

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BEQVEZ 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ genomas vectoriales/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Fidanacogén elaparvovec es un medicamento de terapia génica que consiste en una cápside viral recombinante derivada de un genoma de empaquetamiento del serotipo Rh74 de un virus adenoasociado (AAVRh74var) natural con el transgén del factor IX de coagulación humano (FIX) modificado para ser una variante de alta actividad del factor IX (Padua) conocido como FIX-R338L.

Fidanacogén elaparvovec se produce en células embrionarias de riñón humano mediante tecnología de ADN recombinante.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ml de Fidanacogén elaparvovec contiene 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ genomas vectoriales (gv).

Cada vial contiene un volumen extraíble de 1 ml.

La información cuantitativa sobre la concentración real y el cálculo de la dosis del paciente se proporciona en la ficha de información del lote (LIS) que acompaña al medicamento para el tratamiento.

El número total de viales en cada envase corresponde a las necesidades posológicas de cada paciente, dependiendo del peso corporal del paciente y de la concentración real (ver las secciones 4.2 y 6.5).

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 4,55 mg de sodio por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a ligeramente marrón con un pH de 6,8-7,8 y una osmolaridad de aproximadamente 348 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

BEQVEZ está indicado para el tratamiento de la hemofilia B grave y moderadamente grave (deficiencia congénita del factor IX) en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor IX y sin anticuerpos detectables contra la variante del serotipo Rh74 de un AAV.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe administrarse en un centro de tratamiento cualificado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia. Se recomienda que este medicamento se administre en un entorno donde haya personal y equipos disponibles para tratar posibles reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4).

Se debe administrar una dosis profiláctica de reemplazo del factor IX antes de la perfusión de fidanacogén elaparovéc (ver sección 4.4).

Selección de pacientes

La elegibilidad para el tratamiento se debe confirmar en las 8 semanas anteriores a la perfusión mediante los siguientes resultados analíticos:

- Resultados negativos para anticuerpos preexistentes contra AAVRh74var que deben ser evaluados mediante diagnóstico *in vitro* (DIV) con marcado CE con el uso previsto correspondiente. Si el DIV con marcado CE no está disponible, se debe utilizar una prueba validada alternativa.
- Ausencia de enfermedad hepática clínicamente significativa (ver secciones 4.3 y 4.4).
- Resultados negativos para inhibidores del factor IX según los antecedentes y un análisis <0,6 unidades Bethesda (UB).
- Ausencia de infecciones activas, ya sean agudas (como infecciones respiratorias agudas o hepatitis aguda) o crónicas no controladas (como hepatitis B crónica activa, hepatitis C o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) (ver sección 4.3).

Posología

La dosis recomendada de BEQVEZ es una dosis única de 5×10^{11} genomas vectoriales por kg (gv/kg) de peso corporal.

Para determinar la dosis del paciente, se necesitan los siguientes pasos de cálculo:

Cálculo del peso de la dosis del paciente

La dosis de BEQVEZ se basa en el índice de masa corporal (IMC) del paciente en kg/m².

Tabla 1. Ajuste de la dosis por peso del paciente según el IMC

IMC del paciente	Ajuste de la dosis por peso del paciente (kg)
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Peso para la dosis = peso corporal real
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Determinar utilizando el siguiente cálculo: Peso para la dosis (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{Estatura (m)}]^2$

Nota:

- El cálculo intermedio de la estatura (m²) NO se debe redondear.
- El peso para la dosis se debe redondear a 1 decimal.

Cálculo del volumen de la dosis del paciente en mililitros (ml)

Peso para la dosis del paciente en kilogramos (kg) $\times$ dosis objetivo por kilogramo
(5×10^{11} gv/kg) = dosis en gv a administrar

Dosis en gv a administrar $\div$ Concentración real (gv/ml)* = volumen de dosis del paciente en ml

*Para más información sobre la concentración real de gv por vial, consulte la LIS que se adjunta.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de fidanacogén elaparvovec en pacientes con insuficiencia hepática grave. Fidanacogén elaparvovec está contraindicado en pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis hepática avanzada (ver sección 4.3), y no se recomienda su uso en pacientes con otras enfermedades hepatobiliares significativas (ver sección 4.4).

Pacientes infectados por el VHC/VHB/VIH

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se dispone de datos limitados en pacientes con infecciones por el VIH controladas y antecedentes médicos de VHC y VHB activos (ver secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BEQVEZ en pacientes con insuficiencia renal clínicamente relevante (creatinina >2,0 mg/dl).

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de fidanacogén elaparvovec en pacientes ≥ 63 años. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de fidanacogén elaparvovec en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Por vía intravenosa después de la dilución.

BEQVEZ se administra como una perfusión intravenosa de dosis única durante aproximadamente 60 minutos en un volumen de perfusión adecuado (ver sección 6.6).

No administrar en forma de bolo o inyección intravenosa. En caso de que se produzca una reacción a la perfusión durante la administración, se debe reducir la velocidad de perfusión o detener la perfusión para garantizar la tolerabilidad del paciente. Si se detiene la perfusión, se puede reanudar a una velocidad más lenta cuando se resuelva la reacción a la perfusión (ver sección 4.4).

Antes de la administración, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con la información única del paciente (es decir, el número de lote) que figura en los viales, las cajas interiores, las cajas exteriores y la documentación adjunta. La cantidad total de viales a administrar también se debe confirmar con la información específica del paciente en la LIS.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación, la administración, las medidas que se deben tomar en caso de exposición accidental y la eliminación del medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas, ya sean agudas o crónicas no controladas (ver sección 4.4).

Fibrosis hepática avanzada o cirrosis hepática avanzada (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Inmunidad preexistente contra AAVRh74var

La formación de anticuerpos contra AAVRh74var puede tener lugar después de la exposición a un virus muy similar al virus modificado. Antes de la administración, se debe demostrar la ausencia de anticuerpos contra AAVRh74var mediante un ensayo validado adecuadamente (ver las secciones 4.1 y 4.2). Se recomienda que los pacientes reciban la dosis lo antes posible (p. ej., en un plazo de 8 semanas) después de que los análisis de anticuerpos confirmen la ausencia de anticuerpos contra AAVRh74var.

Evaluación previa al tratamiento del estado hepatobiliar

La evaluación previa al tratamiento del estado hepatobiliar debe confirmar la ausencia de enfermedad hepatobiliar clínicamente significativa, según se define por cualquiera de los siguientes:

- Niveles de alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) o fosfatasa alcalina (ALP) $>2 \times$ límite superior de la normalidad (LSN), teniendo en cuenta que pueden ser necesarias al menos 2 medidas para interpretar la variabilidad en el tiempo (como máximo en 4 semanas).
- Bilirrubina $>1,5 \times$ LSN (como máximo en 4 semanas).
- Coagulopatía actual relacionada con el hígado, hipoalbuminemia, ictericia persistente, cirrosis, hepatitis viral activa.
- Antecedentes de hipertensión portal, esplenomegalia o encefalopatía hepática.
- Evaluación de fibrosis negativa (como máximo 3 meses antes de la perfusión).

En caso de anomalías radiológicas del hígado y/o elevaciones prolongadas de las enzimas hepáticas, se recomienda considerar una consulta con un hepatólogo para evaluar la elegibilidad para la administración de BEQVEZ.

Pacientes con infecciones activas, ya sean agudas o crónicas no controladas

No se dispone de experiencia clínica con la administración de fidanacogén elaparvovec en pacientes con infecciones agudas (como infecciones respiratorias agudas o hepatitis aguda) o infecciones crónicas no controladas (como hepatitis B crónica activa). Es posible que dichas infecciones agudas o no controladas puedan afectar a la respuesta a fidanacogén elaparvovec y reduzcan su eficacia o causen reacciones adversas. En pacientes con este tipo de infecciones, el tratamiento con fidanacogén elaparvovec está contraindicado (ver sección 4.3). Si hay signos o síntomas de infecciones activas crónicas agudas o no controladas, se debe posponer el tratamiento con fidanacogén elaparvovec hasta que la infección haya desaparecido o esté controlada.

Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con infección por el VIH controlada tratados con fidanacogén elaparvovec.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Es posible que se produzcan reacciones a la perfusión, incluidas reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, durante o poco después de la perfusión de fidanacogén elaparvovec. Se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones a la perfusión durante todo el periodo de perfusión y al menos durante 3 horas después de finalizar la perfusión. Se debe respetar estrictamente la velocidad de perfusión recomendada para garantizar la tolerabilidad del paciente. La sospecha de una reacción a la perfusión obliga a ralentizar o detener inmediatamente la perfusión (ver sección 4.2). Según el criterio clínico, el tratamiento de las reacciones a la perfusión se debe realizar de acuerdo con las directrices para el tratamiento de las reacciones alérgicas, incluida la interrupción o la administración del tratamiento adecuado.

Para minimizar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad aguda, se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de reacciones a la perfusión y reacciones de hipersensibilidad aguda o retardada. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas y signos de las reacciones de hipersensibilidad y se les debe recomendar que contacten con su médico o soliciten atención médica urgente si experimentan una reacción relacionada con la perfusión.

Suspensión de los concentrados de factor IX

Después de la perfusión de fidanacogén elaparvovec, los pacientes deben suspender la profilaxis una vez que los niveles de actividad endógenos del FIX:C se consideren suficientes para evitar hemorragias espontáneas.

Control de la actividad del factor IX y la función hepática

Después de la administración de fidanacogén elaparvovec, los pacientes pueden presentar una elevación transitoria y asintomática de las transaminasas (ver sección 4.8). Aunque aún no se ha establecido la etiología exacta de las elevaciones, se cree que las elevaciones de origen inmunitario en las pruebas de función hepática (PFH) son el resultado de una respuesta desencadenada por la cápsida del AAV con posterior lisis de los hepatocitos e inflamación.

Se deben controlar los niveles de actividad del factor IX y ALT/AST después de la administración de fidanacogén elaparvovec (ver Tabla 2). Se recomienda el control de la creatinfosfoquinasa (CPK) para evaluar causas alternativas de las elevaciones de ALT (incluidos los medicamentos o sustancias potencialmente hepatotóxicos, el consumo de alcohol o el ejercicio extenuante). Se debe establecer el tratamiento con corticosteroides en respuesta a las elevaciones de las aminotransferasas, para controlar las reacciones hepáticas y evitar o mitigar una posible reducción en la expresión del transgén (consultar la Tabla 3 y la Tabla 4).

Durante los primeros 6 meses después de la administración de BEQVEZ, el objetivo del control hepático y del factor IX es detectar aumentos en las transaminasas que pueden ser indicativos o estar acompañados por una disminución de la actividad del factor IX y que pueden sugerir la necesidad de iniciar un tratamiento con corticosteroides. Después de los primeros 6 meses posteriores a la administración de BEQVEZ, el control hepático y del factor IX tiene como objetivo evaluar la salud del hígado y el riesgo de hemorragia.

Tabla 2. Control recomendado de la función hepática (ALT y AST) y de la actividad del factor IX*

Periodo	Frecuencia de control ^a
Semanas 1 a 12	Una o dos veces a la semana
Semanas 13 a 18	Semanalmente
Semanas 19 a 52 (final del año 1)	En las semanas 24, 32, 42 y 52
Año 2 hasta el final del año 3 ^b	Trimestral
Año 4 hasta el final del año 6	Dos veces al año

Después del año 6	Anualmente
-------------------	------------

- * Se recomienda, cuando sea posible, utilizar el mismo laboratorio para el control a lo largo del tiempo, particularmente durante el periodo de toma de decisiones sobre el tratamiento con corticosteroides, para minimizar el efecto de la variabilidad entre laboratorios.
- ^a Se recomienda un control semanal, y según esté clínicamente indicado, durante la reducción gradual de los corticosteroides. También puede estar indicado ajustar la frecuencia del control dependiendo de la situación individual del paciente.
- ^b A partir de la semana 65.

