8). Παρότι η ακριβής αιτιολογία της αύξησης δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί, θεωρείται ότι οι ανοσομεσολαβούμενες αυξήσεις στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (LFT) οφείλονται σε αντίδραση που προκαλείται από το καψίδιο AAV με επακόλουθη λύση των ηπατοκυττάρων και φλεγμονή.

Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα των ALT/AST και της δραστηριότητας του παράγοντα IX μετά τη χορήγηση του fidanacogene elaparvones (βλ. Πίνακα 2). Συνιστάται παρακολούθηση της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) για την αξιολόγηση εναλλακτικών αιτιών για τις αυξήσεις της ALT (συμπεριλαμβανομένων των δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών αγωγών ή παραγόντων, της κατανάλωσης αλκοόλ ή της έντονης άσκησης). Θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με κορτικοστεροειδή ως απόκριση στην αύξηση των αμινοτρανσφερασών για να ελεγχθούν οι ηπατικές αντιδράσεις και να αποφευχθεί ή να μετριαστεί η πιθανή μείωση της έκφρασης του διαγονιδίου (βλ. Πίνακα 3 και Πίνακα 4).

Κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι μηνών μετά τη χορήγηση του BEQVEZ, ο σκοπός της παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας και του παράγοντα IX είναι η ανίχνευση αυξήσεων των τρανσαμινασών που μπορεί να υποδηλώνουν ή να συνοδεύονται από μειωμένη δραστικότητα του παράγοντα IX και μπορεί να υποδεικνύουν την ανάγκη έναρξης θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Μετά τους πρώτους 6 μήνες μετά τη χορήγηση του BEQVEZ, η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας και του παράγοντα IX αποσκοπεί στην αξιολόγηση της υγείας του ήπατος και του κινδύνου αιμορραγίας.

Πίνακας 2. Συνιστώμενη παρακολούθηση* της ηπατικής λειτουργίας (ALT και AST) και της δραστικότητας του παράγοντα IX

Χρονικό πλαίσιο	Συχνότητα παρακολούθησης ^a
Εβδομάδες 1 έως 12	Μία ή δύο φορές εβδομαδιαίως
Εβδομάδες 13 έως 18	Εβδομαδιαίως
Εβδομάδες 19 έως 52 (τέλος του 1 ^{ου} έτους)	Κατά τις εβδομάδες 24, 32, 42 και 52
2 ^ο έτος έως το τέλος του 3 ^{ου} έτους ^β	Ανά τρίμηνο
4 ^ο έτος έως το τέλος του 6 ^{ου} έτους	Ανά εξάμηνο
Μετά το 6 ^ο έτος	Ετησίως

* Όπου είναι δυνατόν, συνιστάται να χρησιμοποιείται το ίδιο εργαστήριο για την παρακολούθηση στη διάρκεια του χρόνου, ιδίως κατά τη διάρκεια του χρονικού πλαισίου λήψης απόφασης σχετικά με τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ώστε να ελαχιστοποιείται η επίδραση της μεταβλητότητας μεταξύ των εργαστηρίων.

^a Συνιστάται εβδομαδιαία παρακολούθηση, και όπως ενδείκνυται κλινικά, κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης των κορτικοστεροειδών. Μπορεί επίσης να ενδείκνυται η προσαρμογή της συχνότητας παρακολούθησης ανάλογα με την κατάσταση του κάθε ασθενούς.

^β Έναρξη την εβδομάδα 65

Μεταβλητότητα των δοκιμασιών για τη δραστικότητα του παράγοντα IX

Αναφορικά με την παρακολούθηση της δραστικότητας του παράγοντα IX, τα αποτελέσματα μιας μελέτης πεδίου υποδεικνύουν μεταβλητότητα μεταξύ των εργαστηρίων λόγω χρήσης στη μελέτη διαφορετικών αντιδραστηρίων ενός σταδίου, με μεγαλύτερες αποκλίσεις στα χαμηλότερα επίπεδα δραστικότητας του παράγοντα IX (0,025 IU/ml). Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν προηγούμενα δεδομένα που κατέδειξαν διαφορές στη δραστικότητα του παράγοντα IX από την παραλλαγή FIX-R338L που προέρχεται από διαγονίδιο σε διαφορετικούς προσδιορισμούς ενός σταδίου και χρωμογονικούς προσδιορισμούς, με σταθερά υψηλότερη δραστικότητα του παράγοντα IX που παρατηρήθηκε για τους προσδιορισμούς ενός σταδίου με βάση το οξείδιο του πυριτίου.

Όπου είναι δυνατόν, συνιστάται να χρησιμοποιείται το ίδιο εργαστήριο (για χρωμογονικούς προσδιορισμούς ή προσδιορισμούς ενός σταδίου) για την παρακολούθηση της δραστικότητας του παράγοντα IX στη διάρκεια του χρόνου, ιδίως κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης απόφασης σχετικά με τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ώστε να ελαχιστοποιείται η επίδραση της μεταβλητότητας μεταξύ των εργαστηρίων.

Με βάση μια *in vitro* μελέτη, η παραλλαγή πρωτεΐνης του διαγονιδίου FIX-R338L στα δείγματα πλάσματος των συμμετεχόντων που έλαβαν fidanacogene elaparnovec δεν παρεμπόδιζε την ανίχνευση της δραστικότητας του FIX από προερχόμενα από το πλάσμα, ανασυνδυασμένα ή ανασυνδυασμένα με παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής προϊόντα FIX, τα οποία ενοφθαλμίστηκαν στα δείγματα πλάσματος και αξιολογήθηκαν με δύο προσδιορισμούς ενός σταδίου (one-stage, OS) (Actin FSL και SynthASil), καθώς και χρωμογονικός προσδιορισμός με χρήση Rox FIX. Τα ανασυνδυασμένα προϊόντα FIX με πεγκυλιωμένη γλυκόλη δεν αξιολογήθηκαν στη μελέτη. Προτείνεται να μη χρησιμοποιείται προσδιορισμός του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) με βάση το οξείδιο του πυριτίου για τη μέτρηση του FIX:C παρουσία (ανασυνδυασμένων) προϊόντων FIX. Ανατρέξτε στις πληροφορίες του αντίστοιχου προϊόντος για οδηγίες παρακολούθησης όταν γίνεται χρήση (ανασυνδυασμένων) προϊόντων FIX.

Έναρξη και χρήση των κορτικοστεροειδών

Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να αρχίζει εάν παρατηρηθούν αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών ή μείωση της δραστικότητας του παράγοντα IX για τη διατήρηση της έκφρασης

του διαγονιδίου από τα ηπατοκύτταρα που έχουν υποβληθεί σε μεταγωγή (βλ. Πίνακα 3 και Πίνακα 4). Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με το όφελος της έναρξης νέου κύκλου κορτικοστεροειδών μετά τους πρώτους 6 μήνες από τη χορήγηση του BEQVEZ.

Στον Πίνακα 3 αναφέρεται η συνιστώμενη πορεία σταδιακής μείωσης των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών (δηλ. πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη), τα οποία αποτελούν την πρώτη επιλογή για την καταστολή των μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων των εργαστηριακών εξετάσεων ήπατος. Συνιστάται η παραπομπή στις πληροφορίες του προϊόντος κορτικοστεροειδούς για τους κινδύνους και τις απαιτούμενες προφυλάξεις. Απουσία μιας εναλλακτικής αιτιολογίας, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή για ηπατίτιδα που επάγεται από φορέα θα συνιστάται ιδιαίτερα εάν πληρείται οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια:

Αύξηση τρανσαμινασών (ALT και AST)

- Τιμή της τρανσαμινάσης $2 \times \text{ULN}$ ή μεμονωμένη αύξηση $\geq 1,5$ φορές από την τελευταία τιμή που ελήφθη πριν από την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2).
- Διαδοχικές αυξήσεις.

Μείωση της δραστικότητας του παράγοντα IX

- Μεμονωμένη σημαντική μείωση που θα μπορούσε να προκαλέσει κίνδυνο αιμορραγίας, η οποία δεν σχετίζεται με πρόσφατη έγχυση εξωτερικού προϊόντος παράγοντα IX ή αναστολέα του παράγοντα IX.
- Διαδοχικές μειώσεις, εφόσον συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των πρώτων 120 ημερών μετά την έγχυση.

Πίνακας 3. Συνιστώμενο σχήμα θεραπείας για από του στόματος κορτικοστεροειδή

Χρονοδιάγραμμα (σχήμα θεραπείας για από του στόματος κορτικοστεροειδή)	Πρεδνιζολόνη/πρεδνιζόνη (mg/ημέρα)
Εβδομάδα 1	~60 έως 100 ανάλογα με το σωματικό βάρος
Εβδομάδα 2	60*
Εβδομάδα 3	40
Εβδομάδα 4	30
Εβδομάδα 5	30
Δόση συντήρησης έως ότου οι τιμές ALT/AST επιστρέψουν στα επίπεδα της έναρξης	20
Σταδιακή μείωση της δόσης μετά την επίτευξη των επιπέδων της έναρξης	Μείωση κατά 5 mg/ημέρα έως ότου επιτευχθούν 10 mg/ημέρα και στη συνέχεια μείωση κατά 2,5 mg/εβδομάδα έως τα 5 mg ημερησίως.

* Η επακόλουθη σταδιακή μείωση της πρεδνιζολόνης/πρεδνιζόνης δεν θα πρέπει να ξεκινήσει έως ότου η ALT ή/και η AST μειωθούν για τουλάχιστον 2 διαδοχικές εργαστηριακές λήψεις ή επανέλθουν περίπου στα επίπεδα κατά την έναρξη (πριν από τη χορήγηση) και οποιαδήποτε μείωση της δραστικότητας του παράγοντα IX έχει σταθεροποιηθεί.

Εάν δεν υπάρχουν ενδείξεις υποχώρησης της αύξησης των τρανσαμινασών ή της μείωσης της δραστικότητας του παράγοντα IX μετά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας με από στόματος κορτικοστεροειδή, εξετάστε το ενδεχόμενο χρήσης συνδυασμού ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης και από του στόματος κορτικοστεροειδών, ενώ θα πρέπει να ζητείται η γνώμη ηπατολόγου (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4. Συνιστώμενο σχήμα θεραπείας για τον συνδυασμό ενδοφλέβιων και από στόματος κορτικοστεροειδών

Χρονοδιάγραμμα (σχήμα θεραπείας κορτικοστεροειδών)	Από στόματος πρεδνιζολόνη/πρεδνιζόνη (mg/ημέρα)	Ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη (mg/ημέρα)
Ημέρες 1* έως 3	Δεν εφαρμόζεται (Δ/Ε)	1000
Ημέρες 4 έως 7	20	Δ/Ε
Εβδομάδα 2	60	Δ/Ε
Εβδομάδα 3	60	Δ/Ε
Εβδομάδα 4	40	Δ/Ε
Εβδομάδα 5	30	Δ/Ε
Εβδομάδα 6	30	Δ/Ε
Εβδομάδα 7	20	Δ/Ε
Εβδομάδα 8	10	Δ/Ε
Εβδομάδα 9	5	Δ/Ε

* Ημέρα 1 της κλιμάκωσης της θεραπείας

Παρακολούθηση για ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα IX

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με ανιχνεύσιμους αναστολείς του παράγοντα IX που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με fidanacogene elaparvovet. Το BEQVEZ δεν ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με ιστορικό αναστολέων του παράγοντα IX (βλ. παράγραφο 4.1).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα IX μετά τη χορήγηση του BEQVEZ, εφαρμόζοντας κατάλληλη κλινική παρακολούθηση και διενεργώντας εργαστηριακές εξετάσεις. Εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται ή εάν τα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα IX στο πλάσμα μειώνονται, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσδιορισμός που ανιχνεύει αναστολείς του παράγοντα IX.

Κίνδυνος κακοήθειας σε σχέση με την ενσωμάτωση του φορέα στο DNA των κυττάρων του σώματος

Δεδομένου ότι υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής που οδηγεί σε καρκίνο ως αποτέλεσμα της διαμεσολαβούμενης από τον AAV ενσωμάτωσης στο DNA του κυττάρου του ξενιστή, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η τακτική μακροπρόθεσμη παρακολούθηση (βλ. μακροπρόθεσμη παρακολούθηση).

Συνιστάται στους ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (όπως ηπατική ίνωση, ηπατίτιδα C ή B, μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος) να υποβάλλονται σε τακτικές υπερηχογραφικές εξετάσεις του ήπατος και να παρακολουθούνται τακτικά για αυξήσεις της α-φетоπρωτεΐνης (AFP) ετησίως για τουλάχιστον 5 έτη μετά τη χορήγηση του BEQVEZ (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε περίπτωση που προκύψει κακοήθεια, ο θεράπων επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να επικοινωνεί με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για να λάβει οδηγίες σχετικά με τη συλλογή δειγμάτων από τον ασθενή για εξέταση της πιθανής ενσωμάτωσης του φορέα και την ανάλυση του σημείου ενσωμάτωσης.

Μέτρα αναφορικά με την απόπτωση DNA του διαγονιδίου

Οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την ανάγκη λήψης μέτρων αντισύλληψης για τους ίδιους ή για τις γυναίκες συντρόφους τους σε αναπαραγωγική ηλικία. Το BEQVEZ δεν συνιστάται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 4.6).

Το BEQVEZ μπορεί να μεταδοθεί σε άλλα άτομα εκτός από τον ασθενή που λαμβάνει τη θεραπεία μέσω των εκκρίσεων και των απεκκρίσεων του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.2). Η προσωρινή απόπτωση του φορέα των ενδοφλεβίως χορηγούμενων γονιδιακών θεραπειών με βάση τον AAV γίνεται κυρίως μέσω των ούρων και σε κάποιο βαθμό μέσω του σιέλου και της βλέννας.

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μετάδοσης σε άλλα άτομα, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες σχετικά με τη σωστή υγιεινή των χεριών όταν έρχονται σε άμεση επαφή με εκκρίσεις ή απεκκρίσεις ασθενών.

Αυτές οι προφυλάξεις θα πρέπει να τηρούνται για 6 μήνες μετά την έγχυση του BEQVEZ, ιδίως σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή ανοσοανεπάρκειας των ατόμων που έρχονται σε στενή επαφή με τον ασθενή.

Κίνδυνος θρομβοεμβολικών συμβάντων

Σε ασθενείς με αιμορροφιλία B με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά συμβάντα, όπως ιστορικό καρδιαγγειακής ή καρδιομεταβολικής νόσου, αρτηριοσκλήρωση, υπέρταση, διαβήτη, προχωρημένη ηλικία, ο δυνητικός κίνδυνος θρομβογένεσης μπορεί να είναι υψηλότερος μετά τη θεραπεία.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται πριν και μετά τη χορήγηση του fidanacogene elaparvovect ως προς τους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση και τους γενικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Με βάση τα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα IX που επιτυγχάνονται, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν εξατομικευμένη συμβουλή. Οι ασθενείς θα πρέπει να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσουν σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν θρομβωτικό επεισόδιο.

Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς

Σε κλινικές μελέτες με το fidanacogene elaparvovect δεν εντάχθηκαν ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία εντός 30 ημερών πριν από την έγχυση του fidanacogene elaparvovect.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η χρήση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς βασίζεται στην κρίση του επαγγελματία υγείας, λαμβάνοντας υπόψη τη γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς και το ενδεχόμενο χρήσης κορτικοστεροειδών μετά τη θεραπεία με fidanacogene elaparvovect.

Χρήση συμπυκνωμάτων παράγοντα IX ή αιμοστατικών παραγόντων μετά από θεραπεία με fidanacogene elaparvovect

Μετά από τη χορήγηση του fidanacogene elaparvovect:

- Τα συμπυκνώματα του παράγοντα IX/οι αιμοστατικοί παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση κατά το περιεγχειρητικό διάστημα και σε περίπτωση επεμβατικών διαδικασιών, χειρουργικής επέμβασης, τραύματος ή αιμορραγιών, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας για τη διαχείριση της αιμορροφιλίας και με βάση τα τρέχοντα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα IX του ασθενούς.
- Εάν τα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα IX του ασθενούς είναι σταθερά ≤ 2 IU/dl και ο ασθενής εμφανίζει επαναλαμβανόμενα αυτόματα αιμορραγικά επεισόδια, οι ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο χρήσης συμπυκνωμάτων του παράγοντα IX για την ελαχιστοποίηση αυτών των επεισοδίων, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας για τη διαχείριση της αιμορροφιλίας. Οι αρθρώσεις-στόχοι θα πρέπει να θεραπεύονται σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Κατά την παρακολούθηση της αιμοστατικής δραστηριότητας ενός ασθενούς, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 για τις εργαστηριακές εξετάσεις μετά την έγχυση του BEQVEZ.

Επαναλαμβανόμενη θεραπεία και επίδραση σε άλλες θεραπείες που διαμεσολαβούνται από AAV

Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν ή υπό ποιες συνθήκες η θεραπεία με fidanacogene elaparnovos μπορεί να επαναληφθεί και σε ποιον βαθμό τα ενδογενή διασταυρούμενα αντισώματα που αναπτύχθηκαν θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με τα καψίδια των φορέων AAV που χρησιμοποιούνται από άλλες γονιδιακές θεραπείες, επηρεάζοντας δυνητικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αυτά.

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να δωρίσουν αίμα, όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση. Αυτές οι πληροφορίες παρέχονται στην Κάρτα ασθενούς η οποία πρέπει να δοθεί στον ασθενή μετά τη θεραπεία.

Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

Οι ασθενείς αναμένεται να εγγραφούν σε μητρώο, στο οποίο οι ασθενείς με αιμορροφιλία θα παρακολουθούνται επί 15 έτη μετά την έγχυση, για την καλύτερη κατανόηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας αυτής της γονιδιακής θεραπείας.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το BEQVEZ θα αραιώνεται με διαλύματα που περιέχουν νάτριο (βλ. παράγραφο 6.6) και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με το συνολικό νάτριο από όλες τις πηγές που θα χορηγηθεί στον ασθενή.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ή ουσίες

Η εμπειρία από τη χρήση του fidanacogene elaparnovos σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπατοτοξικό φαρμακευτικό προϊόν ή χρησιμοποιούν ηπατοτοξικές ουσίες είναι περιορισμένη. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση πιθανών ηπατοτοξικών φαρμακευτικών ουσιών, φυτικών συμπληρωμάτων και αλκοόλ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με fidanacogene elaparnovos, καθώς η αποτελεσματικότητα του fidanacogene elaparnovos μπορεί να μειωθεί και ο κίνδυνος σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων μπορεί να αυξηθεί μετά τη χορήγηση του fidanacogene elaparnovos.

Πριν από τη χορήγηση του fidanacogene elaparnovos, τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνει ο ασθενής θα πρέπει να εξεταστούν ώστε να διαπιστωθεί εάν θα πρέπει να τροποποιηθούν ώστε να αποφευχθούν πιθανές αναμενόμενες αλληλεπιδράσεις. Μετά τη χορήγηση του fidanacogene elaparnovos, οι συγχωρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές που λαμβάνουν οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και θα πρέπει να αξιολογείται η ανάγκη αλλαγής των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων με βάση την κατάσταση της υγείας του ήπατος των ασθενών και τον κίνδυνο που διατρέχουν. Όταν ξεκινά μια νέα φαρμακευτική αγωγή, συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων της ALT και της δραστηριότητας του παράγοντα IX (π.χ. μία φορά την εβδομάδα έως κάθε 2 εβδομάδες για τον πρώτο μήνα), ώστε να εκτιμηθούν οι πιθανές επιδράσεις και στα δύο επίπεδα.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να μειώσουν ή να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις των κορτικοστεροειδών στο πλάσμα

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν ή να αυξήσουν τη συγκέντρωση των κορτικοστεροειδών στο πλάσμα (π.χ. φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το

κυτόχρωμα P450 3A4) μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του σχήματος κορτικοστεροειδών ή να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Εμβολιασμοί

Πριν από την έγχυση του fidanacogene elaparnovec, οι εμβολιασμοί του ασθενούς θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι έχουν ολοκληρωθεί. Το χρονοδιάγραμμα εμβολιασμού του ασθενούς μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί ώστε να ληφθεί υπόψη η ταυτόχρονη ανοσοτροποποιητική θεραπεία. Δεν θα πρέπει να χορηγούνται εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική θεραπεία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για τη γονιμότητα/εμβρυϊκή ανάπτυξη σε ζώα ώστε να τεκμηριωθεί εάν η χρήση σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και κατά τη διάρκεια της κύησης θα μπορούσε να είναι επιβλαβής για το νεογέννητο παιδί (θεωρητικός κίνδυνος ενσωμάτωσης του ιικού φορέα στα εμβρυϊκά κύτταρα μέσω κάθετης μετάδοσης). Επιπλέον, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να συνιστούν συγκεκριμένη χρονική διάρκεια για τη λήψη μέτρων αντισύλληψης από γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Κατά συνέπεια, το BEQVEZ δεν συνιστάται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Αντισύλληψη μετά από χορήγηση σε άνδρες

Για 6 μήνες μετά τη χορήγηση του fidanacogene elaparnovec, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δυνατότητα τεκνοποίησης και οι γυναίκες σύντροφοί τους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να προλαμβάνουν ή να αναβάλλουν την εγκυμοσύνη εφαρμόζοντας μέθοδο αντισύλληψης φραγμού και να αποφεύγουν την επαφή με σπέρμα. Οι άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με fidanacogene elaparnovec δεν πρέπει να κάνουν δωρεά σπέρματος, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο πιθανός κίνδυνος μετάδοσης της γαμετικής σειράς από τον πατέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα. Το fidanacogene elaparnovec δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το fidanacogene elaparnovec απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το BEQVEZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις του fidanacogene elaparnovec στη γυναικεία ή ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η έγχυση του fidanacogene elaparnovec μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως κεφαλαλγίες και ζάλη που έχουν εκδηλωθεί λίγο μετά τη χορήγηση του fidanacogene elaparnovec, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να προσέχουν κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων έως ότου βεβαιωθούν ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν τους επηρεάζει αρνητικά (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια μετά τη χορήγηση ήταν οι αυξημένες τρανσαμινάσες (43,3%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια του fidanacogene elaparnovon αξιολογήθηκε σε 60 ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση (5×10^{11} φορείς γονιδιώματος/kg) σε 2 κλινικές μελέτες ανοικτής επισημάνσης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν με το fidanacogene elaparnovon παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα της βάσης δεδομένων MedDRA και τη συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας προκύπτουν από τις ακόλουθες συνθήκες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 5. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών του fidanacogene elaparnovon σε μορφή πίνακα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, Ζάλη	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Κοιλιακό άλγος**, Ναυτία	Συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αυξημένες τρανσαμινάσες*	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πυρεξία, Εξασθένιση	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος	Συχνές

* Περιλαμβάνει τους όρους αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική, τρανσαμινάσες αυξημένες.

** Περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος και επιγαστρικό άλγος.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μη φυσιολογικά ευρήματα ηπατικών εργαστηριακών εξετάσεων

Σαράντα τρεις από τους 60 ασθενείς (71,7%) είχαν αύξηση της ALT και 44 από τους 60 ασθενείς (73,3%) είχαν αύξηση της AST. Τριάντα επτά από τους 60 (61,7%) ασθενείς με αύξηση της ALT παρουσίασαν επίσης αύξηση της AST. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης της πρώτης αύξησης της ALT ήταν 39 ημέρες (εύρος: 2 έως 2.186 ημέρες) και ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποχώρηση της πρώτης αύξησης της ALT ήταν 13 ημέρες (εύρος: 4 έως 1.373 ημέρες). Όλα τα επεισόδια αύξησης της ALT (52/52) από όλους τους συμμετέχοντες (36/36) που ξεκίνησαν εντός 120 ημερών από την έγχυση του fidanacogene elaparnovon υποχώρησαν. Τριάντα ένας συμμετέχοντες είχαν 58 επεισόδια αύξησης της ALT μετά την ημέρα 120 και το 83% των επεισοδίων είχε υποχωρήσει κατά τον χρόνο της διακοπής των δεδομένων. Σε αυτούς που δεν υποχώρησε μόνο 3 ασθενείς παρέμειναν $> \text{ULN}$.

Τριάντα ένας από τους 60 (51,7%) ασθενείς έλαβαν κορτικοστεροειδή. Ο μέσος χρόνος μέχρι την έναρξη χορήγησης των κορτικοστεροειδών ήταν 46 ημέρες. Η μέση διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή ήταν 112 ημέρες (εύρος: 41 έως 276 ημέρες). Μεταξύ των ατόμων που έλαβαν

κορτικοστεροειδή (n=31), κανένας ασθενής δεν παρουσίασε αύξηση της ALT ή της χολερυθρίνης Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6 παρακάτω.

Πίνακας 6. Αριθμός (%) ασθενών με αύξηση της ALT ή της χολερυθρίνης και αλλαγή του βαθμού αύξησης μετά τη διακοπή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή σε σύγκριση με πριν από την έναρξη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή

	N=31* n (%)		
≥ Βαθμού 3 αύξηση της ALT πριν από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή [^]	0 (0%)		
≥ Βαθμού 3 αύξηση της ALT μετά τη διακοπή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή ^{&}	0 (0%)		
≥ Βαθμού 3 αύξηση της χολερυθρίνης πριν από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή [^]	0 (0%)		
≥ Βαθμού 3 αύξηση της χολερυθρίνης μετά τη διακοπή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή ^{&}	0 (0%)		
	Μετά τη διακοπή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή^{&}		
Πριν από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή	Φυσιολογική	Βαθμός 1	Βαθμός 2
Αύξηση της ALT			
Φυσιολογική	16 (51,6%)	4 (12,9%)	0
Βαθμός 1	8 (25,8%)	2 (6,5%)	0
Βαθμός 2	1 (3,2%)	0	0
Αύξηση της χολερυθρίνης			
Φυσιολογική	28 (90,3%)	3 (9,7%)	0
Βαθμός 1	0	0	0

* Ασθενείς που έλαβαν κορτικοστεροειδή.

[^] Τελευταία αποτελέσματα ενζύμων ήπατος ALT και χολερυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

[&] Μέγιστα αποτελέσματα ενζύμων ήπατος ALT και χολερυθρίνης μετά τη διακοπή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Βαθμοί CTCAE για την αύξηση της ALT: Βαθμός 1: > ULN έως 3,0 × ULN εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν φυσιολογική, 1,5 έως 3,0 × της τιμής κατά την έναρξη, εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν μη φυσιολογική. Βαθμός 2: > 3,0 έως 5,0 x ULN εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν φυσιολογική, > 3,0 έως 5,0 × της τιμής κατά την έναρξη, εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν μη φυσιολογική. Βαθμός 3: > 5,0 έως 20,0 x ULN εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν φυσιολογική, > 5,0 έως 20,0 × της τιμής κατά την έναρξη, εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν μη φυσιολογική. Βαθμός 4: > 20,0 x ULN εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν φυσιολογική, > 20,0 × της τιμής κατά την έναρξη, εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν μη φυσιολογική. Βαθμοί CTCAE για την αύξηση της χολερυθρίνης: Βαθμός 1: > ULN έως 1,5 × ULN εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν φυσιολογική, 1,0 έως 1,5 × της τιμής κατά την έναρξη, εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν μη φυσιολογική. Βαθμός 2: > 1,5 έως 3,0 x ULN εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν φυσιολογική, > 1,5 έως 3,0 × της τιμής κατά την έναρξη, εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν μη φυσιολογική. Βαθμός 3: > 3,0 έως 10,0 x ULN εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν φυσιολογική, > 3,0 έως 10,0 × της τιμής κατά την έναρξη, εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν μη φυσιολογική. Βαθμός 4: > 10,0 x ULN εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν φυσιολογική, > 10,0 × της τιμής κατά την έναρξη, εάν η τιμή κατά την έναρξη ήταν μη φυσιολογική.

Ανοσογονικότητα

Η χορήγηση του fidanacogene elaparnovenc έχει τη δυνατότητα να δημιουργήσει ανοσία με τη μορφή εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του καψιδίου του φορέα, του διαγονιδίου (παράγοντας IX που προέρχεται από τον ιό) και ως κυτταρική απάντηση έναντι των κυττάρων που έχουν υποβληθεί σε μεταγωγή και παράγουν τον παράγοντα IX.

Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε αναστολές του παράγοντα IX κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε το fidanacogene elaparnovenc. Δεν υπάρχουν αυτή τη στιγμή δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του fidanacogene elaparnovenc όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ιστορικό αναστολών του παράγοντα IX.

