

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BEQVEZ 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ genomi vettoriali/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Fidanacogene elaparovvec è un medicinale per terapia genica costituito da un capsido virale ricombinante derivato dal packaging del genoma del sierotipo virale Rh74 presente in natura (AAVRh74var) contenente il transgene del fattore umano IX della coagulazione (FIX) modificato nella variante del fattore IX ad alta attività (Padova) nota come FIX-R338L.

Fidanacogene elaparovvec è prodotto in cellule renali embrionali umane mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni mL di fidanacogene elaparovvec contiene 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ genomi vettoriali (vg).

Ogni flaconcino contiene un volume estraibile di 1 mL.

Le informazioni quantitative riguardanti la concentrazione effettiva e il calcolo della dose al paziente sono fornite nel foglio informativo del lotto (LIS) che accompagna il medicinale per il trattamento.

Il numero totale di flaconcini in ciascuna confezione corrisponde al dosaggio richiesto per il singolo paziente, in funzione del peso corporeo del paziente e della concentrazione effettiva (vedere paragrafi 4.2 e 6.5).

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 4,55 mg di sodio per flaconcino.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a marroncina con un pH di 6,8-7,8 e un'osmolarità di circa 348 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BEQVEZ è indicato per il trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza un'anamnesi di inibitori del fattore IX e senza anticorpi rilevabili contro la variante AAV sierotipo Rh74.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato da un medico esperto nel trattamento dell'emofilia. Si raccomanda che questo medicinale venga somministrato in un contesto clinico in cui siano disponibili personale e attrezzature per trattare possibili reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Prima dell'infusione di fidanacogene elaparovect deve essere somministrata una dose profilattica di terapia di sostituzione del fattore IX (vedere paragrafo 4.4).

Selezione dei pazienti

L'eleggibilità al trattamento deve essere confermata entro 8 settimane prima dell'infusione dai seguenti risultati dei test:

- un risultato negativo per anticorpi preesistenti anti-AAVRh74var ottenuto tramite dispositivo medico-diagnostico in vitro (IDV) con marchio CE con la corrispondente destinazione d'uso. Qualora l'IDV con marchio CE non fosse disponibile, deve essere utilizzato un test alternativo validato.
- assenza di malattia epatica clinicamente significativa (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4)
- risultato negativo per la presenza di inibitori del fattore IX in base ad anamnesi e test < 0,6 unità Bethesda (BU)
- assenza di infezioni attive, sia acute (come infezioni respiratorie acute o epatite acuta) sia croniche non controllate (come epatite B cronica attiva, epatite C o infezione da virus dell'immunodeficienza umana [HIV]) (vedere paragrafo 4.3).

Posologia

La dose raccomandata di BEQVEZ è una dose singola di 5×10^{11} genomi vettoriali per kg (vg/kg) di peso corporeo.

Per determinare la dose per il paziente, sono necessari i seguenti calcoli:

Calcolo del peso da considerare per la definizione della dose per il paziente

La dose di BEQVEZ si basa sull'indice di massa corporea (IMC) del paziente in kg/m².

Tabella 1. Aggiustamento del peso da considerare per la definizione della dose per il paziente in base all'IMC

IMC del paziente	Aggiustamento del peso della dose per il paziente (kg)
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Peso della dose = Peso corporeo effettivo
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Determinare utilizzando il seguente calcolo: Peso della dose (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{Altezza (m)}]^2$

Nota:

- Il calcolo intermedio dell'altezza (m²) NON deve essere arrotondato.
- Il peso della dose deve essere arrotondato alla prima cifra decimale.

Calcolo del volume della dose per il paziente in millilitri (mL)

Peso da considerare per la definizione della dose per il paziente in chilogrammi (kg) $\times$ dose target per chilogrammo (5×10^{11} vg/kg) = dose in vg da somministrare

Dose in vg da somministrare $\div$ Concentrazione effettiva (vg/mL)* = Volume della dose per il paziente in mL

*Consultare il foglio informativo del lotto allegato per informazioni relative alla concentrazione effettiva di vg per flaconcino.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di fidanacogene elaparvovec nei pazienti con compromissione epatica severa non sono state studiate. Fidanacogene elaparvovec è controindicato nei pazienti con fibrosi epatica in stadio avanzato o cirrosi epatica in stadio avanzato (vedere paragrafo 4.3) e non è raccomandato per l'uso in pazienti con altre patologie epatobiliari clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti HCV positivi/HBV positivi/HIV positivi

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti positivi al virus dell'epatite C (HCV), positivi al virus dell'epatite B (HBV) e/o positivi al virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Sono disponibili dati limitati in pazienti con infezioni da HIV controllate e con una storia medica pregressa di infezioni attive da HCV e HBV (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale. La sicurezza e l'efficacia di BEQVEZ non sono state studiate in pazienti con compromissione renale clinicamente rilevante (creatinina > 2.0 mg/dL).