Variabilidad de las pruebas de la actividad del factor IX

Con respecto al control de la actividad del factor IX, los resultados de un estudio de campo sugieren variabilidad entre laboratorios entre los diferentes reactivos de una etapa utilizados en el estudio, con mayor variabilidad en los niveles más bajos (0,025 UI/ml). Estos resultados respaldan datos anteriores que demostraron diferencias en la actividad del factor IX de la variante FIX-R338L derivada del transgén en diferentes ensayos de una etapa y ensayos cromogénicos con una actividad del factor IX consistentemente mayor para los ensayos de una etapa basados en sílice.

Se recomienda, cuando sea posible, utilizar el mismo laboratorio (ensayos cromogénicos o de una etapa) para controlar la actividad del factor IX a lo largo del tiempo, particularmente durante el periodo de toma de decisiones sobre el tratamiento con corticosteroides, para minimizar el efecto de la variabilidad entre laboratorios.

Según un estudio *in vitro*, la proteína variante transgénica FIX-R338L en las muestras de plasma de los participantes de fidanacogén elaparovéc no interfirió con la detección de la actividad de FIX a partir de productos de FIX derivados de plasma, recombinantes o recombinantes de semivida prolongada que se añadieron a las muestras de plasma y que se evaluaron con dos ensayos de una etapa (Actin[®] FSL y SynthASil), así como con un ensayo cromogénico utilizando Rox FIX. En el estudio no se evaluaron productos de FIX recombinantes glicopegilados. Se sugiere no utilizar el ensayo de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) basado en sílice para medir el FIX:C en presencia de productos de FIX (recombinantes); se debe consultar la información del producto respectivo como guía de control cuando se utilizan productos de FIX (recombinantes).

Inicio y uso de corticosteroides

Se debe iniciar el tratamiento con corticosteroides si se observan elevaciones de las aminotransferasas o una disminución en la actividad del factor IX para mantener la expresión del transgén por los hepatocitos transducidos (ver Tabla 3 y Tabla 4). Existe información limitada con respecto al beneficio de comenzar un nuevo ciclo de corticosteroides después de los primeros 6 meses de administración de BEQVEZ.

La Tabla 3 muestra el ciclo de reducción gradual recomendado de los corticosteroides orales (es decir, prednisona/prednisolona), que será la primera consideración para la supresión de las anomalías hepáticas de laboratorio. Se recomienda consultar la información del corticosteroide para conocer los riesgos y las precauciones necesarias. En ausencia de una etiología alternativa, sería altamente recomendable el tratamiento con corticosteroides para la hepatitis inducida por vectores si se cumple alguno de los siguientes criterios:

Aumento de las transaminasas (ALT y AST)

- Valor de las transaminasas $2 \times$ LSN o aumento único $\geq 1,5$ veces desde el último valor obtenido antes de la perfusión (ver sección 4.2).
- Aumentos consecutivos.

Disminución de la actividad del factor IX

- Una única disminución significativa que podría desencadenar el riesgo de hemorragia, no asociada con una perfusión reciente de un producto de factor IX externo o de un inhibidor del factor IX.
- Disminuciones consecutivas si se producen durante los primeros 120 días posteriores a la perfusión.

Tabla 3. Pauta terapéutica recomendada para corticosteroides orales

Programa (pauta terapéutica con corticosteroides orales)	Prednisolona/prednisona (mg/día)
Semana 1	De ~60 a 100 según el peso corporal
Semana 2	60*
Semana 3	40
Semana 4	30
Semana 5	30
Dosis de mantenimiento hasta que ALT/AST vuelva al nivel basal	20
Reducir gradualmente la dosis después de alcanzar el nivel basal	Reducir en 5 mg/día hasta alcanzar 10 mg/día y luego reducir en 2,5 mg/semana hasta 5 mg al día.

* La posterior reducción gradual de prednisolona/prednisona no se debe iniciar hasta que ALT o AST hayan disminuido durante al menos 2 análisis consecutivos o hayan vuelto a niveles aproximados a los basales (preadministración) y cualquier disminución en la actividad del factor IX se haya estabilizado.

Si no hay indicios de la resolución de la elevación de las transaminasas o de la disminución de la actividad del factor IX después de la primera semana de tratamiento con corticosteroides orales, considere utilizar una combinación de metilprednisolona intravenosa y corticosteroides orales y, si es necesario, consulte a un hepatólogo (ver Tabla 4).

Tabla 4. Pauta terapéutica recomendada para la combinación de corticosteroides intravenosos y orales

Programa (pauta terapéutica con corticosteroides)	Prednisolona/prednisona oral (mg/día)	Metilprednisolona intravenosa (mg/día)
Días 1* a 3	No procede (NP)	1000
Días 4 a 7	20	NP
Semana 2	60	NP
Semana 3	60	NP
Semana 4	40	NP
Semana 5	30	NP
Semana 6	30	NP
Semana 7	20	NP
Semana 8	10	NP
Semana 9	5	NP

* Día 1 del aumento del tratamiento

Control del desarrollo de inhibidores del factor IX

No hay datos clínicos disponibles en pacientes con inhibidores detectables del factor IX tratados con fidanacogén elaparovéc. BEQVEZ no está indicado para su uso en pacientes con antecedentes de inhibidores del factor IX (ver sección 4.1).

Se debe controlar a los pacientes mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas analíticas para el desarrollo de inhibidores del factor IX después de la administración de BEQVEZ. Se debe realizar un ensayo que detecte inhibidores del factor IX si no se controla la hemorragia o si disminuyen los niveles de actividad del factor IX en plasma.

Riesgo de neoplasia maligna en relación con la integración del vector en el ADN de las células del cuerpo

Como existe un riesgo teórico de transformación maligna que da lugar a cáncer como resultado de la integración mediada por el AAV en el ADN de la célula huésped, se debe considerar un seguimiento periódico a largo plazo (ver Seguimiento a largo plazo).

Se recomienda que los pacientes con factores de riesgo preexistentes de carcinoma hepatocelular (como fibrosis hepática, hepatitis C o B, esteatosis hepática no alcohólica) se sometan a revisiones periódicas mediante ecografía hepática y se controlen regularmente para detectar elevaciones de la alfafetoproteína (AFP) anualmente durante al menos 5 años después de la administración de BEQVEZ (ver sección 4.3).

En caso de que se produzca una neoplasia maligna, el profesional sanitario debe ponerse en contacto con el titular de la autorización de comercialización para obtener instrucciones sobre cómo recoger muestras del paciente para un posible examen de integración de vector y un análisis del lugar de integración.

Medidas en relación con la excreción de ADN transgénico

Se debe informar a los pacientes varones sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos tanto para ellos como para sus parejas femeninas en edad fértil. BEQVEZ no se recomienda en mujeres en edad fértil (ver sección 4.6).

BEQVEZ se puede transmitir a personas distintas del paciente que recibe el tratamiento a través de las excreciones y secreciones del paciente (ver sección 5.2). La excreción temporal del vector de las terapias génicas basadas en un AAV administradas por vía intravenosa se produce principalmente a través de la orina y, hasta cierto punto, la saliva y las mucosidades.

Para minimizar el riesgo de transmisión a otras personas, se debe aconsejar a los pacientes sobre la higiene adecuada de las manos cuando entren en contacto directo con secreciones o excreciones del paciente.

Estas precauciones se deben seguir durante 6 meses después de la perfusión de BEQVEZ, especialmente en caso de embarazo o inmunodeficiencia de contactos cercanos.

Riesgo de acontecimientos tromboembólicos

En los pacientes con hemofilia B con factores de riesgo preexistentes de acontecimientos tromboembólicos, como antecedentes de enfermedad cardiovascular o cardiometabólica, arteriosclerosis, hipertensión, diabetes o edad avanzada, el riesgo potencial de trombogenicidad puede ser mayor después del tratamiento.

Se debe evaluar a los pacientes antes y después de la administración de fidanacogén elaparovéc para detectar factores de riesgo de trombosis y factores de riesgo cardiovascular generales. En función de los niveles de actividad del factor IX alcanzados, se debe aconsejar a los pacientes según su caso individual. Los pacientes deben solicitar atención médica inmediata si observan signos o síntomas que puedan indicar un acontecimiento trombótico.

Pacientes inmunodeprimidos

En los estudios clínicos con fidanacogén elaparovéc no se incluyó ningún paciente inmunodeprimido, incluidos los pacientes sometidos a tratamiento inmunodepresor en los 30 días anteriores a la perfusión de fidanacogén elaparovéc.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en estos pacientes. El uso en pacientes inmunodeprimidos se basa en el criterio del profesional sanitario, teniendo en cuenta la salud

general del paciente y la posibilidad de uso de corticosteroides después del tratamiento con fidanacogén elaparvovec.

Uso de concentrados de factor IX o agentes hemostáticos después del tratamiento con fidanacogén elaparvovec

Después de la administración de fidanacogén elaparvovec:

- Los concentrados de factor IX/agentes hemostáticos se pueden utilizar en el manejo en el entorno perioperatorio y en caso de procedimientos invasivos, cirugía, traumatismos o hemorragias, de acuerdo con las directrices de tratamiento actuales para el manejo de la hemofilia y en función de los niveles actuales de actividad del factor IX del paciente.
- Si los niveles de actividad del factor IX del paciente son consistentemente ≤ 2 UI/dl y el paciente ha experimentado episodios hemorrágicos espontáneos recurrentes, los médicos deben considerar el uso de concentrados de factor IX para minimizar dichos episodios, de acuerdo con las directrices de tratamiento actuales para el manejo de la hemofilia. Las articulaciones diana se deben tratar de acuerdo con las directrices de tratamiento pertinentes.

Cuando controle la actividad hemostática de un paciente, consulte la sección 4.4 para obtener información sobre las pruebas analíticas posteriores a la perfusión de BEQVEZ.

Tratamiento repetido y efecto en otros tratamientos mediados por AAV

Aún no se sabe si el tratamiento con fidanacogén elaparvovec se puede repetir o en qué condiciones, ni tampoco en qué medida los anticuerpos endógenos de reacción cruzada desarrollados podrían interactuar con las cápsidas de los vectores AAV utilizados en otras terapias génicas, lo que podría afectar a la eficacia del tratamiento.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con este medicamento no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante. Esta información se proporciona en la tarjeta para el paciente que debe entregarse después del tratamiento.

Seguimiento a largo plazo

Se espera que se incluyan pacientes en un registro de seguimiento de pacientes con hemofilia durante 15 años después de la perfusión para comprender mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de esta terapia génica.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

BEQVEZ se diluirá con soluciones que contengan sodio (ver sección 6.6) y esto se debe tener en cuenta en relación con la cantidad de sodio total procedente de todas las fuentes que se administrarán al paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Sustancias o medicamentos hepatotóxicos

La experiencia con el uso de fidanacogén elaparvovec en pacientes que reciben medicamentos hepatotóxicos o que utilizan sustancias hepatotóxicas es limitada. Se debe tener cuidado al administrar fármacos potencialmente hepatotóxicos, suplementos a base de hierbas y alcohol a pacientes tratados con fidanacogén elaparvovec, ya que la eficacia de fidanacogén elaparvovec puede ser menor y el riesgo de reacciones hepáticas graves puede aumentar después de la administración de fidanacogén elaparvovec.

Antes de la administración de fidanacogén elaparvovec, se deben revisar los medicamentos que está recibiendo el paciente para determinar si se deben modificar para evitar posibles interacciones previstas.

Después de la administración de fidanacogén elaparvovec, se debe controlar la medicación concomitante de los pacientes, especialmente durante el primer año, y se debe evaluar la necesidad de cambiar los medicamentos concomitantes en función del estado de salud hepática y el riesgo de los pacientes. Cuando se inicia un nuevo medicamento, se recomienda un estrecho control de los niveles de actividad de ALT y del factor IX (p. ej., semanalmente o cada 2 semanas durante el primer mes) para evaluar los posibles efectos en ambos niveles.

Interacciones con medicamentos que pueden reducir o aumentar las concentraciones plasmáticas de corticosteroides

Los medicamentos que pueden reducir o aumentar la concentración plasmática de corticosteroides (p. ej., medicamentos que inducen o inhiben el citocromo P450 3A4) pueden disminuir la eficacia del régimen de corticosteroides o aumentar sus efectos secundarios (ver sección 4.4).