Μετά τη χορήγηση του fidanacogene elaparnovenc έχει παρατηρηθεί μια παρατεταμένη αύξηση των εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του AAVRh74var σε όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες και υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση των εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Στην κλινική μελέτη Φάσης 3, η μέση τιμή τίτλου εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του AAVRh74var την εβδομάδα 52 ήταν 28.531,10 και παρέμεινε γενικώς αυξημένη κατά την αξιολόγηση την εβδομάδα 156.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με fidanacogene elaparnovenc ελέγχθηκαν για κυτταρικές ανοσολογικές αποκρίσεις στη συνολική συγκέντρωση καψιδίων και στη συνολική συγκέντρωση του παράγοντα IX με τη χρήση προσδιορισμού IFN-γ ELISpot. Τα αποτελέσματα του ELISpot δεν έδειξαν τάση της υποτιθέμενης T-κυτταρικής απόκρισης (με βάση θετικό ELISpot) σε συνάρτηση με τον χρόνο κατά τη διάρκεια του 1^{ου} έτους μετά την έγχυση είτε στις κλινικές μελέτες Φάσης 3 είτε στις κλινικές μελέτες Φάσης 1/2.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών μελετών σχετικά με την υπερδοσολογία του fidanacogene elaparnovenc. Συνιστάται στενή κλινική παρατήρηση και παρακολούθηση των εργαστηριακών παραμέτρων (συμπεριλαμβανομένων των βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων) για τη συστηματική ανοσολογική απόκριση (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία, όπως κρίνεται απαραίτητο από τον θεράποντα ιατρό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες πήξης αίματος, κωδικός ATC: **δεν έχει ακόμα ορισθεί**

Μηχανισμός δράσης

Το fidanacogene elaparnovenc είναι μια γονιδιακή θεραπεία που έχει σχεδιαστεί ώστε να εισάγει ένα λειτουργικό αντίγραφο της παραλλαγής υψηλής δραστηριότητας Padua του γονιδίου του παράγοντα IX (FIX-R338L) στα κύτταρα που έχουν υποβληθεί σε μεταγωγή για την αντιμετώπιση της μονογονιδιακής βασικής αιτίας της αιμορροφιλίας B.

Το fidanacogene elaparvovect είναι ένας ανασυνδυασμένος φορέας AAV που δεν έχει τη δυνατότητα αντιγραφής και χρησιμοποιεί το καψίδιο του AAVRh74var για τη μεταφορά ενός σταθερού ανθρώπινου διαγονιδίου του παράγοντα IX. Το καψίδιο του AAVRh74var έχει τη δυνατότητα να προκαλεί μεταγωγή των ηπατοκυττάρων που αποτελούν το φυσικό σημείο σύνθεσης του παράγοντα IX. Το γονίδιο του παράγοντα IX που υπάρχει στο fidanacogene elaparvovect έχει σχεδιαστεί ώστε να βρίσκεται κυρίως ως επισωματικό DNA εντός των κυττάρων που έχουν υποστεί μεταγωγή, ενώ η έκφραση του διαγονιδίου καθοδηγείται από έναν επαγωγέα ειδικό για το ήπαρ, γεγονός το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την ειδική για τον ιστό, συνεχή και παρατεταμένη έκφραση της πρωτεΐνης του παράγοντα IX.

Η θεραπεία με fidanacogene elaparvovect έχει ως αποτέλεσμα μετρήσιμη, προερχόμενη από τον φορέα δραστηριότητα του παράγοντα πήξης IX.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του fidanacogene elaparvovect αξιολογήθηκε σε μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3 (C0371002, N=45). Στη μελέτη συμμετείχαν ενήλικες άνδρες ασθενείς ηλικίας 18 - 62 ετών με μέτρια προς σοβαρή έως σοβαρή μορφή αιμορροφιλίας B (δραστηριότητα παράγοντα IX $\leq 2\%$) που ήταν αρνητικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα (nAb) έναντι του AAVRh74var και οι οποίοι έλαβαν μία εφάπαξ δόση ενδοφλέβιας έγχυσης fidanacogene elaparvovect σε 5×10^{11} vg/kg σωματικού βάρους. Οι ασθενείς θα συνεχίσουν την παρακολούθηση μετά την έγχυση για 6 έτη συνολικά ανά ασθενή. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν μια εισαγωγική μελέτη διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών για την καταγραφή των δεδομένων αιμορραγίας και έγχυσης κατά την έναρξη, στην οποία οι ασθενείς λάμβαναν προφυλακτική αγωγή ως συνήθη φροντίδα. Αυτά τα δεδομένα λειτούργησαν ως μάρτυρας για τη σύγκριση με τα δεδομένα αποτελεσματικότητας μετά την έγχυση του fidanacogene elaparvovect.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ενεργό λοίμωξη από ηπατίτιδα B ή C, ALT/AST/ALP $> 2 \times \text{ULN}$, χολερυθρίνη $> 1,5 \times \text{ULN}$, ασταθές νόσο του ήπατος ή των χοληφόρων και σημαντική ηπατική ίνωση. Τριάντα τρεις από τους 45 ασθενείς (73,3%) ήταν λευκοί, 7 (15,6%) ήταν Ασιάτες, 1 (2,2%) ήταν Μαύρης Φυλής ή Αφροαμερικανός ενώ για 4 (8,9%) δεν αναφέρθηκαν στοιχεία.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ετησιοποιημένο ποσοστό αιμορραγιών (ABR) για το σύνολο των αιμορραγιών (αντιμετωπισθέντων και μη αντιμετωπισθέντων) από την εβδομάδα 12 έως τον μήνα 15 έναντι του σχήματος συνήθους προφυλακτικής θεραπείας υποκατάστασης του παράγοντα IX, συγκρίνοντας τις τιμές πριν και μετά την έγχυση του fidanacogene elaparvovect.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ABR για τις αιμορραγίες που αντιμετωπίστηκαν, το ετησιοποιημένο ποσοστό έγχυσης (AIR) του εξωγενούς παράγοντα IX και την ετησιοποιημένη κατανάλωση FIX, όλα από την εβδομάδα 12 έως τον μήνα 15. Το επίπεδο δραστηριότητας του προερχόμενου από φορέα παράγοντα IX παρουσιάζεται για διάστημα έως και 36 μηνών.

ABR και ετησιοποιημένη χρήση εξωγενούς παράγοντα IX

Το ABR_{total} που ελήφθη κατά την εισαγωγική περίοδο πριν από την έγχυση του φορέα κατά την περίοδο λήψης του σχήματος συνήθους προφυλακτικής θεραπείας ήταν 4,50 (95% CI: 1,84, 7,16), ενώ το ABR_{total} από την εβδομάδα 12 έως τον μήνα 15 μετά την έγχυση του fidanacogene elaparvovect ήταν 1,44 (95% CI: 0,57, 2,31). Το fidanacogene elaparvovect είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική μείωση του ABR_{total} (διαφορά θεραπείας και 95% CI: -3,06 [-5,34, -0,78], αμφίπλευρο $p = 0,0084$) σε σύγκριση με την προφυλακτική θεραπεία με παράγοντα IX.

Έξι από τους 45 ασθενείς (13,3%) συνέχισαν την προφυλακτική θεραπεία με παράγοντα IX μετά την έγχυση του fidanacogene elaparvovect (κύρια αιτία: 5 λόγω χαμηλού FIX:C και 1 λόγω συχνότητας αιμορραγιών), με τον χρόνο μέχρι την επανέναρξη να κυμαίνεται από 5,1 μήνες έως 20,5 μήνες.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας του fidanacogene elaparnovos αναφορικά με το ABR_{total}, το ABR_{treat}, το ABR_{total} συγκεκριμένων τύπων (αυτόματη, σε άρθρωση, σε άρθρωση-στόχος), το AIR και την ετησιοποιημένη κατανάλωση FIX παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Μελέτη C0371002: ετησιοποιημένο ποσοστό αιμορραγιών, ετησιοποιημένες εγχύσεις παράγοντα και ετησιοποιημένη κατανάλωση παράγοντα IX

	Προφυλακτική θεραπεία με παράγοντα IX (N=45)	BEQVEZ (N=45)
ABR_{total} *		
Εκτίμηση με βάση το μοντέλο (95% CI)	4,50 (1,84, 7,16)	1,44 (0,57, 2,31)
Διαφορά θεραπείας (95% CI)		-3,06 (-5,34, -0,78)
Τιμή p για τη διαφορά θεραπείας		0,0084
Ποσοστό μείωσης (95% CI)		68,0% (44,3%, 81,7%)
n (%) των ασθενών χωρίς καμία αιμορραγία	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{treat}		
Εκτίμηση με βάση το μοντέλο (95% CI)	3,34 (1,70, 4,98)	0,73 (0,23, 1,23)
Διαφορά θεραπείας (95% CI)		-2,61 (-4,27, -0,96)
Τιμή p για τη διαφορά θεραπείας		0,0020
Ποσοστό μείωσης (95% CI)		78,2% (51,6%, 90,1%)
n (%) των ασθενών χωρίς καμία αιμορραγία	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{total} αυτόματων αιμορραγιών		
Εκτίμηση με βάση το μοντέλο (95% CI)	3,23 (0,91, 5,56)	0,68 (0,19, 1,18)
Τιμή p για τη διαφορά θεραπείας		0,0191
Ποσοστό μείωσης (95% CI)		78,9% (56,0%, 89,9%)
n (%) των ασθενών χωρίς καμία αιμορραγία	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{total} αιμορραγιών σε αρθρώσεις		
Εκτίμηση με βάση το μοντέλο (95% CI)	3,73 (1,32, 6,14)	0,85 (0,33, 1,38)
Τιμή p για τη διαφορά θεραπείας		0,0100
Ποσοστό μείωσης (95% CI)		77,2% (57,4%, 87,8%)
n (%) των ασθενών χωρίς καμία αιμορραγία	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{total} αιμορραγιών σε αρθρώσεις-στόχους		
Εκτίμηση με βάση το μοντέλο (95% CI)	2,54 (0,28, 4,80)	0,39 (0,02, 0,75)
Τιμή p για τη διαφορά θεραπείας		0,0372
Ποσοστό μείωσης (95% CI)		84,8% (68,8%, 92,6%)
n (%) των ασθενών χωρίς καμία αιμορραγία	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Μέση τιμή (SD)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Διάμεση τιμή (Q1, Q3)	52,58 (46,81, 71,22)	0,00 (0,00, 3,77)
Ποσοστιαία μείωση		92,3%
n (%) των ασθενών χωρίς καμία έγχυση	0	29 (64,4)

	Προφυλακτική θεραπεία με παράγοντα IX (N=45)	BEQVEZ (N=45)
Ετησιοποιημένη κατανάλωση του παράγοντα IX (IU/kg)		
Μέση τιμή (SD)	3.168,56 (1.635,545)	239,39 (539,617)
Διάμεση τιμή (Q1, Q3)	2.350,07 (2.010,78, 4.353,49)	0,00 (0,00, 177,09)
Ποσοστιαία μείωση		92,4%

* Αιμορραγικά επεισόδια που προέκυψαν μετά τη συνέχιση της προφυλακτικής αγωγής συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση από την εβδομάδα 12 έως τον μήνα 15.

Η περίοδος ανάλυσης είναι από την Εβδομάδα 12 έως τον Μήνα 15 μετά την έγχυση του BEQVEZ. Κανείς ασθενής δεν αποσύρθηκε από την μελέτη πριν από τον μήνα 15.

Εκτίμηση του ABR με βάση το μοντέλο και αμφίπλευρη τιμή p για τη διαφορά θεραπείας από ένα γενικευμένο γραμμικό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (GLM) με αρνητική διωνυμική κατανομή και συνάρτηση σύνδεσης ταυτότητας.

Ποσοστιαία μείωση του ABR από ένα GLM επαναλαμβανόμενων μετρήσεων με αρνητική διωνυμική κατανομή και λογαριθμική συνάρτηση σύνδεσης.

ABR_{total} = Ετησιοποιημένο ποσοστό αιμορραγιών για όλες τις αιμορραγίες (αντιμετωπισθείσες και μη αντιμετωπισθείσες με παράγοντα IX, εξαιρουμένων των αιμορραγιών κατά τη διάρκεια επεμβάσεων).

ABR_{treat} = Ετησιοποιημένο ποσοστό αιμορραγιών για τις αιμορραγίες που αντιμετωπίστηκαν (αντιμετωπισθείσες με παράγοντα IX, εξαιρουμένων των αιμορραγιών κατά τη διάρκεια επεμβάσεων).

CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

AIR = Ετησιοποιημένο ποσοστό έγχυσης (για οποιαδήποτε αιτία, περιλαμβανομένων των περιεγχειρητικών εγχύσεων).

Δραστικότητα του παράγοντα IX

Από την εβδομάδα 12 και έπειτα, τα επίπεδα του παράγοντα IX παρέμειναν σταθερά. Τα επίπεδα δραστικότητας του παράγοντα IX με την πάροδο του χρόνου ανάλογα με τον προσδιορισμό παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Μελέτη C0371002: Δραστικότητα του παράγοντα IX με την πάροδο του χρόνου ανάλογα με τον προσδιορισμό

				Μεταβολή από την τιμή κατά την έναρξη ^s		
Επίσκεψη	n	Μέση τιμή (SD)	Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	Μέση τιμή LS (SE) [^]	95% CI [^]	Μονόπλευρη τιμή p [^]
Προσδιορισμός ενός σταδίου (αντιδραστήριο SynthASil)*						
Εβδομάδα 12	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2, 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39, 31,87)	< 0,0001
Μήνας 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9, 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00, 31,51)	< 0,0001
Μήνας 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9, 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44, 29,95)	< 0,0001
Μήνας 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9, 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38, 29,93)	< 0,0001
Μήνας 36	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9, 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54, 31,40)	< 0,0001

				Μεταβολή από την τιμή κατά την έναρξη [§]		
Επίσκεψη	n	Μέση τιμή (SD)	Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	Μέση τιμή LS (SE) [^]	95% CI [^]	Μονόπλευρη τιμή p [^]
Προσδιορισμός ενός σταδίου (αντιδραστήριο Actin FSL)						
Εβδομάδα 12	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7, 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99, 16,08)	< 0,0001
Μήνας 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6, 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38, 15,47)	< 0,0001
Μήνας 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9, 69,8)	12,57 (1,8010)	(9,02, 16,12)	< 0,0001
Μήνας 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9, 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24, 17,37)	< 0,0001
Μήνας 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9, 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86, 20,90)	< 0,0001
Χρωμογονικός προσδιορισμός						
Εβδομάδα 12	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4, 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71, 15,84)	< 0,0001
Μήνας 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9, 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96, 16,12)	< 0,0001
Μήνας 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9, 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52, 16,69)	< 0,0001
Μήνας 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9, 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96, 16,17)	< 0,0001
Μήνας 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9, 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61, 14,29)	< 0,0001

Τυχόν δείγματα που ελήφθησαν εντός 7 ημερών (εντός 14 ημερών εάν χρησιμοποιήθηκε προϊόν με παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής) μετά από θεραπεία υποκατάστασης εξωγενούς FIX.