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di fidanacogene elaparvovec nei pazienti di età ≥ 63 anni non sono state stabilite. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di fidanacogene elaparvovec nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso dopo diluizione.

BEQVEZ viene somministrato mediante infusione endovenosa singola in circa 60 minuti in un volume di infusione appropriato (vedere paragrafo 6.6).

Non infondere tramite iniezione endovenosa o bolo. In caso di reazione all'infusione durante la somministrazione, la velocità di infusione deve essere rallentata o interrotta per assicurare la tollerabilità da parte del paziente. Se l'infusione viene interrotta, può essere riavviata, una volta risolta la reazione all'infusione, a una velocità inferiore (vedere paragrafo 4.4).

Prima della somministrazione, è necessario verificare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni univoche del paziente (ovvero, il numero di lotto) riportate sui flaconcini, sulle confezioni interne, sulle confezioni esterne e sulla documentazione allegata. Anche il numero totale di flaconcini da somministrare deve essere confermato con le informazioni specifiche del paziente riportate sul foglio informativo del lotto.

Per istruzioni dettagliate sulla preparazione, sulla somministrazione, sulle misure da adottare in caso di esposizione accidentale e sullo smaltimento del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni attive, sia acute sia croniche non controllate (vedere paragrafo 4.4).

Fibrosi epatica in stadio avanzato o cirrosi epatica in stadio avanzato (vedere paragrafo 4.4).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Immunità preesistente contro AAVRh74var

La formazione di anticorpi anti-AAVRh74var può avvenire dopo l'esposizione a un virus molto simile al virus modificato. Prima della somministrazione, l'assenza di anticorpi anti-AAVRh74var deve essere dimostrata utilizzando un test opportunamente validato (vedere paragrafi 4.1 e 4.2). Si raccomanda che la somministrazione del farmaco ai pazienti avvenga il prima possibile (ad esempio, entro 8 settimane) dopo che i test anticorpali avranno confermato l'assenza di anticorpi anti-AAVRh74var.

Valutazione pre-trattamento delle condizioni epatobiliari

La valutazione epatobiliare pre-trattamento deve confermare l'assenza di malattia epatobiliare clinicamente rilevante, come definita da uno qualsiasi dei seguenti parametri:

- livelli di alanina transaminasi (ALT), aspartato transaminasi (AST) o fosfatasi alcalina (ALP) $> 2 \times$ limite superiore della norma (ULN), tenendo presente che potrebbero essere necessarie almeno 2 letture per interpretare la variabilità nel tempo (al massimo entro 4 settimane)
- bilirubina $> 1,5 \times$ ULN (al massimo entro 4 settimane)
- coagulopatia correlata al fegato in corso, ipoalbuminemia, ittero persistente, cirrosi, epatite virale attiva
- anamnesi positiva per ipertensione portale, splenomegalia o encefalopatia epatica
- esito negativo alla valutazione della fibrosi (al massimo 3 mesi prima dell'infusione)

In caso di anomalie radiologiche del fegato e/o aumenti sostenuti degli enzimi epatici, si raccomanda di prendere in considerazione un consulto con un epatologo per valutare l'idoneità alla somministrazione di BEQVEZ.

Pazienti con infezioni attive, sia acute sia croniche non controllate

Non è stata accumulata esperienza clinica con la somministrazione di fidanacogene elaparvovec in pazienti con infezioni acute (come infezioni respiratorie acute o epatiti acute) o infezioni croniche non controllate (come epatite B cronica attiva). È possibile che tali infezioni acute o non controllate possano influenzare la risposta a fidanacogene elaparvovec e ridurre l'efficacia e/o favorire reazioni avverse. Nei pazienti affetti da tali infezioni, il trattamento con fidanacogene elaparvovec è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Se vi sono segni o sintomi di infezioni croniche attive acute o non controllate, il trattamento con fidanacogene elaparvovec deve essere posticipato fino alla risoluzione o al controllo dell'infezione.

Sono disponibili dati clinici limitati in pazienti con infezione da HIV controllata trattati con fidanacogene elaparvovec.