Vacunas

Antes de la perfusión de fidanacogén elaparvovec, se debe confirmar que las vacunas del paciente estén al día. Es posible que sea necesario ajustar el calendario de vacunación del paciente para adaptarlo al tratamiento inmunomodulador concomitante. No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos a los pacientes mientras estén recibiendo tratamiento inmunomodulador.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se han realizado estudios específicos de fertilidad/embriofetales en animales para comprobar si el uso en mujeres en edad fértil y durante el embarazo podría ser perjudicial para el recién nacido (riesgo teórico de integración del vector viral en las células fetales por transmisión maternofetal). Además, no se dispone de datos para recomendar una duración específica de las medidas anticonceptivas en mujeres en edad fértil. Por lo tanto, BEQVEZ no se recomienda en mujeres en edad fértil.

Anticoncepción después de la administración en hombres

Durante los 6 meses siguientes a la administración de fidanacogén elaparvovec, los pacientes tratados con potencial reproductivo y sus parejas femeninas en edad fértil deben prevenir o posponer el embarazo utilizando métodos anticonceptivos de barrera y evitar el contacto con el semen. Los hombres tratados con fidanacogén elaparvovec no deben donar semen para minimizar el riesgo potencial de transmisión de la línea germinal paterna (ver sección 4.4).

Embarazo

No se dispone de experiencia sobre el uso de este medicamento durante el embarazo. No se han realizado estudios de reproducción animal. Fidanacogén elaparvovec no se recomienda durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si fidanacogén elaparovvec se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. BEQVEZ no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay información disponible sobre los efectos de fidanacogén elaparovvec sobre la fertilidad femenina o masculina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La perfusión de fidanacogén elaparovvec puede tener una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles reacciones adversas, como cefaleas y mareos, que se han producido poco después de la administración de fidanacogén elaparovvec, se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir y utilizar maquinaria hasta que estén seguros de que este medicamento no les afecta negativamente (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con más frecuencia después de la administración fue el aumento de las transaminasas (43,3 %).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de fidanacogén elaparovvec se evaluó en 60 pacientes que recibieron la dosis recomendada (5×10^{11} genomas vectoriales/kg) en 2 estudios clínicos abiertos. Las reacciones adversas identificadas con fidanacogén elaparovvec se presentan en la Tabla 5.

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Las categorías de frecuencia se derivan de acuerdo con las siguientes convenciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5. Tabla de reacciones adversas a fidanacogén elaparovvec

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal**, Náuseas	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas elevadas*	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Astenia	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de creatinina en sangre Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre	Frecuentes

* Incluye los términos alanina transaminasa (ALT) elevada, aspartato transaminasa (AST) elevada, enzima hepática aumentada, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, transaminasas elevadas.

** Incluye dolor abdominal y dolor epigástrico.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Anomalías hepáticas de laboratorio

Cuarenta y tres de los 60 (71,7 %) pacientes tenían elevaciones de ALT y 44 de los 60 (73,3 %) pacientes tenían elevaciones de AST. Treinta y siete de los 60 (61,7 %) pacientes con elevaciones de ALT también experimentaron elevaciones de AST. La mediana del tiempo de aparición de la primera elevación de ALT fue de 39 días (intervalo: de 2 a 2 186 días) y la mediana del tiempo hasta la resolución de la primera elevación de ALT fue de 13 días (intervalo: de 4 a 1 373 días). Todos los episodios de elevación de ALT (52/52) de todos los participantes (36/36) que comenzaron en los 120 días posteriores a la perfusión de fidanacogén elaparovéc se resolvieron. Treinta y un participantes tuvieron 58 episodios de elevación de ALT después del día 120, y el 83 % de los episodios se habían resuelto en el momento del corte de datos. De los que no se resolvieron, solo 3 pacientes permanecieron >LSN.

Treinta y uno de los 60 (51,7 %) pacientes recibieron corticosteroides. El tiempo medio hasta el inicio del tratamiento con corticosteroides fue de 46 días. La duración media del tratamiento con corticosteroides fue de 112 días (intervalo: de 41 a 276 días). Entre los que recibieron corticosteroides (n = 31), ningún paciente experimentó elevaciones de ALT o bilirrubina de grado 3 o superiores, como se muestra en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6. Número (%) de pacientes con elevación de ALT o bilirrubina y cambio en el grado de elevación entre antes del inicio del tratamiento con corticosteroides y después del cese del tratamiento con corticosteroides

	N = 31* n (%)		
Elevación de ALT ≥grado 3 antes del tratamiento con corticosteroides[^]	0 (0 %)		
Elevación de ALT ≥grado 3 después del cese del tratamiento con corticosteroides^{&}	0 (0 %)		
Elevación de bilirrubina ≥grado 3 antes del tratamiento con corticosteroides[^]	0 (0 %)		
Elevación de bilirrubina ≥grado 3 después del cese del tratamiento con corticosteroides^{&}	0 (0 %)		
	Después del cese del tratamiento con corticosteroides^{&}		
Antes del tratamiento con corticosteroides	Normal	Grado 1	Grado 2
Elevación de ALT			
Normal	16 (51,6 %)	4 (12,9 %)	0
Grado 1	8 (25,8 %)	2 (6,5 %)	0
Grado 2	1 (3,2 %)	0	0
Elevación de bilirrubina			
Normal	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)	1 (3,2 %)
Grado 1	0	0	0

* Participantes que recibieron corticosteroides.

[^] Los últimos resultados de la enzima hepática ALT y la bilirrubina ALT antes del inicio del tratamiento con corticosteroides.

[&] Los resultados máximos de la enzima hepática ALT y la bilirrubina ALT después del cese del tratamiento con corticosteroides.

Grados de acuerdo con los CTCAE para la elevación de ALT: Grado 1: $>LSN$ a $3,0 \times LSN$ si el valor inicial era normal; $1,5$ a $3,0 \times$ valor inicial si el valor inicial era anormal. Grado 2: $>3,0$ a $5,0 \times LSN$ si el valor inicial era normal; $>3,0$ a $5,0 \times$ valor inicial si el valor inicial era anormal. Grado 3: $>5,0$ a $20,0 \times LSN$ si el valor inicial era normal; $>5,0$ a $20,0 \times$ valor inicial si el valor inicial era anormal. Grado 4: $>20,0 \times LSN$ si el valor inicial era normal; $>20,0 \times$ valor inicial si el valor inicial era anormal.

Grados de acuerdo con los CTCAE para la elevación de bilirrubina: Grado 1: $>LSN$ a $1,5 \times LSN$ si el valor inicial era normal; $1,0$ a $1,5 \times$ valor inicial si el valor inicial era anormal. Grado 2: $>1,5$ a $3,0 \times LSN$ si el valor inicial era normal; $>1,5$ a $3,0 \times$ valor inicial si el valor inicial era anormal. Grado 3: $>3,0$ a $10,0 \times LSN$ si el valor inicial era normal; $>3,0$ a $10,0 \times$ valor inicial si el valor inicial era anormal. Grado 4: $>10,0 \times LSN$ si el valor inicial era normal; $>10,0 \times$ valor inicial si el valor inicial era anormal.

Inmunogenicidad

La administración de fidanacogén elaparovect tiene el potencial de generar inmunidad en forma de anticuerpos neutralizantes contra la cápside del vector, el transgén (factor IX derivado del virus) y como respuesta celular contra las células transducidas que producen el factor IX.

Ningún paciente desarrolló inhibidores del factor IX durante los estudios clínicos con fidanacogén elaparovect. Actualmente no hay datos sobre la eficacia de fidanacogén elaparovect cuando se utiliza en pacientes con antecedentes de inhibidores del factor IX.

Se ha observado un aumento constante de los anticuerpos neutralizantes contra AAVRh74var después de la administración de fidanacogén elaparovect en todos los pacientes que participaron en estudios clínicos y se sometieron a una evaluación de anticuerpos neutralizantes. En el estudio clínico en fase 3, el valor medio del título de anticuerpos neutralizantes anti-AAVRh74var en la semana 52 fue de 28 531,10 y permaneció generalmente elevado en la evaluación de la semana 156.

Se analizó la respuesta inmunitaria celular de los pacientes tratados con fidanacogén elaparovect al conjunto general de la cápside y al conjunto general del factor IX mediante un ensayo ELISpot de IFN- γ . Los resultados de ELISpot no demostraron una tendencia de la supuesta respuesta de células T (basada en un ELISpot positivo) en función del tiempo durante el periodo de 1 año posterior a la perfusión en los estudios clínicos en fase 3 o fase 1/2.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos de estudios clínicos sobre la sobredosis de fidanacogén elaparovect. Se recomienda una estrecha observación clínica y control de los valores analíticos (incluidas la bioquímica clínica y la hematología) para determinar la respuesta inmunitaria sistémica (ver sección 4.4). En caso de sobredosis, se recomienda el tratamiento sintomático y de apoyo, según lo considere necesario el médico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: factores de coagulación sanguínea, código ATC: **no se ha asignado aún**

Mecanismo de acción

Fidanacogén elaparovvec es un producto de terapia génica diseñado para introducir una copia funcional de la variante Padua de alta actividad del gen del factor IX (FIX-R338L) en las células transducidas para abordar la causa monogénica principal de la hemofilia B.

Fidanacogén elaparovvec es un vector AAV recombinante no replicativo que utiliza la cápside AAVRh74var para proporcionar un transgén del factor IX humano estable. La cápside AAVRh74var es capaz de transducir hepatocitos, el lugar natural de síntesis del factor IX. El gen del factor IX presente en fidanacogén elaparovvec está diseñado para residir predominantemente como ADN episomal dentro de las células transducidas y la expresión del transgén es impulsada por un promotor específico del hígado, lo que da lugar a una expresión de la proteína del factor IX constante, continuada y específica del tejido.

La terapia con fidanacogén elaparovvec da como resultado una actividad medible del factor IX de coagulación derivado de vectores.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de fidanacogén elaparovvec se evaluó en un estudio en fase 3 abierto y multicéntrico (C0371002, N = 45). El estudio incluyó a pacientes varones adultos de entre 18 y 62 años con hemofilia B de moderadamente grave a grave (actividad del factor IX ≤ 2 %) que dieron resultados negativos para anticuerpos neutralizantes (nAb) frente a AAVRh74var y que recibieron una única dosis de perfusión intravenosa de fidanacogén elaparovvec de 5×10^{11} gv/kg de peso corporal. Los pacientes continuarán con el seguimiento posterior a la perfusión durante un total de 6 años por paciente. Todos los pacientes terminaron un estudio de preinclusión de al menos 6 meses para recoger datos de hemorragias y perfusión al inicio del estudio, donde los pacientes recibieron profilaxis como atención habitual. Estos datos sirvieron como control para la comparación con los datos de eficacia de la perfusión posterior de fidanacogén elaparovvec.

El estudio excluyó a pacientes con infección activa por hepatitis B o C, ALT/AST/ALP $> 2 \times$ LSN, bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN, enfermedad hepática o biliar inestable y fibrosis hepática significativa. Treinta y tres de los 45 (73,3 %) pacientes eran blancos, 7 (15,6 %) eran asiáticos, 1 (2,2 %) era negro o afroamericano y 4 (8,9 %) no fueron notificados.

La variable de eficacia primaria fue la tasa de hemorragia anual (THA) para las hemorragias totales (tratadas y no tratadas) desde la semana 12 hasta el mes 15 frente al régimen sustitutivo profiláctico con factor IX de atención habitual, comparando la perfusión antes y después de fidanacogén elaparovvec.

Las variables secundarias incluyeron la THA para hemorragias tratadas, la tasa de perfusión anual (TPA) de factor IX exógeno y el consumo anual de FIX, todo desde la semana 12 hasta el mes 15. El nivel de actividad del factor IX derivado de vectores se presenta hasta los 36 meses.