Εάν ένας συμμετέχων απέσυρε τη συναίνεσή του, αποχώρησε πρόωρα από τη μελέτη ή συνέχισε την προφυλακτική θεραπεία με FIX, τότε οι αξιολογήσεις στις επισκέψεις που ακολούθησαν την αποχώρηση/απόσυρση/επανάναρξη καταχωρίστηκαν ως 1,9% με βάση τη σοβαρότητα της νόσου κατά την έναρξη (0,9% εάν ήταν σοβαρής μορφής και 1,9% εάν ήταν μέτριας προς σοβαρής μορφής).

* Προσδιορισμός ενός σταδίου με βάση το οξείδιο του πυριτίου

[§] Η τιμή FIX:C κατά την έναρξη καταχωρίστηκε με βάση το αναφερόμενο επίπεδο σοβαρότητας της νόσου κατά την έναρξη. Εάν ο συμμετέχων βρισκόταν στην κατηγορία σοβαρής μορφής (FIX:C < 1%), η τιμή FIX:C κατά την έναρξη καταχωρίστηκε ως 0,9%. Εάν ο συμμετέχων βρισκόταν στην κατηγορία μέτριας προς σοβαρής μορφής (FIX:C 1 έως ≤ 2%), η τιμή FIX:C κατά την έναρξη καταχωρίστηκε ως 1,9%.

[^] Η μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS), το τυπικό σφάλμα (SE), το 95% CI και η μονόπλευρη τιμή p προέκυψαν από γραμμικό μοντέλο μικτής επίδρασης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (MMRM) με τον συμμετέχοντα ως τυχόν επίδραση και την επίσκεψη της μελέτης ως σταθερή επίδραση. Στο μοντέλο συμπεριλήφθηκαν επισκέψεις της μελέτης με n ≥ 10.

Τα ποσοστά των συμμετεχόντων της μελέτης C0371002 που πέτυχαν συγκεκριμένες τιμές ουδού δραστηριότητας του παράγοντα IX με την πάροδο του χρόνου ανάλογα με τον προσδιορισμό παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Τον μήνα 15, το 85% των ασθενών (33 από τους 39) ήταν εντός του εύρους ή πάνω από το εύρος της ήπιας μορφής (δραστηριότητα FIX ≥ 5%) με βάση τον προσδιορισμό ενός σταδίου SynthASil και το 67% και 71% με βάση τον προσδιορισμό ενός σταδίου Actin FSL και τον χρωμογονικό προσδιορισμό, αντίστοιχα. Τον μήνα 24, το 82% των ασθενών (32 από τους 39) ήταν εντός του εύρους ή πάνω από το εύρος της ήπιας μορφής (δραστηριότητα FIX ≥ 5%) με βάση τον προσδιορισμό ενός σταδίου SynthASil και το 71% και 69% με βάση τον προσδιορισμό ενός σταδίου Actin FSL και τον χρωμογονικό προσδιορισμό, αντίστοιχα.

Πίνακας 9. Συμμετέχοντες που επιτυγχάνουν κατηγορία δραστηκότητας παράγοντα IX με την πάροδο του χρόνου στη μελέτη C0371002

Επίσκεψη	Κατηγορία FIX:C	BEQVEZ (N=45)		
		Προσδιορισμός ενός σταδίου (αντιδραστήριο SynthASil)* n (%)	Προσδιορισμός ενός σταδίου (αντιδραστήριο Actin FSL) n (%)	Χρωμογονικός προσδιορισμός n (%)
Εβδομάδα 12	Σύνολο	44	44	44
	0 - < 5%	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5 - < 15%	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15 - < 40%	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40 - < 150%	10 (22,7)	0	0
	≥ 150%	0	0	0
Μήνας 6	Σύνολο	39	41	40
	0 - < 5%	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	5 - < 15%	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	15 - < 40%	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	40 - < 150%	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	≥ 150%	0	0	0
Μήνας 15	Σύνολο	39	39	38
	0 - < 5%	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	5 - < 15%	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	15 - < 40%	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	40 - < 150%	9 (23,1)	2 (5,1)	3 (7,9)
	≥ 150%	0	0	0
Μήνας 24	Σύνολο	39	38	39
	0 - < 5%	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5 - < 15%	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15 - < 40%	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40 - < 150%	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	≥ 150%	0	0	0
Μήνας 36	Σύνολο	13	13	13
	0 - < 5%	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	5 - < 15%	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	15 - < 40%	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	40 - < 150%	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	≥ 150%	0	0	0

Τυχόν δείγματα που ελήφθησαν εντός 7 ημερών (εντός 14 ημερών εάν χρησιμοποιήθηκε προϊόν με παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής) μετά από θεραπεία υποκατάστασης εξωγενούς FIX δεν ήταν επιλέξιμα. Εάν ένας συμμετέχων απέσυρε τη συναίνεσή του, αποχώρησε πρόωρα από τη μελέτη ή συνέχισε την προφυλακτική θεραπεία με FIX, τότε οι αξιολογήσεις στις επισκέψεις που ακολούθησαν την αποχώρηση/απόσυρση/επανάναρξη καταχωρίστηκαν με βάση τη σοβαρότητα της νόσου κατά την έναρξη (0,9% εάν ήταν σοβαρής μορφής και 1,9% εάν ήταν μέτριας προς σοβαρής μορφής).

* Προσδιορισμός ενός σταδίου με βάση το οξείδιο του πυριτίου

Μακροχρόνια επίδραση

Στη μελέτη C0371002, η αποτελεσματικότητα παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια του 2^{ου} έτους έως το 4^ο έτος μετά την έγχυση του fidanacogene elaparvovect (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Σύνοψη του ABR_{total}, του AIR και της ετησιοποιημένης κατανάλωσης του παράγοντα IX με την πάροδο του χρόνου*

	Έτος 2 (μήνας 15 έως μήνας 24) (N=44)	Έτος 3 (μήνας 24 έως μήνας 36) (N=40)	Έτος 4 (μήνας 36 έως μήνας 48) (N=15)	Συνολική παρακολούθηση [#] (N=45)
ABR_{total}				
Αριθμός (%) των ασθενών χωρίς καμία αιμορραγία	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Μέση τιμή (SD)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	0,00 (0,0, 5,6)	0,00 (0,0, 8,2)	0,00 (0,0, 2,6)	0,00 (0,0, 9,9)
AIR				
Αριθμός (%) των ασθενών χωρίς καμία έγχυση	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Μέση τιμή (SD)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	0,00 (0,0, 92,4)	0,00 (0,0, 81,2)	0,00 (0,0, 18,3)	0,00 (0,0, 53,3)
Ετησιοποιημένη κατανάλωση του FIX (IU/kg)				
Μέση τιμή (SD)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	0,00 (0,0, 4.402,7)	0,00 (0,0, 2.752,5)	0,00 (0,0, 724,7)	0,00 (0,0, 2.304,8)
Αριθμός των συμμετεχόντων που συνέχισαν την προφυλακτική θεραπεία με FIX (n)	1	0	0	6 ^s

* Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση ποικίλης χρονικής διάρκειας μετά την έγχυση του fidanacogene elaparnovon, ενώ τα ποσοστά αιμορραγίας και έγχυσης ετησιοποιήθηκαν εντός κάθε χρονικής περιόδου.

[#] Από την Εβδομάδα 12 έως τις 30 Αυγ. 2023

^s Πέντε (5) συμμετέχοντες συνέχισαν την προφυλακτική θεραπεία με FIX μεταξύ του μήνα 5 και του μήνα 15. Εάν το σχήμα προφυλακτικής θεραπείας με FIX συνεχίστηκε για έναν ασθενή, τότε η χρονική περίοδος μετά τη συνέχιση του σχήματος προφυλακτικής θεραπείας αποκλείστηκε από τον υπολογισμό του καταληκτικού σημείου ABR, αλλά συνέχισε να περιλαμβάνεται στον υπολογισμό του AIR.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το BEQVEZ σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της συγγενούς ανεπάρκειας του παράγοντα πήξης IX (Αιμορροφιλία B). Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα ΠΧΠ θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα επίπεδα DNA του φορέα fidanacogene elaparnovon μετρήθηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν στο αίμα και σε διάφορες μήτρες απόπτωσης με τη χρήση ποσοτικής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης

(qPCR). Αυτός ο προσδιορισμός είναι ευαίσθητος και ειδικός για το DNA του φορέα fidanacogene elaparnovenc, αλλά μπορεί επίσης να ανιχνεύσει θραύσματα DNA.

Κλινική φαρμακοκινητική και απόπτωση

Η απόπτωση του φορέα μετά την έγχυση του fidanacogene elaparnovenc αξιολογήθηκε σε 60 ασθενείς σε πολλαπλά χρονικά σημεία σε κλινικές μελέτες (C0371005/ C0371003 και C0371002). Το DNA του φορέα υπέστη απόπτωση σε μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMC), σπείρο, σπέρμα και ορό/πλάσμα. Σε γενικές γραμμές, τα μέγιστα επίπεδα DNA του φορέα εμφανίστηκαν εντός των δύο πρώτων εβδομάδων μετά την έγχυση. Οι υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις DNA του φορέα εντοπίστηκαν στον ορό/πλάσμα σε σύγκριση με τις άλλες υγρές μήτρες (σπείρο, σπέρμα). Στο πλάσμα (μετρήθηκε μόνο στη μελέτη C0371002), παρατηρήθηκε μέση μέγιστη συγκέντρωση DNA του φορέα $2,008 \times 10^9$ vg/ml. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση DNA του φορέα σε οποιαδήποτε μήτρα απόπτωσης ήταν $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Η πλήρης κάθαρση του DNA του φορέα ορίστηκε ως η ανίχνευση 3 διαδοχικών αρνητικών αποτελεσμάτων (δηλ. κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης, BQL). Το DNA του φορέα απεκκρίθηκε πλήρως στον ορό, το πλάσμα, τον σπείρο και το σπέρμα σε μέση χρονική διάρκεια 1-4 μηνών μετά την έγχυση, ενώ τα PBMC ήταν το πιο αργό υγρό για πλήρη κάθαρση, με μέση χρονική διάρκεια 12 μηνών. Στα σπείρα, η μέγιστη συγκέντρωση DNA του φορέα ήταν πολύ χαμηλή σε σχέση με το πλάσμα και μειώθηκε σε πλήρη κάθαρση σε μέση χρονική διάρκεια 4 εβδομάδων μετά την έγχυση. Στις διάφορες μελέτες, ο μέγιστος χρόνος που παρατηρήθηκε για την πλήρη κάθαρση του DNA του φορέα στον σπείρο, τα σπείρα και το σπέρμα ήταν 105 ημέρες, 87 ημέρες και 154 ημέρες, αντίστοιχα.

Για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό του υλικού που υπέστη απόπτωση, δείγματα σπείρου, σπέρματος και σπείρων από μια υποομάδα 17 ασθενών της μελέτης C0371002 εξετάστηκαν εφαρμόζοντας επεξεργασία με νουκλεάση (MNase) πριν από την εκχύλιση DNA. Η επεξεργασία με νουκλεάση διασπά το ελεύθερο κυκλοφορούν DNA του φορέα, ώστε να μην μπορεί να ποσοτικοποιηθεί, διασφαλίζοντας ότι το υλικό που ποσοτικοποιείται μετά τη διάσπαση είναι μόνο το ιικό DNA που βρίσκεται μέσα στο καψίδιο. Μετά την επεξεργασία με νουκλεάση και την επακόλουθη εκχύλιση DNA, η ποσότητα του fidanacogene elaparnovenc μετρήθηκε με qPCR. Στον σπείρο, οι μέσες συγκεντρώσεις ήταν παρόμοιες έως την εβδομάδα 2 μεταξύ των υποομάδων που έλαβαν θεραπεία με MNase και χωρίς θεραπεία με MNase, ενώ όλοι οι συμμετέχοντες είχαν συγκεντρώσεις BQL έως την εβδομάδα 9. Στο σπέρμα, οι μέσες συγκεντρώσεις ήταν περίπου 33% χαμηλότερες στην υποομάδα θεραπείας με MNase έως την εβδομάδα 3 και BQL για όλους τους συμμετέχοντες έως την εβδομάδα 11. Στα σπείρα, οι μέσες συγκεντρώσεις ήταν περίπου 30% χαμηλότερες στην υποομάδα της θεραπείας με MNase μέχρι τις 72 ώρες μετά την έγχυση και ήταν BQL για όλους τους συμμετέχοντες έως την εβδομάδα 2.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα ευρήματα σε μια μελέτη γενικής τοξικότητας διάρκειας 90 ημερών με εφάπαξ ενδοφλέβια δόση σε πιθήκους cynomolgus σε δόσεις έως και 5×10^{12} vg/kg (10 φορές τη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο). Σε μια μελέτη βιοκατανομής σε πιθήκους, 22 ιστοί συλλέχθηκαν 30 και 92 ημέρες μετά τη θεραπεία. Τα υψηλότερα επίπεδα DNA του φορέα βρέθηκαν στο ήπαρ με επίπεδα περίπου 20 φορές υψηλότερα από αυτά που παρατηρήθηκαν στον σπλήνα, το όργανο στο οποίο εντοπίστηκαν τα δεύτερα υψηλότερα επίπεδα γονιδιωμικού DNA. Υπήρχε πολύ μικρή βιοκατανομή στους όρχεις.

Γονοτοξικότητα

Σε μια μελέτη ενσωμάτωσης του φορέα διάρκειας 2 ετών σε πιθήκους cynomolgus, στους οποίους χορηγήθηκαν 5×10^{12} vg/kg (10 φορές τη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο), δεν υπήρξε καμία ένδειξη ότι η ενσωμάτωση του DNA του φορέα στο DNA των κυττάρων του ξενιστή προκάλεσε μεταβολή της ηπατικής λειτουργίας ή ηπατοκυτταρική υπερπλασία και καρκίνωμα έως και τα 2 έτη.

Το προφίλ ενσωμάτωσης θεωρήθηκε ευνοϊκό, καθώς οι ενσωματώσεις ήταν γενικά τυχαίες με χαμηλή συχνότητα που ήταν χαμηλότερη από τις δημοσιευμένες εκτιμήσεις του ρυθμού αυτόματων μεταλλάξεων για το ήπαρ και λόγω της απουσίας σημαντικής κλωνικής επέκτασης. Δεν έχουν τεκμηριωθεί διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα για την ασφάλεια πέραν των 2 ετών.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των θέσεων ενσωμάτωσης που διεξήχθη σε πιθήκους cynomolgus και σκύλους με αιμορροφιλία Β κατέδειξαν ένα ευνοϊκό προφίλ και δεν υπήρχαν ενδείξεις κλωνικής επέκτασης. Δεν υπήρχαν ενδείξεις ηπατοκυτταρικής υπερπλασίας στους πιθήκους κατά τη νεκροψία στις 92 ημέρες ή στα 2 έτη, ούτε στα ποντίκια κατά τη μελέτη διάρκειας 1 έτους.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας συμπεριλαμβανομένων των εκτιμήσεων εμβρυϊκής ανάπτυξης και γονιμότητας με το fidanacogene elaparnones, καθώς οι άνδρες αποτελούν την πλειονότητα του πληθυσμού των ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με το fidanacogene elaparnones. Η δυνατότητα μετάδοσης της γαμετικής σειράς αξιολογήθηκε σε αρσενικά κουνέλια και ο φορέας δεν ήταν πλέον ανιχνεύσιμος στο σπέρμα στους 5 μήνες μετά τη χορήγηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό (E339)
Δινάτριο φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό (E339)
Χλωριούχο νάτριο
Πολοξαμερές 188
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα κατεψυγμένα φιαλίδια

3 χρόνια

Μη ανοιγμένα αποψυγμένα φιαλίδια

Τα κατεψυγμένα φιαλίδια στο εσωτερικό κουτί θα χρειαστούν έως και 1 ώρα για να αποψυχθούν σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 30 °C). Ο συνολικός χρόνος σε θερμοκρασία δωματίου από την απομακρυνση των φιαλιδίων από τη φύλαξη στην κατάψυξη έως την έναρξη της προετοιμασίας της δόσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 3 ώρες.