Reazioni correlate all'infusione

Sono possibili reazioni all'infusione, comprese reazioni da ipersensibilità e anafilassi, durante o subito dopo l'infusione di fidanacogene elaparovvec. I pazienti devono essere attentamente monitorati per eventuali reazioni all'infusione durante tutto il periodo di infusione e almeno per 3 ore dopo la fine dell'infusione. La velocità di infusione raccomandata deve essere strettamente rispettata per garantire la tollerabilità da parte del paziente. In caso di sospetta reazione all'infusione, è necessario rallentare o interrompere immediatamente l'infusione (vedere paragrafo 4.2). Sulla base del giudizio clinico, la gestione delle reazioni all'infusione deve essere effettuata secondo le linee guida per la gestione delle reazioni allergiche, inclusa la sospensione e/o la somministrazione di un trattamento appropriato.

Per ridurre al minimo il rischio di reazioni acute da ipersensibilità, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi clinici di reazioni all'infusione e reazioni da ipersensibilità acute o ritardate. I pazienti devono essere informati di quali sono i primi sintomi e segni di reazioni da ipersensibilità e avvisati della necessità di contattare il proprio medico e/o richiedere cure di emergenza immediate qualora manifestassero una reazione correlata all'infusione.

Sospensione di concentrati di fattore IX

Dopo l'infusione di fidanacogene elaparovvec, i pazienti devono interrompere la profilassi una volta che i livelli di attività del FIX:C endogeno sono considerati sufficienti a prevenire il sanguinamento spontaneo.

Monitoraggio dell'attività del fattore IX e della funzionalità epatica

Dopo la somministrazione di fidanacogene elaparovvec, i pazienti possono sviluppare un aumento transitorio e asintomatico delle transaminasi (vedere paragrafo 4.8). Sebbene non sia stata ancora stabilita l'esatta eziologia di tali aumenti, si ritiene che gli aumenti immuno-mediati nei risultati dei saggi di funzionalità epatica siano il risultato di una risposta innescata dal capsido dell'AAV con successive lisi e infiammazione degli epatociti.

I livelli di ALT/AST e di attività del fattore IX devono essere monitorati dopo la somministrazione di fidanacogene elaparovvec (vedere Tabella 2). Si raccomanda il monitoraggio della creatina fosfochinasi (CPK) per valutare le possibili cause alternative per l'incremento di ALT (incluse medicazioni o agenti potenzialmente epatotossici, il consumo di alcol o l'esercizio fisico intenso). Il trattamento con corticosteroidi deve essere istituito in risposta ad aumenti delle aminotransferasi per controllare le reazioni epatiche e prevenire o mitigare una potenziale riduzione dell'espressione del transgene (vedere Tabella 3 e Tabella 4).

Durante i primi sei mesi dopo la somministrazione di BEQVEZ, lo scopo del monitoraggio epatico e del fattore IX è quello di rilevare aumenti delle transaminasi che potrebbero essere suggestivi di o accompagnati da una diminuzione dell'attività del fattore IX e potrebbero indicare la necessità di iniziare un trattamento con corticosteroidi. Dopo i primi 6 mesi successivi alla somministrazione di BEQVEZ, il monitoraggio epatico e del fattore IX ha lo scopo di valutare la salute del fegato e il rischio di sanguinamento.

Tabella 2. Monitoraggio raccomandato della funzionalità epatica (ALT e AST)* e dell'attività del fattore IX*

Tempistiche	Frequenza di monitoraggio ^a
Settimana 1-12	Una o due volte alla settimana
Settimana 13-18	Settimanale
Settimana 19-52 (fine dell'anno 1)	Alle settimane 24, 32, 42 e 52
Dall'anno 2 alla fine dell'anno 3 ^b	Trimestrale
Dall'anno 4 alla fine dell'anno 6	Semestrale
Dopo l'anno 6	Annuale

* Si raccomanda, ove possibile, di utilizzare lo stesso laboratorio per il monitoraggio nel tempo, in particolare durante il periodo in cui si dovrà decidere se iniziare o meno il trattamento con corticosteroidi, per ridurre al minimo l'impatto della variabilità inter-laboratorio.

^a Si raccomanda il monitoraggio settimanale e, come indicato clinicamente, durante la riduzione graduale dei corticosteroidi. Potrebbe anche essere indicato un aggiustamento della frequenza di monitoraggio, in base alla situazione del singolo paziente.