THA y uso anual de factor IX exógeno

La THA_{total} recogida en el periodo de preinclusión previo a la perfusión del vector mientras recibían el régimen profiláctico de atención habitual fue de 4,50 (IC del 95 %: 1,84; 7,16) y la THA_{total} desde la semana 12 hasta el mes 15 después de la perfusión de fidanacogén elaparovvec fue de 1,44 (IC del 95 %: 0,57; 2,31). Fidanacogén elaparovvec dio como resultado una disminución estadísticamente significativa de la THA_{total} (diferencia de tratamientos e IC del 95 %: $-3,06$ [$-5,34$; $-0,78$], p bilateral = 0,0084) en comparación con la profilaxis con factor IX.

Seis de los 45 (13,3 %) pacientes han reanudado la profilaxis con factor IX después de la perfusión de fidanacogén elaparovvec (motivo principal: 5 por bajo FIX:C y 1 por la frecuencia de hemorragias), con un tiempo hasta la reanudación que oscila entre 5,1 meses y 20,5 meses.

Los resultados de eficacia de fidanacogén elaparovéc con respecto a la THA_{total}, THA_{tratada}, THA_{total} de tipos específicos (espontánea, articular, articulación diana), TPA y el consumo anual de FIX se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Estudio C0371002: tasa de hemorragia anual, perfusiones de factor anuales y consumo de factor IX anual

	Profilaxis con factor IX (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
THA_{total}*		
Estimación basada en el modelo (IC del 95 %)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Diferencia de tratamientos (IC del 95 %)		-3,06 (-5,34; -0,78)
Valor p para la diferencia de tratamientos		0,0084
Reducción porcentual (IC del 95 %)		68,0 % (44,3 %; 81,7 %)
n (%) de pacientes sin hemorragias	13 (28,9)	28 (62,2)
THA_{tratada}		
Estimación basada en el modelo (IC del 95 %)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Diferencia de tratamientos (IC del 95 %)		-2,61 (-4,27; -0,96)
Valor p para la diferencia de tratamientos		0,0020
Reducción porcentual (IC del 95 %)		78,2 % (51,6 %; 90,1 %)
n (%) de pacientes sin hemorragias	16 (35,6)	33 (73,3)
THA_{total} de hemorragias espontáneas		
Estimación basada en el modelo (IC del 95 %)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
Valor p para la diferencia de tratamientos		0,0191
Reducción porcentual (IC del 95 %)		78,9 % (56,0 %; 89,9 %)
n (%) de pacientes sin hemorragias	18 (40,0)	35 (77,8)
THA_{total} de hemorragias articulares		
Estimación basada en el modelo (IC del 95 %)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
Valor p para la diferencia de tratamientos		0,0100
Reducción porcentual (IC del 95 %)		77,2 % (57,4 %; 87,8 %)
n (%) de pacientes sin hemorragias	20 (44,4)	31 (68,9)
THA_{total} de hemorragias en articulación diana		
Estimación basada en el modelo (IC del 95 %)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
Valor p para la diferencia de tratamientos		0,0372
Reducción porcentual (IC del 95 %)		84,8 % (68,8 %; 92,6 %)
n (%) de pacientes sin hemorragias	37 (82,2)	39 (86,7)
TPA		
Media (DE)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Mediana (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Reducción porcentual		92,3 %
n (%) de pacientes sin ninguna perfusión	0	29 (64,4)

Tabla 7. Estudio C0371002: tasa de hemorragia anual, perfusiones de factor anuales y consumo de factor IX anual

	Profilaxis con factor IX (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
Consumo anual de factor IX (UI/kg)		
Media (DE)	3 168,56 (1 635,545)	239,39 (539,617)
Mediana (Q1, Q3)	2 350,07 (2 010,78; 4 353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Reducción porcentual		92,4 %

* Los acontecimientos hemorrágicos que se produjeron después de la reanudación de la profilaxis se incluyeron en el análisis desde la semana 12 hasta el mes 15.

El periodo de análisis fue de la semana 12 al mes 15 después de la perfusión de BEQVEZ. Ningún participante se retiró del estudio antes del mes 15.

Estimaciones de THA basadas en modelos y valor p bilateral para la diferencia de tratamientos de un modelo lineal generalizado (MLG) de medidas repetidas con distribución binomial negativa y función de enlace de identidad.

Reducción porcentual de THA a partir de un MLG de medidas repetidas con distribución binomial negativa y función de enlace logarítmico.

THA_{total} = Tasa de hemorragia anual para todas las hemorragias (tratadas y no tratadas con factor IX, excluidas las hemorragias asociadas a procedimientos quirúrgicos)

THA_{tratada} = Tasa de hemorragia anual para las hemorragias tratadas (tratadas con factor IX, excluidas las hemorragias asociadas a procedimientos quirúrgicos). IC = intervalo de confianza.

TPA = Tasa de perfusión anual (por cualquier motivo, incluidas las perfusiones perioperatorias).

Actividad del factor IX

A partir de la semana 12, los niveles de factor IX se mantuvieron estables. El nivel de actividad del factor IX a lo largo del tiempo por ensayo se presenta en la Tabla 8.

Tabla 8. Estudio C0371002: actividad del factor IX a lo largo del tiempo por ensayo

				Cambio con respecto al valor inicial^s		
Visita	n	Media (DE)	Mediana (mín., máx.)	Media de MC (EE)[^]	IC del 95 %[^]	Valor p unilateral[^]
Ensayo de una etapa (reactivo SynthASil)[*]						
Semana 12	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	<0,0001
Mes 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	<0,0001
Mes 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	<0,0001
Mes 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	<0,0001
Mes 36	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	<0,0001
Ensayo de una etapa (reactivo Actin-FSL)						
Semana 12	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	<0,0001
Mes 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	<0,0001
Mes 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	<0,0001
Mes 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	<0,0001
Mes 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	<0,0001
Ensayo cromogénico						
Semana 12	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	<0,0001
Mes 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	<0,0001

Mes 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	<0,0001
Mes 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	<0,0001
Mes 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	<0,0001

Cualquier muestra tomada en los 7 días siguientes (14 días si se usó un producto de semivida prolongada) al tratamiento sustitutivo de FIX exógeno no fue elegible.

Si un participante retiró su consentimiento, abandonó prematuramente el estudio o reanudó la profilaxis con FIX, las evaluaciones en las visitas posteriores al retiro/abandono/reanudación se imputaron como 1,9 % en función de la gravedad de su enfermedad al inicio del estudio (0,9 % si era grave y 1,9 % si era moderadamente grave).

* Ensayo de una etapa basado en sílice

§ El FIX:C al inicio del estudio se imputó en función del nivel de gravedad de la enfermedad notificada al inicio del estudio. Si el participante estaba en la categoría grave (FIX:C <1 %), el FIX:C al inicio del estudio se imputó como 0,9 %. Si el participante estaba en la categoría moderadamente grave (FIX:C de 1 a ≤2 %), el FIX:C al inicio del estudio se imputó como 1,9 %.

^ La media de los mínimos cuadrados (MC), el error estándar (EE), el IC del 95 % y el valor p unilateral se obtuvieron del modelo lineal de efectos mixtos (MLEM) de medidas repetidas con el participante como efecto aleatorio y la visita del estudio como efecto fijo. En el modelo se incluyeron visitas de estudio con n ≥ 10.

Las proporciones de participantes del estudio C0371002 que alcanzaron umbrales específicos de nivel de actividad del factor IX a lo largo del tiempo por ensayo se presentan en la Tabla 9.

En el mes 15, el 85 % de los pacientes (33 de 39) estaban en o por encima del rango leve (actividad FIX ≥5 %) según el ensayo SynthASil de una etapa, y el 67 % y el 71 % según el ensayo Actin-FSL de una etapa y el ensayo cromogénico, respectivamente. En el mes 24, el 82 % de los pacientes (32 de 39) estaban en o por encima del rango leve (actividad FIX ≥5 %) según el ensayo SynthASil de una etapa, y el 71 % y el 69 % según el ensayo Actin-FSL de una etapa y el ensayo cromogénico, respectivamente.

Tabla 9. Participantes que alcanzaron la categoría de actividad del factor IX en el estudio C0371002 a lo largo del tiempo

		BEQVEZ (N = 45)		
Visita	Categoría FIX:C	Ensayo de una etapa (reactivo SynthASil)* n (%)	Ensayo de una etapa (reactivo Actin FSL) n (%)	Ensayo cromogénico n (%)
Semana 12	Total	44	44	44
	0-<5 %	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5-<15 %	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15-<40 %	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40-<150 %	10 (22,7)	0	0
	≥150 %	0	0	0
Mes 6	Total	39	41	40
	0-<5 %	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	5-<15 %	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	15-<40 %	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	40-<150 %	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	≥150 %	0	0	0
Mes 15	Total	39	39	38
	0-<5 %	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	5-<15 %	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	15-<40 %	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	40-<150 %	9 (23,1)	2 (5,1)	3 (7,9)
	≥150 %	0	0	0

Tabla 9. Participantes que alcanzaron la categoría de actividad del factor IX en el estudio C0371002 a lo largo del tiempo

Visita	Categoría FIX:C	BEQVEZ (N = 45)		
		Ensayo de una etapa (reactivo SynthASil)* n (%)	Ensayo de una etapa (reactivo Actin FSL) n (%)	Ensayo cromogénico n (%)
Mes 24	Total	39	38	39
	0-<5 %	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5-<15 %	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15-<40 %	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40-<150 %	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	≥150 %	0	0	0
Mes 36	Total	13	13	13
	0-<5 %	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	5-<15 %	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	15-<40 %	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	40-<150 %	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	≥150 %	0	0	0

Cualquier muestra tomada en los 7 días siguientes (14 días si se usó un producto de semivida prolongada) al tratamiento sustitutivo de FIX exógeno no fue elegible.

Si un participante retiró su consentimiento, abandonó prematuramente el estudio o reanudó la profilaxis con FIX, las evaluaciones en las visitas posteriores al retiro/abandono/reanudación se imputaron como 1,9 % en función de la gravedad de su enfermedad al inicio del estudio (0,9 % si era grave y 1,9 % si era moderadamente grave).

* Ensayo de una etapa basado en sílice.

Efecto a largo plazo

En el estudio C0371002, la eficacia se mantuvo estable durante el año 2 al 4 después de la perfusión de fidanacogén elaparvec (Tabla 10).

Tabla 10. Resumen de la THA_{total}, TPA y consumo de factor IX anual a lo largo del tiempo*

	Año 2 (del mes 15 al mes 24) (N = 44)	Año 3 (del mes 24 al mes 36) (N = 40)	Año 4 (del mes 36 al mes 48) (N = 15)	Seguimiento global# (N = 45)
THA_{total}				
Número (%) de pacientes sin hemorragias	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Media (DE)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Mediana (mín., máx.)	0,00 (0,0; 5,6)	0,00 (0,0; 8,2)	0,00 (0,0; 2,6)	0,00 (0,0; 9,9)
TPA				
Número (%) de pacientes sin ninguna perfusión	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Media (DE)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Mediana (mín., máx.)	0,00 (0,0; 92,4)	0,00 (0,0; 81,2)	0,00 (0,0; 18,3)	0,00 (0,0; 53,3)
Consumo anual de FIX (UI/kg)				
Media (DE)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Mediana (mín., máx.)	0,00 (0,0; 4402,7)	0,00 (0,0; 2752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2304,8)

Número de participantes que reanudaron la profilaxis con FIX (n)	1	0	0	6 ^s
---	---	---	---	----------------

* Los pacientes tuvieron una duración variable del seguimiento posterior a la perfusión de fidanacogén elaparvovec, y las tasas de hemorragias y perfusión se anualizaron en cada periodo.

De la semana 12 al 30 de agosto de 2023

^s Cinco (5) participantes reanudaron la profilaxis con FIX entre el mes 5 y el mes 15.