Μετά την απόψυξη, το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να καταψύχεται εκ νέου και μπορεί να διατηρηθεί στο ψυγείο στο εσωτερικό κουτί στους 2 °C έως 8 °C για 24 ώρες.

Αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση

Μετά από αραιώση σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με 0,25% αλβουμίνη

ανθρώπινου ορού (HSA), η χημική και η φυσική σταθερότητα του έτοιμου προς χρήση προϊόντος έχουν καταδειχτεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 30 °C. Η χορήγηση της δόσης fidanacogene elaparnovone στον ασθενή θα πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 24 ωρών μετά την προετοιμασία της δόσης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία -90 °C έως -60 °C και μεταφέρετε σε θερμοκρασία -100 °C έως -60 °C. Οι αρχικές συσκευασίες που απομακρύνονται από τη φύλαξη στην κατάψυξη (-90 °C έως -60 °C) μπορούν να διατηρηθούν σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 30 °C) για έως και 5 λεπτά για τη μεταφορά μεταξύ περιβαλλόντων εξαιρετικά χαμηλών θερμοκρασιών.

Φυλάσσετε σε όρθια θέση στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την απόψυξη και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση

Το BEQVEZ παρέχεται σε φιαλίδιο των 2 ml από συμπολυμερές κυκλικής ολεφίνης με ελαστομερές πώμα εισχώρησης και πλαστικό, κουμπωτό καπάκι. Κάθε φιαλίδιο περιέχει επαρκή όγκο ώστε να εξασφαλίζεται 1 ml εξαγωγίμου όγκου.

Ο συνολικός αριθμός των φιαλιδίων σε κάθε τελική συσκευασία αντιστοιχεί στις απαιτήσεις δοσολογίας για κάθε μεμονωμένο ασθενή, ανάλογα με το σωματικό βάρος και την πραγματική συγκέντρωση και αναφέρεται στη συσκευασία και στο LIS. Η τελική συσκευασία θα αποτελείται από φιαλίδια, τα οποία περιλαμβάνονται στο εσωτερικό κουτί και τοποθετούνται στο εξωτερικό κουτί (ειδική για τον ασθενή συσκευασία).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το BEQVEZ θα πρέπει να μεταφέρεται εντός της εγκατάστασης σε κλειστούς, αδιάρρηκτους και στεγανούς περιέκτες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.

Ο χειρισμός του BEQVEZ θα πρέπει να γίνεται με άσηπτο τρόπο υπό στείρες συνθήκες.

Κατά τον χειρισμό ή τη χορήγηση του BEQVEZ θα πρέπει να φοράτε εξοπλισμό ατομικής προστασίας (συμπεριλαμβανομένων γαντιών, γυαλιών ασφαλείας, μπλούζας και μανικιών εργαστηρίου).

Απόψυξη

- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να αποφεύγεται η έκθεση σε άμεσο ηλιακό φως και σε υπεριώδη ακτινοβολία.
- Φυλάσσετε το BEQVEZ σε όρθια θέση στην αρχική συσκευασία.
- Αφαιρέστε το εσωτερικό κουτί από το εξωτερικό κουτί.
- Αποψύξτε τα φιαλίδια του BEQVEZ σε κατακόρυφη θέση στο εσωτερικό κουτί για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C έως 30 °C).

- Μπορείτε να ανακινήσετε απαλά τα φιαλίδια, αλλά δεν πρέπει να τα αναταράσσετε ή να τα αναστρέψετε.
- Ο συνολικός χρόνος σε θερμοκρασία δωματίου από την απομάκρυνση των φιαλιδίων από τη φύλαξη στην κατάψυξη έως την έναρξη της προετοιμασίας της δόσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 3 ώρες.
- Πριν από τη χρήση επιθεωρήστε οπτικά τα φιαλίδια για σωματίδια και αποχρωματισμό. Βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχουν ορατοί κρύσταλλοι πάγου στο διάλυμα. Μη χρησιμοποιείτε φιαλίδια τα οποία περιέχουν ορατά σωματίδια. Το αποψυγμένο διάλυμα μέσα στο φιαλίδιο θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο έως ανοικτό καφέ διάλυμα.
- Τα φιαλίδια δεν θα πρέπει να καταψύχονται εκ νέου.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν παρασκευάζεται για ενδοφλέβια έγχυση με αραιώση σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με 0,25% αλβουμίνη ανθρώπινου ορού (HSA).

Παρασκευή αραιωτικού διαλύματος (ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με 0,25% HSA)

- Η HSA που χρησιμοποιείται για την παρασκευή αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να είναι διαθέσιμη στο εμπόριο. Συνιστάται η χρήση HSA 20% κ.ό. ή 25% κ.ό.
- Υπολογίστε τον όγκο HSA που απαιτείται για την επίτευξη τελικής συγκέντρωσης 0,25% κ.ό. HSA σε τελικό όγκο έγχυσης 200 ml.
- Υπολογίστε τον όγκο του φαρμακευτικού προϊόντος που απαιτείται για την ειδική για τον ασθενή θεραπεία.
 - Ανατρέξτε στο συνοδευτικό LIS για πληροφορίες σχετικά με τη συγκέντρωση των φορέων γονιδιώματος ανά φιαλίδιο, καθώς και για τα βήματα υπολογισμού του φαρμακευτικού προϊόντος.
 - Σημείωση: Η συγκέντρωση των φορέων γονιδιώματος που αναφέρεται στο LIS είναι η πραγματική συγκέντρωση κάθε φιαλιδίου, η οποία θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τους υπολογισμούς προετοιμασίας της δόσης.
- Υπολογίστε τον όγκο του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) που απαιτείται για την επίτευξη τελικού όγκου έγχυσης 200 ml μαζί με το φαρμακευτικό προϊόν και την HSA.
- Συνδυάστε τον υπολογισμένο όγκο HSA με τον υπολογισμένο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σε κατάλληλο περιέκτη ενδοφλέβιας έγχυσης.
- Αναμίξτε με ήπιες κινήσεις το αραιωτικό διάλυμα. Μην αναταράσσετε. Επωάστε το αραιωτικό διάλυμα στον περιέκτη έγχυσης σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C έως 30 °C) για τουλάχιστον 10 λεπτά πριν από την προσθήκη του BEQVEZ.

Προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση

- Πριν από τη χορήγηση επιθεωρήστε οπτικά το αποψυγμένο προϊόν για ύπαρξη σωματιδίων. Μη χρησιμοποιείτε φιαλίδια τα οποία περιέχουν ορατά σωματίδια.

- Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.
- Αφαιρέστε τον υπολογισμένο όγκο του BEQVEZ από τα φιαλίδια χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική και αποστειρωμένα εξαρτήματα.
- Συνδυάστε τον όγκο του BEQVEZ που αφαιρέσατε με το αραιωτικό διάλυμα (χλωριούχο νάτριο 0,9% με 0,25% HSA) ώστε να προκύψει συνολικός όγκος έγχυσης 200 ml.
- Αναμίξτε το διάλυμα προς έγχυση με ήπιες κινήσεις. Μην αναταράσσετε.
- Το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν από τη χορήγηση στον ασθενή.

Χορήγηση του διαλύματος προς έγχυση

- Για ενδοφλέβια χρήση.
- Μη χορηγείτε ως ενδοφλέβια ταχεία ή bolus έγχυση.
- Για τη χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενδοφλέβιο φίλτρο σε σειρά μεγέθους 0,2 µm.
- Το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χορηγείται στον ασθενή σε διάστημα περίπου 60 λεπτών.
- Σε περίπτωση αντίδρασης έγχυσης κατά τη διάρκεια της χορήγησης, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Πρέπει να αποφεύγεται η τυχαία έκθεση στο BEQVEZ. Σε περίπτωση έκθεσης του δέρματος, η προσβεβλημένη περιοχή πρέπει να καθαρίζεται σχολαστικά με σαπούνι και νερό σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες. Σε περίπτωση έκθεσης των οφθαλμών, η προσβεβλημένη περιοχή πρέπει να εκπλυθεί σχολαστικά με νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και τα υλικά μίας χρήσης που μπορεί να έχουν έρθει σε επαφή με το BEQVEZ (π.χ. φιαλίδια, όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την ένεση, συμπεριλαμβανομένων των βελονών και κάθε αχρησιμοποίητου προϊόντος) πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τα φαρμακευτικά απόβλητα.

Όλες οι διαρροές του BEQVEZ πρέπει να σκουπίζονται με απορροφητική γάζα και η περιοχή της διαρροής πρέπει να απολυμαίνεται με διάλυμα χλωρίνης και στη συνέχεια με αλκοολούχα μαντηλάκια. Όλα τα υλικά καθαρισμού πρέπει να συσκευάζονται σε διπλό σάκο και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των φαρμακευτικών αποβλήτων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1838/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Ιουλίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park Road
Sanford NC 27330-9550
Η.Π.Α.

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδεσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του BEQVEZ σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και κάθε άλλης πτυχής του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα αποσκοπεί στην παροχή πληροφοριών σχετικά με την ασφαλή χρήση του BEQVEZ και στην ενημέρωση σχετικά με σημαντικούς κινδύνους που σχετίζονται με το BEQVEZ.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το BEQVEZ, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να χρησιμοποιήσουν ή να επιβλέψουν τη χορήγηση του BEQVEZ έχουν πρόσβαση/λαμβάνουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο. Τα έγγραφα αυτά θα μεταφραστούν στην τοπική γλώσσα για να εξασφαλιστεί η κατανόηση των προτεινόμενων μέτρων μείωσης του κινδύνου από τους ιατρούς και τους ασθενείς:

- Εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό
- Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή

Το εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό περιλαμβάνει τα εξής:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Τον οδηγό για Επαγγελματίες Υγείας
- Τον Οδηγό για τον Ασθενή
- Την Κάρτα Ασθενούς

Ο Οδηγός για Επαγγελματίες Υγείας:

- Οι ασθενείς θα πρέπει να επιλέγονται για θεραπεία με BEQVEZ με βάση την απουσία προϋπάρχοντων αντισωμάτων έναντι του AAVRh74var με χρήση επικυρωμένου προσδιορισμού και την κατάσταση της ηπατικής υγείας με βάση εργαστηριακά και απεικονιστικά δεδομένα.
- Ενημέρωση για τους σημαντικούς αναγνωρισμένους κινδύνους ηπατοτοξικότητας και τους σημαντικούς δυνητικούς κινδύνους ανάπτυξης αναστολέων του παράγοντα IX, θρομβοεμβολικών συμβάντων, κινδύνου κακοήθειας σε σχέση με την ενσωμάτωση του φορέα στο DNA των κυττάρων του σώματος, τη μετάδοση σε τρίτους (οριζόντια μετάδοση) και τη μετάδοση της γαμετικής σειράς, καθώς και πληροφορίες που λείπουν σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια και λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο ελαχιστοποίησης αυτών των κινδύνων.
- Πριν από τη λήψη απόφασης σχετικά με τη θεραπεία, ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή τους κινδύνους, τα οφέλη και τις αβεβαιότητες αναφορικά με το BEQVEZ, όταν πρόκειται να παρουσιάσει το BEQVEZ ως θεραπευτική επιλογή, συμπεριλαμβανομένων:

- Δεν έχουν αναγνωρισθεί προγνωστικοί παράγοντες για άτομα με μηδενική ή χαμηλή ανταπόκριση. Οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανταπόκριση συνεχίζουν να εκτίθενται σε μακροχρόνιους κινδύνους.
- Δεν μπορούν να προβλεφθούν οι μακροχρόνιες επιδράσεις της θεραπείας.
- Δεν προβλέπεται η επαναχορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή έχουν σταματήσει να ανταποκρίνονται.
- Υπενθύμιση στους ασθενείς της σημασίας της εγγραφής τους σε μητρώο για την παρακολούθηση των μακροχρόνιων επιδράσεων.
- Η χρήση του BEQVEZ θα απαιτήσει σε ορισμένες περιπτώσεις συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή για την αντιμετώπιση της ηπατικής βλάβης που μπορεί να προκαλέσει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Αυτό απαιτεί επαρκή παρακολούθηση των ασθενών και προσεκτική εξέταση άλλων συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών, φυτικών συμπληρωμάτων ή/και αλκοόλ ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ηπατοξικότητας και πιθανής μειωμένης θεραπευτικής δράσης του BEQVEZ.
- Ο ασθενής θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά για ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα IX μετά τη θεραπεία με BEQVEZ.
- Ο ασθενής θα λάβει τον οδηγό για τον ασθενή και την κάρτα ασθενούς από τον επαγγελματία υγείας.

Το Πακέτο Πληροφοριών για τον Ασθενή περιλαμβάνει τα εξής:

- Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για τον ασθενή
- Τον Οδηγό για τον Ασθενή
- Την Κάρτα Ασθενούς

Οδηγός για τον Ασθενή:

- Είναι σημαντική η πλήρης κατανόηση των οφελών και των κινδύνων της θεραπείας με BEQVEZ, των δεδομένων που είναι γνωστά και αυτών που δεν είναι ακόμα γνωστά σχετικά με τις μακροχρόνιες επιδράσεις και τα οποία σχετίζονται με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.
- Κατά συνέπεια, πριν από τη λήψη απόφασης για την έναρξη της θεραπείας, ο ιατρός θα συζητήσει με τον ασθενή τα εξής:
 - Το BEQVEZ θα απαιτήσει, σε ορισμένες περιπτώσεις, συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή για την αντιμετώπιση της ηπατικής βλάβης που μπορεί να προκαλέσει αυτό το φάρμακο και ότι ο ιατρός θα διασφαλίσει ότι οι ασθενείς είναι διαθέσιμοι για τακτικές εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της ανταπόκρισης στο BEQVEZ και την αξιολόγηση της υγείας του ήπατος. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τον επαγγελματία υγείας σχετικά με την τρέχουσα χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών. Εάν ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει κορτικοστεροειδή, ο ιατρός μπορεί να συστήσει εναλλακτικά φάρμακα για την αντιμετώπιση των ηπατικών προβλημάτων.
 - Ενδέχεται να μην ωφεληθούν όλοι οι ασθενείς από τη θεραπεία με BEQVEZ και οι αιτίες για το γεγονός αυτό δεν έχουν τεκμηριωθεί. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία θα εξακολουθήσουν να εκτίθενται στους μακροχρόνιους κινδύνους του BEQVEZ.