^b A partire dalla settimana 65

Variabilità dei test per l'attività del fattore IX

Per quanto riguarda il monitoraggio dell'attività del fattore IX, i risultati di uno studio sul campo indicano una variabilità inter-laboratorio tra i diversi reagenti a una fase (one stage) utilizzati nello studio, con una maggiore variabilità a livelli inferiori (0,025 UI/mL). Questi risultati supportano dati precedenti che dimostravano differenze nell'attività del fattore IX derivato dal transgene variante FIX-R338L in diversi test a una fase e test cromogenici, con un'attività del fattore IX costantemente più elevata osservata per i test a una fase a base di silice.

Si raccomanda, ove possibile, di utilizzare lo stesso laboratorio per il monitoraggio dell'attività del fattore IX (test cromogenici o a una fase) nel tempo, in particolare nel periodo in cui si dovrà decidere se iniziare o meno il trattamento con corticosteroidi, per ridurre al minimo l'impatto della variabilità interlaboratorio.

Sulla base di uno studio *in vitro*, la proteina variante derivata dal transgene FIXR338L presente nei campioni di plasma dei soggetti che avevano assunto fidanacogene elaparovvec, non ha interferito con il rilevamento dell'attività di FIX dovuta a prodotti FIX derivati dal plasma, ricombinanti o ricombinanti con emivita estesa che sono stati aggiunti ai campioni di plasma e valutati con due test a una fase (OSI) (Actin FSL e SynthASil) e un test cromogenico utilizzando Rox FIX. Nello studio non sono stati valutati i prodotti FIX ricombinanti glicol-pegilati. Si suggerisce di non utilizzare test del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) a base di silice per la misurazione di FIX:C in presenza di prodotti FIX (ricombinanti); quando si utilizzano prodotti FIX (ricombinanti), si deve fare riferimento alle rispettive informazioni sul prodotto per le linee guida sul monitoraggio.

Inizio del trattamento con corticosteroidi e loro utilizzo

Il trattamento con corticosteroidi deve essere iniziato se si osservano aumenti delle aminotransferasi o una diminuzione dell'attività del fattore IX, al fine di mantenere l'espressione del transgene da parte degli epatociti trasdotti (vedere Tabella 3 e Tabella 4). Esistono informazioni limitate riguardo al beneficio di iniziare un nuovo ciclo di corticosteroidi dopo i primi 6 mesi di somministrazione di BEQVEZ.

La Tabella 3 riporta lo schema posologico a scalare raccomandato per il trattamento con corticosteroidi orali (ovvero, prednisone/prednisolone), che rappresenterà la prima terapia da prendere in considerazione per la soppressione delle alterazioni biochimiche di origine epatica. Si raccomanda di fare riferimento alle informazioni sul medicinale dello specifico corticosteroide per i rischi e le precauzioni necessarie. In assenza di un'eziologia alternativa, il trattamento con corticosteroidi per l'epatite indotta dal vettore sarebbe altamente raccomandato se viene soddisfatto uno qualsiasi dei seguenti criteri:

Aumento delle transaminasi (ALT e AST)

- Aumento del valore delle transaminasi 2 x ULN o singolo aumento $\geq 1,5$ volte rispetto all'ultimo valore ottenuto prima dell'infusione (vedere paragrafo 4.2)
- Aumenti consecutivi

Diminuzione dell'attività del fattore IX

- Una singola diminuzione significativa che potrebbe innescare il rischio di sanguinamento, non associata a una recente infusione di un prodotto a base di fattore IX esterno o di un inibitore del fattore IX
- Diminuzioni consecutive se si verificano durante i primi 120 giorni post-infusione

Tabella 3. Regime terapeutico raccomandato per i corticosteroidi orali

Schema (regime di trattamento con corticosteroidi orali)	Prednisolone/prednisone (mg/die)
Settimana 1	Ca. 60-100 a seconda del peso corporeo
Settimana 2	60*
Settimana 3	40
Settimana 4	30
Settimana 5	30
Dose di mantenimento fino al ritorno al livello basale dei valori di ALT/AST	20
Ridurre gradualmente la dose dopo aver raggiunto il livello basale	Ridurre di 5 mg/die fino a raggiungere 10 mg/die, quindi ridurre di 2,5 mg/settimana fino a 5 mg/die.

* La successiva riduzione graduale della dose di prednisolone/prednisone non deve essere iniziata fino a quando i livelli di ALT e/o AST non risultano diminuiti in almeno 2 prelievi di laboratorio consecutivi o non sono tornati approssimativamente ai livelli basali (pre-somministrazione) e un eventuale calo dell'attività del fattore IX non si è stabilizzato.