Si se reanuda el régimen de profilaxis con FIX para un paciente, entonces el periodo de tiempo posterior a la reanudación del régimen de profilaxis se excluyó del cálculo del criterio de valoración de la THA, pero se incluyó en el cálculo de la TPA.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con BEQVEZ en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la carencia congénita del factor IX (hemofilia B). Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los niveles de ADN del vector fidanacogén elaparvovec se midieron y cuantificaron en sangre y en varias matrices de excreción mediante un ensayo cuantitativo de reacción en cadena de la polimerasa (qPCR). Este ensayo es sensible y específico del ADN del vector fidanacogén elaparvovec, pero también podría detectar fragmentos de ADN.

Farmacocinética clínica y excreción

La excreción del vector después de la perfusión de fidanacogén elaparvovec se evaluó en 60 pacientes en diferentes momentos de los estudios clínicos (C0371005/C0371003 y C0371002). El ADN del vector se eliminó en células mononucleares de sangre periférica (PBMC), saliva, orina, semen y suero/plasma. En general, los niveles máximos de ADN del vector se produjeron dentro de las dos primeras semanas después de la perfusión. Las concentraciones máximas de ADN del vector se encontraron en el suero/plasma en comparación con otras matrices líquidas (saliva, orina, semen). En el plasma (medido solo en C0371002), se observó una concentración máxima media de ADN del vector de $2,008 \times 10^9$ gv/ml. La concentración máxima media de ADN del vector en cualquier matriz de excreción fue de $6,261 \times 10^6$ gv/ml.

La eliminación completa del ADN del vector se definió como la obtención de 3 resultados negativos consecutivos (es decir, por debajo del límite de cuantificación; BQL). El ADN del vector se eliminó completamente en el suero, plasma, saliva y semen en una media de 1 a 4 meses después de la perfusión y las PBMC tardaron más en eliminarse por completo en una media de 12 meses. En la orina, la concentración máxima de ADN del vector fue muy baja en relación con el plasma y disminuyó hasta alcanzar una eliminación completa en una media de 4 semanas después de la perfusión. En todos los estudios, el tiempo máximo observado para la eliminación completa del ADN del vector en la saliva, orina y semen fue de 105 días, 87 días y 154 días, respectivamente.

Para caracterizar mejor el material excretado, se analizaron muestras de saliva, semen y orina de un subconjunto de 17 pacientes del estudio C0371002 utilizando un tratamiento con nucleasa (MNase)

antes de la extracción de ADN. El tratamiento con nucleasa digiere el ADN del vector flotante libre, por lo que no se puede cuantificar, lo que garantiza que el material que se cuantifica después de la digestión sea solo ADN viral encapsulado. Después del tratamiento con nucleasa y la posterior extracción de ADN, se midió la cantidad de fidecogén elaparovéc mediante qPCR. En la saliva, las concentraciones medias fueron similares hasta la semana 2 entre los subgrupos de tratamiento con MNase y sin tratamiento con MNase, mientras que todos los participantes tenían concentraciones BQL en la semana 9. En el semen, las concentraciones medias fueron aproximadamente un 33 % más bajas en el subgrupo de tratamiento con MNase hasta la semana 3 y BQL para todos los participantes en la semana 11. En la orina, las concentraciones medias fueron aproximadamente un 30 % más bajas en el subgrupo de tratamiento con MNase hasta 72 h después de la perfusión y BQL para todos los participantes en la semana 2.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general

No se observaron resultados adversos en un estudio de toxicidad general de dosis única por vía intravenosa de 90 días en macacos cangrejeros en dosis de hasta 5×10^{12} gv/kg (10 veces la dosis recomendada en humanos). En un estudio de biodistribución en monos, se recogieron 22 tejidos, 30 y 92 días después del tratamiento. Los niveles más altos de ADN del vector se encontraron en el hígado, con niveles aproximadamente 20 veces superiores a los del bazo, el órgano con los segundos niveles más abundantes de ADN genómico. Hubo muy poca biodistribución a los testículos.

Genotoxicidad

En un estudio de integración vectorial de 2 años de duración en macacos cangrejeros a los que se les administró 5×10^{12} gv/kg (10 veces la dosis recomendada en humanos), no hubo indicios de que la integración del ADN del vector en el ADN de células huésped diera lugar a una alteración de la función hepática o hiperplasia hepatocelular y carcinoma al cabo de 2 años. El perfil de integración se consideró benigno ya que las integraciones fueron generalmente aleatorias con una frecuencia baja que estaba por debajo de las estimaciones de la tasa de mutación espontánea publicadas para el hígado y debido a la ausencia de una expansión clonal significativa. No se han establecido datos de seguridad preclínicos disponibles más allá de los 2 años.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad. Los resultados del análisis del lugar de integración realizado en macacos cangrejeros y perros con hemofilia B indicaron un perfil benigno y no hubo indicios de expansión clonal. No hubo indicios de hiperplasia hepatocelular en monos en la necropsia a los 92 días ni a los 2 años, ni en ratones en el estudio de 1 año.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

No se realizaron estudios específicos de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, incluidas las evaluaciones embriofetales y de fertilidad, con fidecogén elaparovéc, ya que los hombres constituyen la mayoría de la población de pacientes que serán tratados con fidecogén elaparovéc. Se evaluó el potencial de transmisión de la línea germinal en conejos macho y el vector ya no fue detectable en el semen 5 meses después de la administración.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (E339)

Hidrogenofosfato disódico heptahidrato (E339)

Cloruro de sodio

Poloxámero 188
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales congelados sin abrir

3 años

Viales descongelados sin abrir

Los viales congelados en la caja interior tardarán hasta 1 hora en descongelarse a temperatura ambiente (hasta 30 °C). El tiempo total a temperatura ambiente entre la retirada de los viales del congelador y el inicio de la preparación de la dosis no debe ser superior a 3 horas.

Una vez descongelado, el medicamento no se debe volver a congelar y se puede conservar refrigerado entre 2 °C y 8 °C en la caja interior durante 24 horas.

Solución diluida para perfusión

Tras la dilución en una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) con seroalbúmina humana (SAH) al 0,25 %, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 30 °C. La administración de la dosis de fidanacogén elaparovéc al paciente se debe terminar en las 24 horas posteriores a la preparación de la dosis.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre -90 °C y -60 °C y transportar entre -100 °C y -60 °C. Los embalajes originales retirados del congelador (de -90 °C a -60 °C) se pueden conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un máximo de 5 minutos cuando se transfieren entre entornos de temperatura ultrabaja.

Conservar en posición vertical en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

BEQVEZ se suministra en un vial de copolímero de olefina cíclico de 2 ml con un tapón elastomérico y una capsula de plástico con ajuste a presión. Cada vial contiene un volumen suficiente para garantizar 1 ml de volumen extraíble.

El número total de viales en cada envase corresponde a las necesidades posológicas de cada paciente, dependiendo del peso corporal y la concentración real, y se proporcionan en el embalaje y la LIS. El envase constará de viales, que se acondicionan en una caja interior y ésta a su vez en la caja exterior (envase específico para cada paciente).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

BEQVEZ debe transportarse dentro de la instalación en recipientes cerrados, a prueba de rotura y a prueba de fugas.

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.

BEQVEZ se debe manipular asépticamente en condiciones estériles.

Se debe usar equipo de protección personal (incluyendo guantes, gafas de seguridad, bata y mangas de laboratorio) mientras se manipula o administra BEQVEZ.

Descongelación

- Conservar en el embalaje original para evitar la exposición a la luz solar directa y a la luz ultravioleta.
- Conservar BEQVEZ en posición vertical en el embalaje original.
- Retirar la caja interior de la caja exterior.
- Descongelar los viales de BEQVEZ en posición vertical dentro de la caja interior durante 1 hora a temperatura ambiente (entre 15 °C y 30 °C).
- Los viales se pueden mover suavemente con movimientos rotatorios, pero no agitar ni invertir.
- El tiempo total a temperatura ambiente entre la retirada de los viales del congelador y el inicio de la preparación de la dosis, no debe ser superior a 3 horas.
- Inspeccionar visualmente los viales para detectar partículas y cambios de color antes de su uso. Asegurar que no haya cristales de hielo visibles en la solución. No utilizar viales que contengan partículas visibles. La solución descongelada en el vial debe tener un aspecto de transparente a ligeramente opalescente y de incoloro a ligeramente marrón.
- Los viales no se deben volver a congelar.

Preparación previa a la administración

Este medicamento se prepara para perfusión intravenosa diluyendo en una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) con seroalbúmina humana (SAH) al 0,25 %.

Preparación de la solución diluyente (solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml [0,9 %] con SAH al 0,25 %)

- La SAH utilizada para la preparación de este medicamento debe estar disponible comercialmente. Se recomienda 20 % m/v o 25 % m/v de SAH.
- Calcular el volumen de SAH necesario para alcanzar una concentración final de 0,25 % m/v de SAH en un volumen de perfusión final de 200 ml.
- Calcular el volumen de medicamento necesario para el tratamiento específico del paciente.
 - Consultar la LIS que se adjunta para obtener información relacionada con la concentración de genomas vectoriales por vial y los pasos de cálculo del medicamento.

- Nota: La concentración de genomas vectoriales en la LIS es la concentración real de cada vial que se debe usar para los cálculos de preparación de la dosis.
- Calcular el volumen de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) necesario para alcanzar un volumen de perfusión final de 200 ml cuando se combina con el medicamento y SAH.
- Combinar el volumen calculado de SAH con el volumen calculado de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) en un recipiente de perfusión intravenosa adecuado.
- Mezclar suavemente la solución diluyente. No agitar. Incubar la solución diluyente en el recipiente de perfusión a temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) durante al menos 10 minutos antes de agregar BEQVEZ.

Preparación de la solución para perfusión

- Inspeccionar visualmente el producto descongelado para detectar partículas antes de su administración. No utilizar viales que contengan partículas visibles.
- Cada vial es para un único uso.
- Extraer el volumen calculado de BEQVEZ de los viales utilizando una técnica aséptica y componentes estériles.
- Combinar el volumen extraído de BEQVEZ con la solución diluyente (cloruro de sodio al 0,9 % con SAH al 0,25 %) para obtener un volumen de perfusión total de 200 ml.
- Mezclar suavemente la solución para perfusión. No agitar.
- La solución para perfusión se debe equilibrar a temperatura ambiente antes de su administración al paciente.

Administración de la solución para perfusión

- Por vía intravenosa.
- No administrar en forma de bolo o inyección intravenosa.
- Para la administración se puede utilizar un filtro intravenoso en línea de 0,2 µm.
- La solución para perfusión se debe administrar al paciente durante aproximadamente 60 minutos.
- En caso de que se produzca una reacción a la perfusión durante la administración, se debe reducir la velocidad de perfusión o detener la perfusión (ver sección 4.4).

Medidas que se deben tomar en caso de exposición accidental

Se debe evitar la exposición accidental a BEQVEZ. En caso de exposición de la piel, la zona afectada se debe limpiar minuciosamente con agua y jabón de acuerdo con los procedimientos locales. En caso de exposición de los ojos, se debe enjuagar abundantemente la zona afectada con agua durante al menos 15 minutos.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y los materiales desechables que puedan haber estado en contacto con BEQVEZ (p. ej., viales, todos los materiales utilizados para la inyección, incluidas las agujas y cualquier medicamento no utilizado) deben eliminarse de conformidad con las directrices locales para residuos farmacéuticos.

Todos los derrames de BEQVEZ se deben limpiar con una gasa absorbente y la zona del derrame se debe desinfectar con una solución de lejía seguida de toallitas con alcohol. Todos los materiales de limpieza se deben colocar en bolsas dobles y desecharse según las directrices locales para el manejo de residuos farmacéuticos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1838/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24/julio/2024.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del principio activo biológico

Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park Road
Sanford NC 27330-9550
EE.UU.

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Wyeth Farma S.A.
Autovía del Norte A-1 Km. 23. Desvío Algete Km. 1
28700 San Sebastián de los Reyes
Madrid
España

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPSS cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de BEQVEZ en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa educacional, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

El programa educacional tiene como objetivo proporcionar información sobre el uso seguro de BEQVEZ e informar sobre riesgos importantes relacionados con BEQVEZ.