- Λεπτομέρειες σχετικά τον τρόπο αναγνώρισης και ελαχιστοποίησης των σημαντικών δυνητικών κινδύνων ανάπτυξης αναστολέων του παράγοντα IX, θρομβοεμβολικών συμβάντων, κινδύνου κακοήθειας σε σχέση με την ενσωμάτωση του φορέα στο DNA των κυττάρων του σώματος, τη μετάδοση σε τρίτους (οριζόντια μετάδοση) και τη μετάδοση της γαμετικής σειράς, με τακτική παρακολούθηση σύμφωνα με τις συστάσεις των ιατρών.
 - Ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει άμεσα ιατρική συμβουλή για τυχόν συμπτώματα που υποδηλώνουν θρομβοεμβολικό συμβάν.
 - Οι άνδρες ασθενείς ή οι γυναίκες σύντροφοί τους θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού για έξι μήνες μετά τη χορήγηση του BEQVEZ.
 - Το BEQVEZ περιλαμβάνει έναν ιικό φορέα και μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθους όγκου. Απαιτείται τακτική παρακολούθηση του ήπατος για τουλάχιστον 5 έτη μετά τη θεραπεία με BEQVEZ σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.
 - Οι ασθενείς δεν πρέπει να κάνουν δωρεά αίματος, σπέρματος ή οργάνων, ιστών και κυττάρων για μεταμόσχευση.
- Ο ασθενής θα πρέπει να έχει πάντα μαζί του την Κάρτα Ασθενούς και να την επιδεικνύει σε οποιονδήποτε ιατρό ή νοσοκόμο κάθε φορά που έχει ιατρικό ραντεβού.
- Σημασία της συμμετοχής στο μητρώο ασθενών για μακροχρόνια παρακολούθηση 15 ετών.

Κάρτα Ασθενούς:

- Αυτή η κάρτα προορίζεται για την ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας ότι ο ασθενής έχει λάβει το BEQVEZ για την αιμορροφιλία B.
- Ο ασθενής πρέπει να επιδεικνύει την κάρτα ασθενούς σε ιατρό ή νοσοκόμο κάθε φορά που έχει ραντεβού.
- Ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει ιατρική συμβουλή για τυχόν συμπτώματα που υποδηλώνουν θρομβοεμβολικό συμβάν.
- Ο ασθενής θα πρέπει να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλες εξετάσεις σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού του.
- Η κάρτα θα πρέπει να προειδοποιεί τους επαγγελματίες υγείας ότι ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατοτοξικότητας με το BEQVEZ.
- Ο ασθενής δεν πρέπει να κάνει δωρεά αίματος, σπέρματος ή οργάνων, ιστών και κυττάρων για μεταμόσχευση.
- Οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν οπωσδήποτε μέθοδο αντισύλληψης με φραγμό για 6 μήνες μετά τη λήψη της θεραπείας με το BEQVEZ.
- **Υποχρεώσεις λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμεν η ημερομηνία
-----------	-------------------------------

Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του BEQVEZ σε ενήλικες με σοβαρή και μέτρια προς σοβαρή μορφή αιμορροφιλία Β (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα πήξης ΙΧ) χωρίς ιστορικό αναστολέων του παράγοντα ΙΧ και χωρίς ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι της παραλλαγής του ορότυπου Rh74 του AAV, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της βασισμένης σε μητρώο μελέτης C0371007, σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο.	31 Δεκεμβρίου 2045
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του BEQVEZ σε ενήλικες με σοβαρή και μέτρια προς σοβαρή μορφή αιμορροφιλία Β, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης C0371007, η οποία περιλαμβάνει ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με BEQVEZ σε όλες τις χορηγούμενες από τον ΚΑΚ κλινικές δοκιμές.	31 Μαρτίου 2040

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του BEQVEZ σε ενήλικες με σοβαρή και μέτρια προς σοβαρή μορφή αιμορροφιλία Β (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα πήξης ΙΧ) χωρίς ιστορικό αναστολέων του παράγοντα ΙΧ και χωρίς ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι της παραλλαγής του ορότυπου Rh74 του AAV, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα ενδιάμεσα αποτελέσματα (δεδομένα 6 ετών) της κύριας μελέτης C0371002 με 45 ασθενείς που έλαβαν δόση υπολογισμένη με χρήση της πραγματικής συγκέντρωσης της παρτίδας και δεδομένα τουλάχιστον 34 μηνών ασθενών που έλαβαν δόση με βάση τη δοσολογία ονομαστικής συγκέντρωσης.	31 Δεκεμβρίου 2028
Για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του BEQVEZ σε ενήλικες με σοβαρή και μέτρια προς σοβαρή μορφή αιμορροφιλία Β (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα πήξης ΙΧ) χωρίς ιστορικό αναστολέων του παράγοντα ΙΧ και χωρίς ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι της παραλλαγής του ορότυπου Rh74 του AAV, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα (δεδομένα 5 ετών) της μελέτης C0371003 μακροχρόνιας παρακολούθησης με 14 ασθενείς που έλαβαν 5×10^{11} φορές γονιδιώματος ανά kg (vg/kg) σωματικού βάρους.	31 Ιανουαρίου 2025

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ φορείς γονιδιώματος/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
fidanacogene elaparvovect

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ φορείς γονιδιώματος του fidanacogene elaparvovect σε 1 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό (E339), δινάτριο φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό (E339), χλωριούχο νάτριο, πολοξαμερές 188 και ύδωρ για ενέσιμα. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ανατρέξτε στην πραγματική συγκέντρωση και στο Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας για τον υπολογισμό της δόσης του ασθενούς.

Πραγματική συγκέντρωση vg/ml

Αριθμός φιαλιδίων φιαλίδια. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 ml χορηγούμενου όγκου.

Συσκευασία ειδική για κάθε ασθενή που περιέχει επαρκή ποσότητα φιαλιδίων για τη χορήγηση δόσης σε κάθε ασθενή.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Προορίζεται για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία -90°C έως -60°C και μεταφέρετε σε θερμοκρασία -100°C έως -60°C .

Φυλάσσετε σε όρθια θέση στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά από την απόψυξη μην καταψύχετε εκ νέου. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για πρόσθετες πληροφορίες φύλαξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.
Απορρίψτε το σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες για τα φαρμακευτικά απόβλητα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1838/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ φορείς γονιδιώματος/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
fidanacogene elaparvovec

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ φορείς γονιδιώματος του fidanacogene elaparvovec σε 1 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό (E339), δινάτριο φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό (E339), χλωριούχο νάτριο, πολοξαμερές 188 και ύδωρ για ενέσιμα. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ανατρέξτε στην πραγματική συγκέντρωση και στο Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας για τον υπολογισμό της δόσης του ασθενούς.

Πραγματική συγκέντρωση vg/ml

Αριθμός φιαλιδίων φιαλίδια. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 ml χορηγούμενου όγκου.

Συσκευασία ειδική για κάθε ασθενή που περιέχει επαρκή ποσότητα φιαλιδίων για τη χορήγηση δόσης σε κάθε ασθενή.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Προορίζεται για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία -90°C έως -60°C και μεταφέρετε σε θερμοκρασία -100°C έως -60°C .

Φυλάσσετε σε όρθια θέση στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά από την απόψυξη μην καταψύχετε εκ νέου. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για πρόσθετες πληροφορίες φύλαξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.
Απορρίψτε το σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες για τα φαρμακευτικά απόβλητα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1838/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (ΠΥΚΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ φορείς γονιδιώματος/ml στείρο πυκνό διάλυμα
fidanacogene elaparnovec
IV χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΦΥΛΛΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΠΑΡΤΙΔΑΣ (LIS) ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΕΣΩΚΛΕΙΕΤΑΙ ΣΕ ΚΑΘΕ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΓΙΑ ΕΝΑΝ ΑΣΘΕΝΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ φορείς γονιδιώματος/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
fidanacogene elaparnovec

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ φορείς γονιδιώματος του fidanacogene elaparnovec σε 1 ml.

Για τον υπολογισμό της δόσης του ασθενούς θα πρέπει να χρησιμοποιείται η πραγματική συγκέντρωση που σημειώνεται παρακάτω.

3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΔΟΣΗΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 ml χορηγούμενου όγκου.

Η συνιστώμενη δόση του BEQVEZ είναι μια εφάπαξ δόση 5×10^{11} φορείς γονιδιώματος ανά kg (vg/kg) σωματικού βάρους, χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση

Σωματικό βάρος ασθενούς (kg): _____ Ύψος (m): _____ BMI (kg/m²): _____

Για τον προσδιορισμό της δόσης του ασθενούς, απαιτούνται τα ακόλουθα βήματα υπολογισμού:

1. Υπολογισμός της δόσης με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς

Η δόση του BEQVEZ βασίζεται στον δείκτη μάζας σώματος (BMI) του ασθενούς σε kg/m².

Δόση ασθενούς προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος σύμφωνα το BMI

BMI ασθενούς	Δόση ασθενούς προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος (kg)
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Δόση με βάση το σωματικό βάρος = Πραγματικό σωματικό βάρος
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Προσδιορίστε χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο υπολογισμό: Δόση με βάση το σωματικό βάρος (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{Ύψος (m)}]^2$

Σημείωση:

- Η ενδιάμεση τιμή του ύψους (m²) ΔΕΝ θα πρέπει να στρογγυλοποιείται.
- Η δόση με βάση το σωματικό βάρος θα πρέπει να στρογγυλοποιείται σε 1 δεκαδικό ψηφίο.

2. Υπολογισμός του όγκου δόσης του ασθενούς σε χιλιοστόλιτρα (ml)

Σωματικό βάρος δόσης ασθενούς σε kg $\times$ δόση ανά κιλό (5×10^{11} vg/kg) = δόση σε vg που πρέπει να χορηγηθεί

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

Δόση σε vg που πρέπει να χορηγηθεί $\div$ Πραγματική συγκέντρωση (vg/ml) = όγκος δόσης ασθενούς σε ml

_____ vg ÷ _____ (vg/ml) = _____ ml

4. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

5. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Φυλάσσετε αυτό το έγγραφο και να το έχετε διαθέσιμο κατά την προετοιμασία για τη χορήγηση του BEQVEZ.

6. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗ ΠΑΡΤΙΔΑ

Η ακόλουθη παρτίδα παρασκευάστηκε και περιλαμβάνεται σε αυτή την αποστολή:

Αριθμός παρτίδας
Αριθμός φιαλιδίων
Πραγματική συγκέντρωση (φορείς γονιδιώματος/ml)
Ημερομηνία λήξης

8. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.
Απορρίψτε το σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες για τα φαρμακευτικά απόβλητα.

9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

10. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

11. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1838/001

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

BEQVEZ 0,79 - 1,21 × 10¹³ φορείς γονιδιώματος/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
fidanacogene elaparnovec

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Ο ιατρός σας θα σας δώσει μια Κάρτα ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που περιέχονται σε αυτήν.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το **BEQVEZ** και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το **BEQVEZ**
3. Πώς χορηγείται το **BEQVEZ**
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς φυλάσσεται το **BEQVEZ**
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το BEQVEZ και ποια είναι η χρήση του

Το BEQVEZ είναι ένα προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει τη δραστική ουσία fidanacogene elaparnovec. Το προϊόν γονιδιακής θεραπείας δρα παρέχοντας στον οργανισμό ένα γονίδιο ώστε να διορθωθεί ένα γενετικό έλλειμμα.

Το BEQVEZ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σοβαρής και μέτριας προς σοβαρής μορφής αιμορροφιλίας B (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα πήξης IX) σε ενήλικες που δεν έχουν τωρινούς ή προηγούμενους αναστολείς του παράγοντα IX και οι οποίοι δεν έχουν αντισώματα έναντι του ιικού φορέα από AAV με πρότυπο Rh74.

Τα άτομα με αιμορροφιλία B γεννιούνται με μια τροποποιημένη μορφή ενός γονιδίου που απαιτείται για την παραγωγή του παράγοντα IX, μιας απαραίτητης πρωτεΐνης που χρειάζεται για την πήξη του αίματος και τη διακοπή οποιασδήποτε αιμορραγίας. Τα άτομα με αιμορροφιλία B έχουν ανεπαρκή επίπεδα παράγοντα IX και είναι επιρρεπή σε επεισόδια εσωτερικής ή εξωτερικής αιμορραγίας.

Πώς δρα το BEQVEZ

Η δραστική ουσία που περιέχεται στο BEQVEZ, το fidanacogene elaparnovec, παρέχει μια λειτουργική έκδοση του γονιδίου του παράγοντα IX στον οργανισμό για να διορθωθεί το γενετικό έλλειμμα που προκαλεί τα προβλήματα αιμορραγίας. Το γονίδιο ενσωματώνεται σε έναν ιό, ο οποίος έχει τροποποιηθεί με τρόπο ώστε να μην μπορεί να εξαπλωθεί στον οργανισμό, αλλά μπορεί να μεταφέρει ένα αντίγραφο του γονιδίου του παράγοντα IX στα ηπατικά σας κύτταρα. Αυτό επιτρέπει στα ηπατικά κύτταρα να παράγουν την πρωτεΐνη του παράγοντα IX και να αυξάνουν τα επίπεδα του λειτουργικού παράγοντα IX στο αίμα. Αυτό βοηθά το αίμα να πήξει καλύτερα και αποτρέπει ή μειώνει τα επεισόδια αιμορραγίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το BEQVEZ

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το BEQVEZ

- σε περίπτωση αλλεργίας στο fidanacogene elaparnonες ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν πάσχετε από ενεργή λοίμωξη που είναι είτε οξεία (βραχυχρόνια) λοίμωξη, είτε χρόνια (μακροχρόνια) λοίμωξη, η οποία δεν ελέγχεται με φάρμακα (βλ. παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).
- σε περίπτωση προχωρημένης ηπατικής ίνωσης (σχηματισμός ουλών και πάχυνση των ιστών του ήπατος) ή προχωρημένης κίρρωσης ήπατος (σχηματισμός ουλών λόγω μακροχρόνιας ηπατικής βλάβης) (βλ. παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή αν δεν είστε σίγουροι για κάποιο από τα παραπάνω, ενημερώστε σχετικά τον ιατρό σας πριν λάβετε το BEQVEZ.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο ιατρός σας θα κάνει αρκετές εξετάσεις πριν σας χορηγηθεί η θεραπεία με BEQVEZ.