El TAC garantizará que en cada Estado miembro en el que se comercialice BEQVEZ, que todos los profesionales sanitarios que puedan prescribir utilicen o supervisen la administración de BEQVEZ y pacientes/cuidadores, tengan acceso o reciban el siguiente paquete educacional. Estos documentos se traducirán al idioma local para garantizar que los médicos y pacientes entiendan las medidas de mitigación propuestas:

- Material educacional para médicos.
- Paquete de información para el paciente.

El material educacional para médicos consta de:

- La ficha técnica o resumen de las características del producto.
- La guía para profesionales sanitarios.
- La guía para el paciente.
- La tarjeta para el paciente.

La guía para profesionales sanitarios:

- Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento con BEQVEZ en función de la ausencia de anticuerpos preexistentes contra AAVRh74var mediante un ensayo validado y el estado de salud del hígado según los datos analíticos y de imagen.
- Informar sobre los importantes riesgos de hepatotoxicidad identificados y los importantes riesgos potenciales de desarrollo de inhibidores del factor IX, acontecimientos tromboembólicos, riesgo de neoplasia maligna en relación con la integración del vector en el ADN de las células del cuerpo, transmisión a terceros (transmisión horizontal) y transmisión por la línea germinal, y falta de información sobre la seguridad a largo plazo y detalles sobre cómo se pueden minimizar estos riesgos.
- Antes de tomar una decisión sobre el tratamiento, el profesional sanitario debe analizar los riesgos, beneficios e incertidumbres de BEQVEZ con el paciente al presentar BEQVEZ como una opción de tratamiento, incluido:
 - Que no se han identificado factores predictivos de respuesta baja o nula. Los pacientes que no responden siguen expuestos a los riesgos a largo plazo.
 - Que los efectos del tratamiento a largo plazo no se pueden predecir.

- Que no está previsto volver a administrar el medicamento a los pacientes que no responden o han perdido la respuesta.
- Recordar a los pacientes la importancia de inscribirse en un registro para el seguimiento de los efectos a largo plazo.
- El uso de BEQVEZ requerirá en algunos casos la administración concomitante de corticosteroides para tratar el daño hepático que este medicamento podría inducir. Esto requiere un control adecuado de los pacientes y una consideración cuidadosa de otros medicamentos concomitantes, suplementos a base de hierbas o alcohol para minimizar el riesgo de hepatotoxicidad y una posible reducción del efecto terapéutico de BEQVEZ.
- Que se debe someter al paciente a pruebas periódicas para detectar el desarrollo de inhibidores del factor IX después del tratamiento con BEQVEZ.
- Que el paciente recibirá la guía para el paciente y la tarjeta para el paciente por parte del profesional sanitario.

El paquete de información para el paciente consta de:

- El folleto de información para el paciente.
- La guía para el paciente.
- La tarjeta para el paciente.

La guía para el paciente:

- La importancia de comprender plenamente los beneficios y riesgos del tratamiento con BEQVEZ, lo que se sabe y lo que aún no se sabe sobre los efectos a largo plazo, relacionados con la seguridad y la eficacia.
- Por lo tanto, antes de tomar una decisión sobre el inicio del tratamiento, el médico analizará con el paciente lo siguiente:
 - Que BEQVEZ necesitará, en algunos casos, tratamiento concomitante con corticosteroides para superar el daño hepático que este medicamento puede producir, y que el médico asegurará que los pacientes se sometan a análisis de sangre periódicos para comprobar las respuestas a BEQVEZ y evaluar la salud del hígado. Los pacientes deben informar al profesional sanitario sobre el uso actual de corticosteroides u otros inmunodepresores. Si el paciente no puede tomar corticosteroides, el médico puede recomendarle medicamentos alternativos para tratar los problemas del hígado.
 - Que no todos los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con BEQVEZ y no se han establecido los motivos de ello. Los pacientes que no respondan al tratamiento seguirán expuestos a los riesgos a largo plazo de BEQVEZ.
 - Se detallará cómo los importantes riesgos potenciales de desarrollo de inhibidores del factor IX, acontecimientos tromboembólicos, riesgo de neoplasia maligna en relación con la integración del vector en el ADN de las células del cuerpo, transmisión a terceros (transmisión horizontal) y transmisión por la línea germinal pueden reconocerse y minimizarse mediante un control periódico según lo recomendado por los médicos.
 - El paciente debe solicitar atención médica urgente ante cualquier síntoma que indique un acontecimiento tromboembólico.

- Los pacientes varones o sus parejas femeninas deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera durante seis meses después de la administración de BEQVEZ.
- Que BEQVEZ tiene un componente de vector viral y puede estar asociado con un mayor riesgo de tumores malignos. Es necesario un control hepático periódico durante al menos 5 años después del tratamiento con BEQVEZ en pacientes con factores de riesgo preexistentes de carcinoma hepatocelular.
- Los pacientes no deben donar sangre, semen ni órganos, tejidos o células para trasplantes.
- Que el paciente debe llevar consigo la tarjeta para el paciente en todo momento y mostrarla a cualquier médico o enfermero cada vez que tenga una cita médica.
- La importancia de participar en el registro de pacientes para una vigilancia a largo plazo de 15 años.

La tarjeta para el paciente:

- Esta tarjeta es para informar a los profesionales sanitarios que el paciente ha recibido BEQVEZ para la hemofilia B.
- El paciente debe mostrar la tarjeta para el paciente al médico o enfermero cada vez que tenga una cita.
- El paciente debe solicitar atención médica ante cualquier síntoma que indique un acontecimiento tromboembólico.
- Que el paciente debe realizarse análisis de sangre y exámenes periódicos según las indicaciones de su médico.
- La tarjeta debe advertir a los profesionales sanitarios que el paciente puede necesitar tratamiento con corticosteroides para minimizar el riesgo de hepatotoxicidad con BEQVEZ.
- El paciente no debe donar sangre, semen, órganos, tejidos ni células para trasplante.
- Los pacientes masculinos se deben asegurar de utilizar un método anticonceptivo de barrera durante 6 meses después de recibir BEQVEZ.
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Para caracterizar mejor la eficacia y la seguridad a largo plazo de BEQVEZ en adultos con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) grave y moderadamente grave sin antecedentes de inhibidores del factor IX y sin anticuerpos detectables contra la variante del serotipo Rh74 de un AAV, el TAC debe realizar y presentar los resultados finales del estudio basado en registros C0371007, de acuerdo con un protocolo acordado.	31 de diciembre de 2045
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Para caracterizar mejor la eficacia y seguridad a largo plazo de BEQVEZ en adultos con hemofilia B grave y moderadamente grave, el TAC debe presentar los resultados finales del estudio C0371017, que incluye pacientes que han sido tratados con BEQVEZ en todos los estudios clínicos promovidos por el TAC.	31 de marzo de 2040

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para confirmar la eficacia y seguridad de BEQVEZ en adultos con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) grave y moderadamente grave sin antecedentes de inhibidores del factor IX y sin anticuerpos detectables contra la variante del serotipo Rh74 de un AAV, el TAC debe presentar resultados provisionales (6 años de datos) del estudio pivotal C0371002 con 45 pacientes que recibieron una dosis calculada utilizando la concentración real del lote, y al menos 34 meses de datos de pacientes que recibieron una dosis basada en la dosis de concentración nominal.	31 de diciembre de 2028
Para confirmar la eficacia y seguridad de BEQVEZ en adultos con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) grave y moderadamente grave sin antecedentes de inhibidores del factor IX y sin anticuerpos detectables contra la variante del serotipo Rh74 de un AAV, el TAC debe presentar los resultados finales (5 años de datos) del estudio de seguimiento a largo plazo C0371003 con 14 pacientes que recibieron 5×10^{11} genomas vectoriales por kg (gv/kg) de peso corporal.	31 de enero de 2025

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BEQVEZ 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ genomas vectoriales/ml concentrado para solución para perfusión
fidanacogén elaparvovec

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ genomas vectoriales de fidanacogén elaparvovec en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (E339), hidrogenofosfato disódico heptahidrato (E339), cloruro de sodio, poloxámero 188 y agua para preparaciones inyectables.
Consultar el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

Consultar la concentración real y la ficha de información del lote para calcular la dosis del paciente.

Concentración real gv/ml

Número de viales viales. Cada vial contiene 1 ml de volumen disponible.

Envase específico para cada paciente con una cantidad suficiente de viales para tratar a cada paciente.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Por vía intravenosa después de la dilución.
Para un único uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre -90°C y -60°C y transportar entre -100°C y -60°C .

Conservar en posición vertical en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Después de descongelar, no volver a congelar. Consultar el prospecto para obtener información adicional sobre la conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.
Eliminar de conformidad con las directrices locales para residuos farmacéuticos.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1838/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ genomas vectoriales/ml concentrado para solución para perfusión
fidanacogén elaparovvec

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene $0,79-1,21 \times 10^{13}$ genomas vectoriales de fidanacogén elaparovvec en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (E339), hidrogenofosfato disódico heptahidrato (E339), cloruro de sodio, poloxámero 188 y agua para preparaciones inyectables.
Consultar el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

Consultar la concentración real y la ficha de información del lote para calcular la dosis del paciente.

Concentración real gv/ml

Número de viales viales. Cada vial contiene 1 ml de volumen disponible.

Envase específico para cada paciente con una cantidad suficiente de viales para tratar a cada paciente.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Por vía intravenosa después de la dilución.
Para un único uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre -90°C y -60°C y transportar entre -100°C y -60°C .

Conservar en posición vertical en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Después de descongelar, no volver a congelar. Consultar el prospecto para obtener información adicional sobre la conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.
Eliminar de conformidad con las directrices locales para residuos farmacéuticos.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1838/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL (CONCENTRADO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ genomas vectoriales/ml concentrado estéril
fidanacogén elaparovvec
IV después de la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA FICHA DE INFORMACIÓN DEL LOTE (LIS) QUE SE INCLUYE CON CADA ENVÍO PARA UN PACIENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ genomas vectoriales/ml concentrado para solución para perfusión fidanacogén elaparvovec

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene $0,79-1,21 \times 10^{13}$ genomas vectoriales de fidanacogén elaparvovec en 1 ml.

Se debe utilizar la concentración real que se indica a continuación para calcular la dosis del paciente.

3. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES, Y DOSIS DEL MEDICAMENTO

CÁLCULO DE LA DOSIS DEL PACIENTE

Cada vial contiene 1 ml de volumen disponible.

La dosis recomendada de BEQVEZ es una dosis única de 5×10^{11} genomas vectoriales por kg (gv/kg) de peso corporal, administrada como perfusión intravenosa después de la dilución.

Peso del paciente (kg): _____ Estatura (m): _____ IMC (kg/m^2): _____

Para determinar la dosis del paciente, se necesitan los siguientes pasos para el cálculo:

1. Cálculo del peso de la dosis del paciente

La posología de BEQVEZ se basa en el índice de masa corporal (IMC) del paciente en kg/m^2 .

Ajuste de la dosis por peso del paciente según el IMC

IMC del paciente	Ajuste de la dosis por peso del paciente
$\leq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	Peso para la dosis = Peso corporal real
$> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	Determinar utilizando el siguiente cálculo: Peso para la dosis (kg) = $30 \text{ kg}/\text{m}^2 \times [\text{Estatura (m)}]^2$

Nota:

- El cálculo intermedio de la estatura (m^2) NO se debe redondear.
- El peso para la dosis se debe redondear a 1 decimal.

2. Cálculo del volumen de la dosis del paciente en mililitros (ml)

Peso para la dosis del paciente en kg $\times$ dosis por kilogramo (5×10^{11} gv/kg) = dosis en gv a administrar

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

Dosis en gv a administrar $\div$ Concentración real (gv/ml) = volumen de dosis del paciente en ml

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

4. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

5. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Guarde este documento y consúltelo durante la preparación para la administración de BEQVEZ.

6. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

7. FECHA DE CADUCIDAD Y OTRA INFORMACIÓN ESPECÍFICA DEL LOTE

INFORMACIÓN SOBRE EL LOTE SUMINISTRADO

El siguiente lote fue fabricado e incluido en este envío:

Número de lote

Número de viales

Concentración real (genomas vectoriales/ml)

Fecha de caducidad

8. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.

Eliminar de conformidad con las directrices locales para residuos farmacéuticos.

9. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

10. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

11. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/24/1383/001

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

BEQVEZ 0,79-1,21 × 10¹³ genomas vectoriales/ml concentrado para solución para perfusión fidanacogén elaparovvec

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Su médico le entregará una tarjeta para el paciente. Lea la tarjeta atentamente y siga las instrucciones que contiene.

Contenido del prospecto

1. Qué es **BEQVEZ** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir **BEQVEZ**
3. Cómo se administra **BEQVEZ**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **BEQVEZ**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BEQVEZ y para qué se utiliza

BEQVEZ es un producto de terapia génica que contiene el principio activo fidanacogén elaparovvec. Un producto de terapia génica funciona mediante la introducción de un gen en el cuerpo para corregir un defecto genético.

BEQVEZ se utiliza para el tratamiento de la hemofilia B grave y moderadamente grave (deficiencia congénita del factor IX) en adultos que no tienen o no han tenido previamente inhibidores del factor IX y que no tienen anticuerpos contra el serotipo Rh74var de un virus adenoasociado (AAV).

Las personas con hemofilia B nacen con una forma alterada de un gen necesario para producir el factor IX, una proteína esencial necesaria para que la sangre se coagule y detenga cualquier hemorragia. Las personas con hemofilia B tienen niveles insuficientes del factor IX y son propensas a sufrir episodios de hemorragia interna o externa.

Cómo funciona BEQVEZ

El principio activo de BEQVEZ, fidanacogén elaparovvec, proporciona una versión funcional del gen del factor IX al organismo para corregir el defecto genético que causa los problemas de hemorragia. El gen está integrado en un virus que ha sido modificado para que no pueda propagarse por el organismo, pero puede proporcionar una copia del gen del factor IX a las células del hígado. Esto permite que las células del hígado produzcan la proteína del factor IX y aumenten los niveles de factor IX funcional en la sangre. Esto ayuda a que la sangre coagule mejor y evita o reduce los episodios hemorrágicos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir BEQVEZ

No debe recibir BEQVEZ

- si es alérgico a fidanacogén elaparovvec o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);

- si padece una infección activa que sea aguda (de corta duración) o crónica (de larga duración) que no se pueda controlar con medicamentos (ver sección 2 Advertencias y precauciones);
- si tiene fibrosis hepática avanzada (cicatrización y engrosamiento del tejido hepático) o cirrosis hepática avanzada (cicatrización debida a daño hepático a largo plazo) (ver sección 2 Advertencias y precauciones).

Si alguna de las situaciones anteriores le concierne, o si no está seguro de algo de lo anterior, consulte a su médico antes de recibir BEQVEZ.

Advertencias y precauciones

Su médico realizará varias pruebas antes de que le administren el tratamiento con BEQVEZ.

Análisis de anticuerpos en la sangre

Su médico le hará un análisis de sangre previamente para ver si tiene anticuerpos (proteínas) dirigidos contra el tipo de virus utilizado para producir este medicamento. Estos anticuerpos pueden impedir que el medicamento funcione correctamente.

Pruebas para comprobar el estado del hígado

El factor IX se produce en las células del hígado después del tratamiento con BEQVEZ. Consulte a su médico si tiene o ha tenido algún problema de hígado.

Este medicamento puede dar lugar a un aumento de ciertas enzimas (proteínas que se encuentran en el cuerpo) que el hígado produce normalmente cuando está dañado.

Para decidir si este medicamento es adecuado para usted, su médico le realizará pruebas para comprobar el estado de su hígado antes de comenzar el tratamiento. Estas incluyen:

- Análisis de sangre para comprobar su nivel de enzimas del hígado y bilirrubina (un producto de degradación de los glóbulos rojos).
- Pruebas para detectar fibrosis (cicatrización y engrosamiento del tejido) en el hígado.

Consulte con su médico sobre lo que puede hacer para mejorar y mantener la salud de su hígado, incluido ser consciente de cómo otros medicamentos que esté tomando pueden afectar al hígado (ver sección 2 Otros medicamentos y BEQVEZ).

Después del tratamiento con BEQVEZ

Efectos adversos relacionados con la perfusión

Los efectos adversos relacionados con la perfusión, incluidas las reacciones de hipersensibilidad (alérgicas), se pueden producir durante o poco después de recibir la perfusión (goteo) de BEQVEZ. Su médico lo controlará durante y al menos 3 horas después de que le administren la perfusión.

Los síntomas de los efectos adversos relacionados con la perfusión pueden incluir hipotensión arterial, fiebre, palpitaciones, náuseas, vómitos, escalofríos o dolor de cabeza. Informe a su médico **inmediatamente** si experimenta estos u otros síntomas durante o poco después de la perfusión del tratamiento.

Según sus síntomas, la perfusión puede ralentizarse o interrumpirse. Si se interrumpe la perfusión, se puede reiniciar a un ritmo más lento cuando se resuelva la reacción a la perfusión. Su médico también puede considerar si le deben administrar medicamentos para ayudar a controlar la reacción a la perfusión.

Análisis de sangre periódicos

Después del tratamiento con BEQVEZ, su médico seguirá comprobando el estado de su salud. Es importante que analice la programación de estos análisis de sangre con su médico, para que pueda realizarlos según sea necesario. Durante el primer año, su médico repetirá las pruebas de enzimas del hígado y de factor IX una o dos veces por semana durante las primeras 12 semanas, semanalmente desde las semanas 13 a 18 y en las semanas 24, 32, 42 y 52. Luego, a partir del año 2 hasta el final del año 3, las pruebas se realizarán trimestralmente, pasando a dos veces al año desde el año 4 hasta el final del año 6, y anualmente después del año 6.

Enzimas del hígado

BEQVEZ desencadenará una respuesta dentro de su sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo). Esto podría dar lugar a un aumento del nivel de ciertas enzimas del hígado en la sangre, llamadas transaminasas. Su médico controlará periódicamente sus niveles de enzimas del hígado para asegurarse de que el medicamento esté funcionando correctamente:

- Si experimenta un aumento de las enzimas del hígado, es posible que le realicen análisis de sangre más frecuentes para comprobar los niveles de enzimas del hígado, hasta que vuelvan a la normalidad.
- Si es necesario, su médico también puede realizar pruebas adicionales para descartar otras causas de un aumento de las enzimas hepáticas, en consulta con un especialista en enfermedades hepáticas.
- Medicamento adicional: Es posible que necesite tomar otro medicamento (corticosteroides) durante 2 meses o más después de comenzar el tratamiento para tratar los aumentos de transaminasas o una reducción en la actividad del factor IX observados en las pruebas analíticas. Su médico puede ajustar la dosis de este medicamento según los resultados de sus análisis de sangre y su respuesta.

Niveles de factor IX

Su médico comprobará periódicamente sus niveles de factor IX para ver si el tratamiento con BEQVEZ ha funcionado. Si experimenta un aumento en las enzimas del hígado o necesita tomar otro medicamento (p. ej., corticosteroides), se le realizarán análisis de sangre más frecuentes para comprobar sus niveles de factor IX, hasta que sus enzimas hepáticas vuelvan a la normalidad o deje de tomar el otro medicamento.

Anticuerpos neutralizantes contra las proteínas del factor IX (inhibidores del factor IX)

Después de que le administren BEQVEZ, existe el riesgo de que su organismo desarrolle anticuerpos neutralizantes contra el factor IX, lo que puede impedir que el factor IX funcione correctamente. Su médico puede comprobar su sangre para detectar estos anticuerpos si no se pueden controlar los episodios hemorrágicos.

Riesgo de neoplasias malignas potencialmente asociado con BEQVEZ

El tratamiento con BEQVEZ introducirá ADN nuevo en las células de su hígado. Aunque no hay indicios en los estudios clínicos con BEQVEZ, este ADN en teoría puede integrarse en el ADN de las células del hígado o en el ADN de otras células del cuerpo. Esto podría contribuir al riesgo de cáncer, como el cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular). Por lo tanto, debería analizarlo con su médico.

Después del tratamiento con BEQVEZ, se prevé que usted se incluya en un estudio de seguimiento para ayudar a estudiar el efecto a largo plazo del tratamiento durante 15 años, cómo de bien sigue funcionando y cualquier efecto adverso que pueda estar relacionado con el tratamiento. En caso de cáncer, su médico puede tomar una muestra de su cáncer (biopsia) para comprobar si BEQVEZ se ha insertado en el ADN de la célula.

Si es un paciente con factores de riesgo preexistentes de carcinoma hepatocelular (p. ej., tiene fibrosis hepática o hepatitis B, hepatitis C o hígado graso [esteatosis hepática no alcohólica]), su médico controlará periódicamente (p. ej., cada año) el estado de su hígado a largo plazo durante al menos 5 años después de que le administren BEQVEZ y realizará las siguientes pruebas:

- ecografía hepática anual y

- análisis de sangre anual para detectar aumentos de alfafetoproteína.

Riesgo de coágulos sanguíneos anormales

El factor IX es la proteína necesaria para formar coágulos estables en la sangre. Después del tratamiento con BEQVEZ, su nivel de proteína del factor IX debería aumentar. En algunos pacientes, puede aumentar a niveles superiores al rango normal durante un periodo de tiempo.

Unos niveles inusualmente elevados de factor IX pueden hacer que la sangre coagule de manera anormal, lo que aumenta el riesgo de coágulos sanguíneos como, por ejemplo, en el pulmón (tromboembolismo pulmonar) o en un vaso sanguíneo de la pierna (trombosis venosa o arterial). Puede correr el riesgo de sufrir una coagulación sanguínea anormal si tiene problemas preexistentes en el corazón y los vasos sanguíneos (p. ej., antecedentes de una enfermedad cardíaca [enfermedad cardiovascular], arterias gruesas y rígidas [arterioesclerosis], presión arterial alta [hipertensión] o si es usted diabético o mayor de 50 años).

Consulte a su médico inmediatamente si nota signos de coagulación anormal, como dolor repentino en el pecho, dificultad para respirar, aparición repentina de debilidad muscular, pérdida de sensación o equilibrio, disminución del estado de alerta, dificultad para hablar o hinchazón de una o ambas piernas.

Pacientes inmunodeprimidos o pacientes con VIH u otra infección

Si está inmunodeprimido (cuando su sistema inmunitario está debilitado, lo que da lugar a una capacidad reducida para combatir infecciones), está recibiendo o se someterá a un tratamiento que inhibe su sistema inmunitario, o padece VIH u otra infección nueva o reciente, su médico decidirá si puede recibir BEQVEZ. El uso de BEQVEZ está contraindicado en pacientes con infecciones activas que sean agudas (de corta duración) o crónicas (de larga duración) que no se puedan controlar con medicamentos (ver sección 2 No debe recibir BEQVEZ).

Uso de otros tratamientos para la hemofilia

Después de usar BEQVEZ, consulte a su médico sobre si debe suspender sus otros tratamientos para la hemofilia y cuándo debe hacerlo y desarrolle un plan de tratamiento sobre qué hacer en caso de intervención quirúrgica, traumatismo, hemorragias o cualquier procedimiento que pueda aumentar potencialmente el riesgo de hemorragia. Es muy importante continuar con su control y visitas al médico para evaluar si necesita otros tratamientos para controlar la hemofilia. Consulte inmediatamente a su médico en caso de episodios hemorrágicos recurrentes o incontrolables.

Recibir terapia génica nuevamente en el futuro

Después de recibir BEQVEZ, su sistema inmunitario producirá anticuerpos contra las proteínas que se encuentran en la cubierta del virus adenoasociado (AAV) en BEQVEZ. Aún no se sabe si se puede repetir el tratamiento con BEQVEZ y en qué condiciones. Si su organismo se expone al medicamento por segunda vez, se desconoce si estos anticuerpos reconocerán el virus e impedirán que el medicamento funcione. Tampoco se sabe todavía si y en qué condiciones puede ser posible el uso posterior de otra terapia génica con AAV.