Εξετάσεις αίματος για αντισώματα

Ο ιατρός σας θα σας κάνει εκ των προτέρων εξέταση αίματος για να διαπιστώσει αν έχετε αντισώματα (πρωτεΐνες) έναντι του τύπου του ιού που χρησιμοποιείται για την παρασκευή αυτού του φαρμάκου. Αυτά τα αντισώματα μπορούν να αποτρέψουν το φάρμακο από το να λειτουργήσει σωστά.

Εξετάσεις για τον έλεγχο της υγείας του ήπατος

Ο παράγοντας IX παράγεται στα ηπατικά κύτταρα μετά τη θεραπεία με το BEQVEZ. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε ή είχατε οποιοδήποτε πρόβλημα με το ήπαρ σας.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση ορισμένων ενζύμων (πρωτεΐνες που βρίσκονται στο σώμα) που παράγει φυσιολογικά το ήπαρ όταν έχει υποστεί βλάβη.

Προκειμένου να αποφασίσει εάν αυτό το φάρμακο είναι κατάλληλο για εσάς, ο ιατρός σας θα κάνει εξετάσεις για να ελέγξει την υγεία του ήπατός σας πριν αρχίσετε τη θεραπεία. Αυτό περιλαμβάνει:

- Εξετάσεις αίματος για έλεγχο του επιπέδου των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης σας (ενός προϊόντος διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων),
- Εξετάσεις για έλεγχο για ίνωση (σχηματισμός ουλών και πάχυνση των ιστών) στο ήπαρ σας.

Απευθυνθείτε στον ιατρό σας για το τι μπορείτε να κάνετε για να βελτιώσετε και να διατηρήσετε την υγεία του ήπατός σας συμπεριλαμβανομένης της ενημέρωσης για τον τρόπο με τον οποίο άλλα φάρμακα που μπορεί να λαμβάνετε μπορεί να επηρεάσουν το ήπαρ (βλ. παράγραφο 2 Άλλα φάρμακα και BEQVEZ).

Μετά τη θεραπεία με BEQVEZ

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση

Ενδέχεται να παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων υπερευαισθησίας (αλλεργικών) κατά τη διάρκεια ή σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη χορήγηση της έγχυσης (ενστάλαξης) του BEQVEZ. Ο ιατρός σας θα σας παρακολουθεί κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 3 ώρες αφού σας χορηγηθεί η έγχυση.

Τα συμπτώματα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση ενδέχεται να περιλαμβάνουν χαμηλή αρτηριακή πίεση, πυρετό, αίσθημα παλμών, ναυτία, εμετό, ρίγη ή

πονοκέφαλο. Ενημερώστε **άμεσα** τον ιατρό σας εάν εμφανίσετε αυτά ή οποιαδήποτε άλλα συμπτώματα κατά τη διάρκεια ή σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την έγχυση της θεραπείας.

Ανάλογα με τα συμπτώματά σας, η έγχυσή σας ενδέχεται να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί. Εάν η έγχυση διακοπεί, μπορεί να ξεκινήσει ξανά με αργότερο ρυθμό όταν υποχωρήσει η αντίδραση στην έγχυση. Ο ιατρός σας ενδέχεται επίσης να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας δοθούν φάρμακα για να σας βοηθήσουν να αντιμετωπίσετε την αντίδραση στην έγχυση.

Τακτικές εξετάσεις αίματος

Μετά τη θεραπεία με BEQVEZ ο ιατρός σας θα συνεχίσει να ελέγχει την υγεία σας. Είναι σημαντικό να συζητήσετε με τον ιατρό σας το χρονοδιάγραμμα αυτών των εξετάσεων αίματος, ώστε να πραγματοποιούνται όπως είναι απαραίτητο. Κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους, ο ιατρός σας θα επαναλαμβάνει την εξέταση των ηπατικών ενζύμων και την εξέταση του παράγοντα IX μία ή δύο φορές την εβδομάδα για τις πρώτες 12 εβδομάδες, σε εβδομαδιαία βάση τις εβδομάδες 13 έως 18 και τις εβδομάδες 24, 32, 42 και 52. Στη συνέχεια, από το 2^ο έτος έως το τέλος του 3^{ου} έτους οι εξετάσεις θα γίνονται ανά τρίμηνο, ενώ από το 4^ο έτος έως το τέλος του 6^{ου} έτους θα γίνονται δύο φορές ετησίως και μετά το 6^ο έτος ετησίως.

Ηπατικά ένζυμα

Το BEQVEZ θα ενεργοποιήσει μια αντίδραση στο ανοσοποιητικό σας σύστημα (τη φυσική άμυνα του οργανισμού). Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα ορισμένων ηπατικών ενζύμων, τα οποία ονομάζονται τρανσαμινάσες. Ο ιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά τα επίπεδα των ηπατικών σας ενζύμων για να διασφαλίσει ότι το φάρμακο λειτουργεί όπως πρέπει:

- Εάν παρουσιάσετε αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ενδέχεται να υποβληθείτε σε συχνότερες εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο των επιπέδων των ηπατικών σας ενζύμων, έως ότου αυτά επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα.
- Εάν χρειαστεί, ο ιατρός σας μπορεί επίσης να κάνει πρόσθετες εξετάσεις για να αποκλείσει άλλες αιτίες για αύξηση των ηπατικών σας ενζύμων, κατόπιν διαβούλευσης με ειδικό στις ηπατικές παθήσεις.
- **Πρόσθετο φάρμακο:** Μπορεί να χρειαστεί να πάρετε ένα άλλο φάρμακο (κορτικοστεροειδή) για 2 μήνες ή περισσότερο μετά την έναρξη της θεραπείας για να αντιμετωπίσετε τις αυξήσεις των τρανσαμινασών ή τη μείωση της δραστηριότητας του παράγοντα IX που παρατηρείται στις εργαστηριακές εξετάσεις. Ο ιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση αυτού του φαρμάκου ανάλογα με τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και την ανταπόκρισή σας.

Επίπεδα του παράγοντα IX

Ο ιατρός σας θα ελέγχει τακτικά τα επίπεδα του παράγοντα IX για να διαπιστώσει εάν η θεραπεία με το BEQVEZ ήταν επιτυχής. Εάν παρουσιαστεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων ή εάν χρειαστεί να πάρετε άλλο φάρμακο (π.χ. κορτικοστεροειδή), θα υποβάλλεστε σε συχνότερες εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο των επιπέδων του παράγοντα IX, έως ότου τα ηπατικά σας ένζυμα επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα ή σταματήσετε να παίρνετε το άλλο φάρμακο.

Εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών του παράγοντα IX (αναστολείς του παράγοντα IX)

Αφού σας χορηγηθεί το BEQVEZ, υπάρχει κίνδυνος ο οργανισμός σας να αναπτύξει εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του παράγοντα IX, τα οποία μπορεί να εμποδίσουν τη σωστή λειτουργία του παράγοντα IX. Εάν δεν μπορούν να ελεγχθούν τα αιμορραγικά επεισόδια, ο ιατρός σας μπορεί να κάνει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει αυτά τα αντισώματα.

Κίνδυνος κακοήθειας που δυνητικά σχετίζεται με το BEQVEZ

Η θεραπεία με το BEQVEZ θα εισάγει νέο DNA στα ηπατικά σας κύτταρα. Παρότι δεν υπάρχουν ενδείξεις από τις κλινικές μελέτες με το BEQVEZ, αυτό το DNA θεωρητικά μπορεί να ενσωματωθεί στο DNA των ηπατικών κυττάρων ή στο DNA άλλων κυττάρων του σώματος. Αυτό θα μπορούσε να συμβάλει στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, όπως ο καρκίνος του ήπατος (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα). Συνεπώς, αυτό θα πρέπει να το συζητήσετε με τον ιατρό σας.

Μετά τη θεραπεία με το BEQVEZ, αναμένεται από εσάς να ενταχθείτε σε μια μελέτη παρακολούθησης για να μελετηθεί η μακροπρόθεσμη επίδραση της θεραπείας για 15 έτη, πόσο καλά συνεχίζει να δρα και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να συνδέονται με τη θεραπεία. Σε περίπτωση καρκίνου, ο ιατρός σας μπορεί να λάβει δείγμα του καρκίνου σας (βιοψία) για να ελέγξει εάν το BEQVEZ έχει εισχωρήσει στο DNA των κυττάρων.

Εάν είστε ασθενής με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [π.χ. έχετε ηπατική ίνωση ή ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C ή λιπώδες ήπαρ (μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος)], ο ιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά (π.χ. κάθε χρόνο) τη μακροπρόθεσμη υγεία του ήπατός σας για τουλάχιστον 5 χρόνια μετά τη χορήγηση του BEQVEZ και θα κάνει τις ακόλουθες εξετάσεις:

- Ετήσιο υπερηχογράφημα ήπατος και
- Ετήσια εξέταση αίματος για τον έλεγχο της αύξησης της α-φетоπρωτεΐνης.

Κίνδυνος μη φυσιολογικών θρόμβων αίματος

Ο παράγοντας IX είναι η πρωτεΐνη που είναι απαραίτητη για τον σχηματισμό σταθερών θρόμβων στο αίμα σας. Μετά τη θεραπεία με BEQVEZ, τα επίπεδα της πρωτεΐνης του παράγοντα IX θα πρέπει να αυξηθούν. Σε ορισμένους ασθενείς, μπορεί να αυξηθούν σε επίπεδα πάνω από το φυσιολογικό εύρος για κάποιο χρονικό διάστημα.

Τα ασυνήθιστα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα IX μπορεί να προκαλέσουν μη φυσιολογική πήξη του αίματός σας, αυξάνοντας τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων αίματος, όπως στον πνεύμονα (πνευμονική θρομβοεμβολή) ή σε ένα αιμοφόρο αγγείο του ποδιού (φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση). Μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο μη φυσιολογικής πήξης του αίματος, εάν έχετε προϋπάρχοντα προβλήματα με την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία σας [π.χ. ιστορικό καρδιακής νόσου (καρδιαγγειακή νόσος), παχίες και δύσκαμπτες αρτηρίες (αρτηριοσκλήρυνση), υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση) ή εάν είστε διαβητικός/ή ή μεγαλύτερος/η των 50 ετών].

Συμβουλευτείτε αμέσως τον ιατρό σας, εάν παρατηρήσετε σημεία μη φυσιολογικής πήξης, όπως ξαφνικό πόνο στο στήθος, δύσπνοια, ξαφνική εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας, απώλεια αίσθησης ή/και ισορροπίας, μειωμένη εγρήγορση, δυσκολία στην ομιλία ή πρήξιμο του ενός ή και των δύο ποδιών.

Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς ή ασθενείς με λοίμωξη HIV ή άλλη λοίμωξη

Εάν είστε ανοσοκατεσταλμένος/η, (το ανοσοποιητικό σας σύστημα έχει εξασθενήσει, περιορίζοντας την ικανότητά σας να καταπολεμάτε τις λοιμώξεις) υποβάλλεστε ή πρόκειται να υποβληθείτε σε θεραπεία που καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα ή έχετε λοίμωξη HIV ή άλλη νέα ή πρόσφατη λοίμωξη, ο ιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορείτε να λάβετε το BEQVEZ. Η χρήση του BEQVEZ αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις που είναι είτε οξείες (βραχυχρόνιες) λοιμώξεις, είτε χρόνιες (μακροχρόνιες) λοιμώξεις που δεν ελέγχονται με φάρμακα (βλ. παράγραφο 2 Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το BEQVEZ).

Χρήση άλλων θεραπειών για την αιμορροφιλία

Μετά τη χορήγηση του BEQVEZ, απευθυνθείτε στον ιατρό σας για το εάν ή το πότε θα πρέπει να σταματήσετε τις άλλες θεραπείες για την αιμορροφιλία και για να αναπτύξετε ένα σχέδιο θεραπείας για το τι πρέπει να κάνετε σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης, τραύματος, αιμορραγίας ή οποιασδήποτε διαδικασίας που θα μπορούσε δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Είναι πολύ σημαντικό να συνεχίσετε την παρακολούθηση και τις επισκέψεις στον ιατρό σας για να διαπιστωθεί εάν πρέπει να λάβετε άλλες θεραπείες για την αντιμετώπιση της αιμορροφιλίας. Απευθυνθείτε στον ιατρό σας αμέσως σε περίπτωση υποτροπιάζοντων ή μη ελεγχόμενων επεισοδίων αιμορραγίας.

Λήψη γονιδιακής θεραπείας ξανά στο μέλλον

Μετά τη λήψη του BEQVEZ, το ανοσοποιητικό σας σύστημα θα παράγει αντισώματα για τις πρωτεΐνες που υπάρχουν στο κέλυφος του αδενο-σχετιζόμενου ιού (AAV) στο BEQVEZ. Δεν είναι ακόμα γνωστό εάν ή υπό ποιες συνθήκες μπορεί να επαναληφθεί η θεραπεία με BEQVEZ. Εάν ο οργανισμός σας εκτεθεί στο φάρμακο για δεύτερη φορά, δεν είναι γνωστό εάν αυτά τα αντισώματα θα αναγνωρίσουν τον ιό και θα εμποδίσουν το φάρμακο να δράσει. Δεν είναι επίσης ακόμη γνωστό εάν ή υπό ποιες συνθήκες μπορεί να είναι δυνατή η επόμενη χορήγηση άλλης γονιδιακής θεραπείας με AAV.

Αποφυγή δωρεάς αίματος και δωρεάς για μεταμόσχευση

Η δραστική ουσία του BEQVEZ μπορεί να απεκκριθεί προσωρινά μέσω του αίματος, του σπέρματος ή των σωματικών σας απεκρίσεων, μια διαδικασία που ονομάζεται αποβολή (βλ. επίσης παράγραφο 2 Χρήση αντισύλληψης).

Για να διασφαλιστεί ότι άτομα χωρίς αιμορροφιλία Β δεν εκτίθενται στο DNA του BEQVEZ, δεν πρέπει να κάνετε δωρεά αίματος, σπέρματος ή οργάνων, ιστών και κυττάρων για μεταμόσχευση μετά τη λήψη θεραπείας με BEQVEZ.

Παιδιά και έφηβοι

Το BEQVEZ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών επειδή δεν έχει ακόμα μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και BEQVEZ

Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα ή/και φυτικά συμπληρώματα, καθώς μπορεί να επηρεάσουν τη σωστή λειτουργία αυτού του φαρμάκου.