Evitar donaciones de sangre y donaciones para trasplantes

El principio activo de BEQVEZ puede excretarse temporalmente a través de la sangre, el semen o los desechos corporales, un proceso llamado excreción (ver también la sección 2 Uso de anticonceptivos).

Para garantizar que las personas sin hemofilia B no estén expuestas al ADN de BEQVEZ, no debe donar sangre, semen ni órganos, tejidos y células para trasplantes después de haber sido tratado con BEQVEZ.

Niños y adolescentes

BEQVEZ no se debe utilizar en niños o adolescentes menores de 18 años porque aún no se ha estudiado en esta población.

Otros medicamentos y BEQVEZ

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento o suplemento a base de hierbas, ya que podrían afectar al funcionamiento adecuado de este medicamento.

Algunos medicamentos, los suplementos a base de hierbas o el alcohol afectan al hígado, lo que puede afectar a la respuesta a este medicamento y pueden aumentar el riesgo de daño hepático. Informe a su médico de los nuevos medicamentos que empiece a tomar después del tratamiento, ya que podrían afectar al hígado.

Es posible que, después del tratamiento con BEQVEZ, necesite tratamiento con corticosteroides (ver sección 2, Advertencias y precauciones). Como los corticosteroides pueden afectar al sistema inmunitario del cuerpo, es posible que las vacunas no funcionen correctamente. Es importante que haya recibido sus vacunas antes de que le administren BEQVEZ. Su médico puede ajustar el calendario de las vacunas y puede recomendarle que no reciba ciertas vacunas mientras esté en tratamiento con corticosteroides. El tratamiento con corticosteroides también se puede ver afectado por otros medicamentos. Consulte a su médico si tiene alguna pregunta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir BEQVEZ.

- BEQVEZ no se recomienda en mujeres que puedan quedarse embarazadas o que estén embarazadas. Se desconoce si BEQVEZ se puede utilizar de forma segura en estos pacientes, ya que se desconocen los efectos sobre el embarazo y el feto.
- BEQVEZ no se recomienda durante el embarazo. Se desconoce si este medicamento puede dañar al feto cuando se le administra durante el embarazo.
- BEQVEZ no se debe utilizar durante la lactancia. Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

Uso de anticonceptivos

Los pacientes varones deben asegurarse de utilizar un método anticonceptivo de barrera durante 6 meses después de recibir el tratamiento con BEQVEZ y sus parejas deben evitar el contacto con el semen durante este periodo. Tampoco deben donar esperma después de recibir el tratamiento.

Esto es para evitar el riesgo teórico de que el gen del factor IX del tratamiento BEQVEZ de un padre se transmita a su hijo o a la pareja sexual del paciente con consecuencias desconocidas. Hable con su médico sobre qué métodos anticonceptivos son adecuados.

Conducción y uso de máquinas

Las personas que recibieron BEQVEZ han experimentado efectos adversos, como dolores de cabeza temporales y mareos que pueden afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si usted está experimentando tales efectos adversos, debe tener precaución hasta estar seguro de que no afectan negativamente a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Consulte a su médico si tiene alguna pregunta.

BEQVEZ contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se administra BEQVEZ

El tratamiento se le administrará en un hospital o centro de tratamiento de hemofilia por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación sanguínea.

El médico calculará la cantidad de tratamiento que recibirá en función de su peso (5×10^{11} gv/kg). El tratamiento con BEQVEZ consiste en una única perfusión (goteo) en una vena. La perfusión se administrará durante 1 hora. Si experimenta síntomas de reacción a la perfusión, la perfusión puede ralentizarse (ver sección 2 Advertencias y precauciones).

Medicamentos complementarios que puede necesitar

Su médico puede recetarle otro medicamento (corticosteroides) para tratar la respuesta inmunitaria del cuerpo contra el virus. Tome este medicamento según las indicaciones del médico. También pueden administrarle algún tratamiento con factor IX antes de la perfusión.

Interrupción del tratamiento con factor IX exógeno

Pueden pasar varias semanas antes de que se alcance un mejor control de las hemorragias después de la perfusión de BEQVEZ.

Su médico controlará periódicamente su sangre para detectar los niveles de actividad del factor IX, es decir, una o dos veces por semana durante las primeras 12 semanas y a intervalos regulares a partir de entonces, y decidirá si debe recibir, reducir o suspender su tratamiento con factor IX exógeno y cuándo (ver sección 2 Advertencias y precauciones).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de BEQVEZ, pregunte a su médico.

Si recibe más BEQVEZ del que debe

Es poco probable que reciba demasiada cantidad de este medicamento porque la dosis se administra en el hospital. Sin embargo, si recibe demasiado BEQVEZ, su médico puede recetarle más análisis de sangre y tratarlo según sea necesario.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Aumento de los niveles de transaminasas (enzimas del hígado) observados en los análisis de sangre

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Dolor de cabeza
- Dolor de vientre (abdominal)
- Mareo
- Malestar (náuseas)
- Fiebre (pirexia)
- Debilidad (astenia)
- Aumento de los niveles de creatinina (un producto de degradación del músculo) observado en los análisis de sangre
- Aumento de los niveles de lactato deshidrogenasa (un marcador de daño tisular) observado en los análisis de sangre

Consulte a su médico o enfermero si presenta cualquier otro efecto adverso.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de

efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de BEQVEZ

La siguiente información es para los profesionales sanitarios que prepararán y administrarán el medicamento.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

BEQVEZ se debe conservar en posición vertical y en su embalaje original para protegerlo de la luz.

Conservar entre -90°C y -60°C y transportar entre -100°C y -60°C . Los envases retirados del congelador (de -90°C a -60°C) se pueden mantener a temperatura ambiente (hasta 30°C) durante un máximo de 5 minutos cuando se transfieren entre entornos de temperatura ultrabaja.

Después de descongelar, no volver a congelar.

Los viales congelados en la caja interior tardarán hasta 1 hora en descongelarse a temperatura ambiente (hasta 30°C). El tiempo total a temperatura ambiente entre la retirada de los viales del congelador y el inicio de la preparación de la dosis no debe ser superior a 3 horas.

Una vez descongelado, el medicamento no se debe volver a congelar y se puede conservar refrigerado entre 2°C y 8°C en la caja interior durante 24 horas. El periodo de validez tras la dilución es de 24 horas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de BEQVEZ

- El principio activo es fidanacogén elaparovéc. Cada vial de 1 ml contiene una concentración aproximada de $0,79-1,21 \times 10^{13}$ genomas vectoriales/ml.
- Los demás componentes son dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (E339), hidrogenofosfato disódico heptahidrato (E339), cloruro de sodio, poloxámero 188 y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 BEQVEZ contiene sodio).

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.

Aspecto del producto y contenido del envase

BEQVEZ es un concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

BEQVEZ se presenta en un vial de plástico de 2 ml con un volumen extraíble de 1 ml.

Cuando se descongela, BEQVEZ es una solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a ligeramente marrón.

BEQVEZ se suministra en una caja que contiene la cantidad de viales necesarios para una dosis única para un paciente.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Bélgica

Responsable de la fabricación

Wyeth Farma S.A.

Autovía del Norte A-1 Km. 23. Desvío Algete Km. 1

28700 San Sebastián de los Reyes

Madrid

España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel: +370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

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

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Importante: Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto antes de usarlo.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

BEQVEZ debe transportarse dentro de la instalación en recipientes cerrados, a prueba de rotura y a prueba de fugas.

Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente.

BEQVEZ se debe manipular asépticamente en condiciones estériles.

Se debe usar equipo de protección personal (como guantes, gafas de seguridad, bata y mangas de laboratorio) mientras se manipula o administra BEQVEZ.

Descongelación

- Conservar en el embalaje original para evitar la exposición a la luz solar directa y a la luz ultravioleta.
- Conservar BEQVEZ en posición vertical en el embalaje original.
- Retirar la caja interior de la caja exterior.

- Descongelar los viales de BEQVEZ en posición vertical dentro de la caja interior durante 1 hora a temperatura ambiente (entre 15 °C y 30 °C).
- Los viales se pueden mover suavemente con movimientos rotatorios, pero no agitar ni invertir.
- El tiempo total a temperatura ambiente entre la retirada de los viales del congelador y el inicio de la preparación de la dosis no debe ser superior a 3 horas.
- Inspeccionar visualmente los viales para detectar partículas y cambios de color antes de su uso. Asegurar que no haya cristales de hielo visibles en la solución. No utilizar viales que contengan partículas visibles. La solución descongelada en el vial debe tener un aspecto de transparente a ligeramente opalescente y de incoloro a ligeramente marrón.
- Los viales no se deben volver a congelar.

Preparación previa a la administración

Este medicamento se prepara para perfusión intravenosa diluyendo en una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) con seroalbúmina humana (SAH) al 0,25 %.

Preparación de la solución diluyente (solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml [0,9 %] con SAH al 0,25 %)

- La SAH utilizada para la preparación de este medicamento debe estar disponible comercialmente. Se recomienda 20 % m/v o 25 % m/v de SAH.
- Calcular el volumen de SAH necesario para alcanzar una concentración final de 0,25 % m/v de SAH en un volumen de perfusión final de 200 ml.
- Calcular el volumen de medicamento necesario para el tratamiento específico del paciente.
 - Consultar la ficha de información del lote (LIS) que se adjunta para obtener información relacionada con la concentración de genomas vectoriales por vial y los pasos de cálculo del medicamento.
 - Nota: La concentración de genomas vectoriales en la LIS es la concentración real de cada vial que no se debe usar para los cálculos de preparación de la dosis.
- Calcular el volumen de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) necesario para alcanzar un volumen de perfusión final de 200 ml cuando se combina con el medicamento y SAH.
- Combinar el volumen calculado de SAH con el volumen calculado de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) en un recipiente de perfusión intravenosa adecuado.
- Mezclar suavemente la solución diluyente. No agitar. Incubar la solución diluyente en el recipiente de perfusión a temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) durante al menos 10 minutos antes de agregar BEQVEZ.

Preparación de la solución para perfusión

- Inspeccionar visualmente el producto descongelado para detectar partículas antes de su administración. No utilizar viales que contengan partículas visibles.
- Cada vial es para un único uso.

- Extraer el volumen calculado de BEQVEZ de los viales utilizando una técnica aséptica y componentes estériles.
- Combinar el volumen extraído de BEQVEZ con la solución diluyente (cloruro de sodio al 0,9 % con SAH al 0,25 %) para obtener un volumen de perfusión total de 200 ml.
- Mezclar suavemente la solución para perfusión. No agitar.
- La solución para perfusión se debe equilibrar a temperatura ambiente antes de su administración al paciente.

Administración de la solución para perfusión

- Por vía intravenosa
- No administrar en forma de bolo o inyección intravenosa.
- Se puede utilizar un filtro intravenoso en línea de 0,2 μm para la administración.
- La solución para perfusión se debe administrar al paciente durante aproximadamente 60 minutos.
- En caso de que se produzca una reacción a la perfusión durante la administración, se debe reducir o detener la velocidad de perfusión (ver sección 4.4).

Medidas que se deben tomar en caso de exposición accidental

Se debe evitar la exposición accidental a BEQVEZ. En caso de exposición de la piel, la zona afectada se debe limpiar minuciosamente con agua y jabón de acuerdo con los procedimientos locales. En caso de exposición de los ojos, se debe enjuagar abundantemente la zona afectada con agua durante al menos 15 minutos.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y los materiales desechables que puedan haber estado en contacto con BEQVEZ (p. ej., viales, todos los materiales utilizados para la inyección, incluidas las agujas y cualquier medicamento no utilizado) deben eliminarse de conformidad con las directrices locales para residuos farmacéuticos.

Todos los derrames de BEQVEZ se deben limpiar con una gasa absorbente y la zona del derrame se debe desinfectar con una solución de lejía seguida de toallitas con alcohol. Todos los materiales de limpieza se deben colocar en bolsas dobles y desecharse según las directrices locales para el manejo de residuos farmacéuticos.