Ορισμένα φάρμακα, φυτικά συμπληρώματα ή το αλκοόλ επηρεάζουν το ήπαρ, κάτι που μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση σε αυτό το φάρμακο και μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης. Θα πρέπει να ενημερώσετε τον ιατρό σας σχετικά με νέα φάρμακα που ξεκινήσατε μετά τη θεραπεία καθώς αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν το ήπαρ σας.

Μετά τη θεραπεία με BEQVEZ, μπορεί να χρειαστείτε θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις). Καθώς τα κορτικοστεροειδή μπορούν να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, οι εμβολιασμοί ενδέχεται να μη δρουν σωστά. Είναι σημαντικό να έχετε κάνει τους εμβολιασμούς σας πριν σας χορηγηθεί το BEQVEZ. Ο ιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει το χρονοδιάγραμμα των εμβολιασμών και μπορεί να συστήσει να μην κάνετε ορισμένα εμβόλια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί επίσης να επηρεαστεί από άλλα φάρμακα. Απευθυνθείτε στον ιατρό σας, εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του ιατρού σας πριν σας χορηγηθεί το BEQVEZ.

- Το BEQVEZ δεν συνιστάται για γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες ή είναι έγκυες. Δεν είναι γνωστό εάν το BEQVEZ μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς δεν είναι γνωστές οι επιδράσεις στην εγκυμοσύνη και στο έμβρυο.
- Το BEQVEZ δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας όταν σας χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας.
- Το BEQVEZ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη.

Χρήση αντισύλληψης

Οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν οποσδήποτε μέθοδο αντισύλληψης με φραγμό για 6 μήνες μετά τη λήψη της θεραπείας με το BEQVEZ και οι σύντροφοι πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με σπέρμα κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Δεν θα πρέπει επίσης να κάνουν δωρεά σπέρματος μετά τη λήψη της θεραπείας.

Αυτό γίνεται για να αποφευχθεί ο θεωρητικός κίνδυνος μετάδοσης του γονιδίου του παράγοντα IX από τη θεραπεία BEQVEZ του πατέρα στο παιδί ή στον/στη σεξουαλικό/ή σύντροφο του ασθενούς, με άγνωστες συνέπειες. Συζητήστε με τον ιατρό σας για το ποιες μέθοδοι αντισύλληψης είναι κατάλληλες.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Τα άτομα στα οποία χορηγήθηκε το BEQVEZ έχουν παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως προσωρινούς πονοκεφάλους και ζάλη που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εάν παρουσιάσετε τέτοιου είδους ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να προσέχετε μέχρι να βεβαιωθείτε ότι δεν επηρεάζουν αρνητικά την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε απορίες.

Το BEQVEZ περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το BEQVEZ

Η θεραπεία σας θα χορηγηθεί σε νοσοκομείο ή κέντρο θεραπείας της αιμορροφιλίας από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία των διαταραχών της πήξης του αίματος.

Ο ιατρός θα υπολογίσει την ποσότητα της θεραπείας που θα λάβετε ανάλογα με το βάρος σας (5×10^{11} vg/kg). Η θεραπεία με το BEQVEZ αποτελείται από μια έγχυση (στάγδην ροή) σε μια φλέβα. Η έγχυση θα χορηγηθεί σε διάστημα 1 ώρας. Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να επιβραδυνθεί εάν εμφανίσετε συμπτώματα αντίδρασης στην έγχυση (βλ. παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).

Πρόσθετο φάρμακο που μπορεί να χρειαστείτε

Ο ιατρός σας μπορεί να σας δώσει ένα άλλο φάρμακο (κορτικοστεροειδή) για να τροποποιήσει την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού σας έναντι του ιού. Πάρτε αυτό το φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας. Ενδέχεται επίσης να σας δώσει κάποια θεραπεία με παράγοντα IX πριν από την έγχυσή σας.

Διακοπή της θεραπείας με εξωγενή παράγοντα IX

Μετά την έγχυση του BEQVEZ ενδέχεται να χρειαστούν αρκετές εβδομάδες μέχρι να επιτευχθεί βελτιωμένος έλεγχος της αιμορραγίας.

Ο ιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά το αίμα σας για τα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα IX, δηλαδή μία ή δύο φορές την εβδομάδα για τις πρώτες 12 εβδομάδες και στη συνέχεια σε τακτικά χρονικά διαστήματα και θα αποφασίσει εάν και πότε θα πρέπει να λάβετε, να μειώσετε ή να διακόψετε τη θεραπεία με εξωγενή παράγοντα IX (βλ. παράγραφο 2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).

Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με τη χρήση του BEQVEZ, ρωτήστε τον ιατρό σας.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση BEQVEZ από την κανονική

Είναι απίθανο να σας χορηγηθεί υπερβολική δόση αυτού του φαρμάκου, δεδομένου ότι η δόση χορηγείται στο νοσοκομείο. Ωστόσο, εάν σας χορηγηθεί υπερβολική δόση BEQVEZ, ο ιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να κάνει εξετάσεις αίματος και να σας χορηγήσει θεραπεία όπως απαιτείται.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές: ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών (ηπατικά ένζυμα) που παρατηρήθηκαν σε εξετάσεις αίματος.

Συχνές: ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα

- Κεφαλαλγία
- Πόνος στην κοιλιά
- Ζάλη
- Αίσθημα αδιαθεσίας (Ναυτία)
- Πυρετός (πυρεξία)
- Αδυναμία (εξασθένιση)
- Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης (ενός προϊόντος διάσπασης του μυϊκού ιστού) που παρατηρήθηκαν σε αιματολογικές εξετάσεις
- Αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (ενός δείκτη που υποδηλώνει βλάβη στους ιστούς) που παρατηρήθηκαν σε αιματολογικές εξετάσεις

Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν αναπτύξετε οποιαδήποτε άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το BEQVEZ

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται σε επαγγελματίες υγείας που θα προετοιμάσουν και θα χορηγήσουν το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το BEQVEZ πρέπει να φυλάσσεται σε όρθια θέση και στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία -90 °C έως -60 °C και μεταφέρετε σε θερμοκρασία -100 °C έως -60 °C. Οι συσκευασίες που απομακρύνονται από τη φύλαξη στην κατάψυξη (-90 °C έως -60 °C) μπορούν να διατηρηθούν σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 30 °C) για έως και 5 λεπτά για τη μεταφορά μεταξύ περιβαλλόντων εξαιρετικά χαμηλών θερμοκρασιών.

Μετά από την απόψυξη μην καταψύχετε εκ νέου.

Τα κατεψυγμένα φιαλίδια στο εσωτερικό κουτί θα χρειαστούν έως και 1 ώρα για να αποψυχθούν σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 30 °C). Ο συνολικός χρόνος σε θερμοκρασία δωματίου από τη

απομάκρυνση των φιαλιδίων από τη φύλαξη στην κατάψυξη έως την έναρξη της προετοιμασίας της δόσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 3 ώρες.

Μετά την απόψυξη, το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να καταψύχεται εκ νέου και μπορεί να διατηρηθεί στο ψυγείο στο εσωτερικό κουτί στους 2 °C έως 8 °C για 24 ώρες. Η διάρκεια ζωής μετά την αραίωση είναι 24 ώρες.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το BEQVEZ

- Η δραστική ουσία είναι το fidanacogene elaparnovec. Κάθε φιαλίδιο του 1 ml περιέχει κατά προσέγγιση συγκέντρωση 0,79 - 1,21 × 10¹³ φορείς γονιδιώματος/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό (E339), δινάτριο φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό (E339), χλωριούχο νάτριο, πολοξαμερές 188 και ύδαρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 Το BEQVEZ περιέχει νάτριο).

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.

Εμφάνιση του BEQVEZ και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το BEQVEZ είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το BEQVEZ παρέχεται σε πλαστικό φιαλίδιο των 2 ml με 1 ml εξαγωγίμου όγκου.

Μετά την απόψυξη, το BEQVEZ είναι ένα διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο έως ανοικτό καφέ διάλυμα.

Το BEQVEZ παρέχεται σε κουτί που περιέχει τον αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται για τη δόση ενός μεμονωμένου ασθενούς.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας

Σημαντικό: Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) πριν από τη χρήση.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το BEQVEZ θα πρέπει να μεταφέρεται εντός της εγκατάστασης σε κλειστός, αδιάρρηκτος, στεγανός περιέκτης.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.

Ο χειρισμός του BEQVEZ θα πρέπει να γίνεται με άσηπτο τρόπο υπό στείρες συνθήκες.

Κατά τον χειρισμό ή τη χορήγηση του BEQVEZ θα πρέπει να φοράτε εξοπλισμό ατομικής προστασίας (συμπεριλαμβανομένων γαντιών, γυαλιών ασφαλείας, μπλούζας και μανικιών εργαστηρίου).

Απόψυξη

- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να αποφεύγεται η έκθεση σε άμεσο ηλιακό φως και σε υπεριώδη ακτινοβολία.
- Φυλάσσετε το BEQVEZ σε όρθια θέση στην αρχική συσκευασία.
- Αφαιρέστε το εσωτερικό κουτί από το εξωτερικό κουτί.
- Αποψύξτε τα φιαλίδια του BEQVEZ σε κατακόρυφη θέση στο εσωτερικό κουτί για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C έως 30 °C).
- Μπορείτε να ανακινήσετε απαλά τα φιαλίδια, αλλά δεν πρέπει να τα αναταράξετε ή να τα αναστρέψετε.
- Ο συνολικός χρόνος σε θερμοκρασία δωματίου από την απομάκρυνση των φιαλιδίων από τη φύλαξη στην κατάψυξη έως την έναρξη της προετοιμασίας της δόσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 3 ώρες.
- Πριν από τη χρήση επιθεωρήστε οπτικά τα φιαλίδια για σωματίδια και αποχρωματισμό. Βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχουν ορατοί κρύσταλλοι πάγου στο διάλυμα. Μη χρησιμοποιείτε φιαλίδια τα οποία περιέχουν ορατά σωματίδια. Το αποψυγμένο διάλυμα μέσα στο φιαλίδιο θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο έως ανοικτό καφέ διάλυμα.
- Τα φιαλίδια δεν θα πρέπει να καταψύχονται εκ νέου.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν παρασκευάζεται για ενδοφλέβια έγχυση με αραιώση σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με 0,25% αλβουμίνη ανθρώπινου ορού (HSA).

Παρασκευή αραιωτικού διαλύματος (ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με 0,25% HSA)

- Η HSA που χρησιμοποιείται για την παρασκευή αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να είναι διαθέσιμη στο εμπόριο. Συνιστάται η χρήση HSA 20% κ.ό. ή 25% κ.ό.
- Υπολογίστε τον όγκο HSA που απαιτείται για την επίτευξη τελικής συγκέντρωσης 0,25% κ.ό. HSA σε τελικό όγκο έγχυσης 200 ml.
- Υπολογίστε τον όγκο του φαρμακευτικού προϊόντος που απαιτείται για την ειδική για τον ασθενή θεραπεία.
 - Ανατρέξτε στο συνοδευτικό Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας (LIS) για πληροφορίες σχετικά με τη συγκέντρωση των φορέων γονιδιώματος ανά φιαλίδιο, καθώς και για τα βήματα υπολογισμού του φαρμακευτικού προϊόντος.
 - Σημείωση: Η συγκέντρωση των φορέων γονιδιώματος που αναφέρεται στο LIS είναι η πραγματική συγκέντρωση κάθε φιαλιδίου, η οποία θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τους υπολογισμούς προετοιμασίας της δόσης.
- Υπολογίστε τον όγκο του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) που απαιτείται για την επίτευξη τελικού όγκου έγχυσης 200 ml μαζί με το φαρμακευτικό προϊόν και την HSA.
- Συνδυάστε τον υπολογισμένο όγκο HSA με τον υπολογισμένο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σε κατάλληλο περιέκτη ενδοφλέβιας έγχυσης.
- Αναμίξτε με ήπιες κινήσεις το αραιωτικό διάλυμα. Μην αναταράσσετε. Επώαστε το αραιωτικό διάλυμα στον περιέκτη έγχυσης σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C έως 30 °C) για τουλάχιστον 10 λεπτά πριν από την προσθήκη του BEQVEZ.

Προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση

- Πριν από τη χορήγηση επιθεωρήστε οπτικά το αποψυγμένο προϊόν για ύπαρξη σωματιδίων. Μη χρησιμοποιείτε φιαλίδια τα οποία περιέχουν ορατά σωματίδια.
- Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.
- Αφαιρέστε τον υπολογισμένο όγκο του BEQVEZ από τα φιαλίδια χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική και αποστειρωμένα εξαρτήματα.
- Συνδυάστε τον όγκο του BEQVEZ που αφαιρέσατε με το αραιωτικό διάλυμα (χλωριούχο νάτριο 0,9% με 0,25% HSA) ώστε να προκύψει συνολικός όγκος έγχυσης 200 ml.
- Αναμίξτε το διάλυμα προς έγχυση με ήπιες κινήσεις. Μην αναταράσσετε.
- Το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν από τη χορήγηση στον ασθενή.

Χορήγηση του διαλύματος προς έγχυση

- Για ενδοφλέβια χρήση.

- Μη χορηγείτε ως ενδοφλέβια ταχεία ή bolus έγχυση.
- Για τη χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενδοφλέβιο φίλτρο σε σειρά μεγέθους 0,2 µm.
- Το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χορηγείται στον ασθενή σε διάστημα περίπου 60 λεπτών.
- Σε περίπτωση αντίδρασης στην έγχυση κατά τη διάρκεια της χορήγησης, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Πρέπει να αποφεύγεται η τυχαία έκθεση στο BEQVEZ. Σε περίπτωση έκθεσης του δέρματος, η προσβεβλημένη περιοχή πρέπει να καθαρίζεται σχολαστικά με σαπούνι και νερό σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες. Σε περίπτωση έκθεσης των οφθαλμών, η προσβεβλημένη περιοχή πρέπει να εκπλυθεί σχολαστικά με νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και τα υλικά μίας χρήσης που μπορεί να έχουν έρθει σε επαφή με το BEQVEZ (π.χ. φιαλίδια, όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την ένεση, συμπεριλαμβανομένων των βελονών και κάθε αχρησιμοποίητου προϊόντος) πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τα φαρμακευτικά απόβλητα.

Όλες οι διαρροές του BEQVEZ πρέπει να σκουπίζονται με απορροφητική γάζα και η περιοχή της διαρροής πρέπει να απολυμαίνεται με διάλυμα χλωρίνης και στη συνέχεια με αλκοολούχα μαντηλάκια. Όλα τα υλικά καθαρισμού πρέπει να συσπειράζονται σε διπλό σάκο και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των φαρμακευτικών αποβλήτων.