Se non vi è evidenza di risoluzione dell'aumento delle transaminasi o di diminuzione dell'attività del fattore IX dopo la prima settimana di trattamento con corticosteroidi orali, prendere in considerazione l'uso di una combinazione di metilprednisolone per via endovenosa e corticosteroidi orali e, se necessario, consultare un epatologo (vedere Tabella 4).

Tabella 4. Regime terapeutico raccomandato per la combinazione di corticosteroidi per via endovenosa e orale

Schema (regime di trattamento con corticosteroidi)	Prednisolone/prednisone per via orale (mg/die)	Metilprednisolone per via endovenosa (mg/die)
Giorni 1*-3	Non applicabile (n.a.)	1 000
Giorni 4-7	20	n.a.
Settimana 2	60	n.a.
Settimana 3	60	n.a.
Settimana 4	40	n.a.
Settimana 5	30	n.a.
Settimana 6	30	n.a.
Settimana 7	20	n.a.
Settimana 8	10	n.a.
Settimana 9	5	n.a.

* Giorno 1 dell'incremento del trattamento

Monitoraggio dello sviluppo degli inibitori del fattore IX

Non sono disponibili dati clinici in pazienti con inibitori rilevabili del fattore IX trattati con fidanacogene elaparovect. L'uso di BEQVEZ non è indicato nei pazienti con un'anamnesi di inibitori del fattore IX (vedere paragrafo 4.1).

I pazienti devono essere monitorati attraverso appropriata osservazione clinica e analisi di laboratorio per lo sviluppo di inibitori del fattore IX dopo la somministrazione di BEQVEZ. Se il sanguinamento non è controllato o se i livelli di attività del fattore IX nel plasma diminuiscono deve essere eseguito un saggio che rilevi gli inibitori del fattore IX.

Rischio di tumori maligni in relazione all'integrazione dei vettori nel DNA delle cellule del corpo

Poiché esiste un rischio teorico di trasformazione maligna che porta al cancro derivante dall'integrazione mediata da AAV nel DNA delle cellule ospite, è necessario prendere in considerazione un regolare monitoraggio di follow-up a lungo termine (vedere Monitoraggio a lungo termine).

Si raccomanda che i pazienti con fattori di rischio preesistenti per il carcinoma epatocellulare (come fibrosi epatica, malattia da epatite C o B, steatosi epatica non alcolica) siano sottoposti a regolari screening ecografici del fegato e siano regolarmente monitorati per l'aumento dell'alfafetoproteina (AFP) su base annuale per almeno 5 anni dopo la somministrazione di BEQVEZ (vedere paragrafo 4.3).

Nel caso in cui si manifesti un tumore maligno, l'operatore sanitario curante deve contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ottenere istruzioni sulla raccolta di campioni del paziente per l'analisi della potenziale integrazione del vettore e del sito di integrazione.

Misure relative all'eliminazione di DNA transgenico

I pazienti di sesso maschile devono essere informati della necessità di misure contraccettive per loro o per le loro partner in età fertile. BEQVEZ non è raccomandato nelle donne in età fertile (vedere paragrafo 4.6).

BEQVEZ può essere trasmesso a persone diverse dal paziente che riceve il trattamento attraverso le escrezioni e le secrezioni del paziente (vedere paragrafo 5.2). La dispersione temporanea dei vettori delle terapie geniche basate su AAV somministrate per via endovenosa avviene principalmente attraverso l'urina, e in una certa misura, attraverso la saliva e il muco.

Per ridurre al minimo il rischio di trasmissione ad altre persone, i pazienti devono essere istruiti sulla corretta igiene delle mani quando entrano in contatto diretto con le secrezioni o le escrezioni del paziente.

Queste precauzioni devono essere seguite per 6 mesi dopo l'infusione di BEQVEZ, soprattutto in caso di gravidanza o immunodeficienza dei contatti stretti.

Rischio di eventi tromboembolici

Nei pazienti affetti da emofilia B con fattori di rischio preesistenti per eventi tromboembolici, quali anamnesi di malattie cardiovascolari o cardiometaboliche, arteriosclerosi, ipertensione, diabete, età avanzata, il rischio potenziale di trombosi può essere maggiore dopo il trattamento.

I pazienti devono essere valutati prima e dopo la somministrazione di fidanacogene elaparvovec per fattori di rischio per la trombosi e fattori di rischio cardiovascolare generali. In accordo ai livelli di attività del fattore IX raggiunti, i pazienti devono essere consigliati in base alla loro condizione individuale. I pazienti devono rivolgersi immediatamente al medico se osservano segni o sintomi che potrebbero indicare un evento trombotico.

Pazienti immunocompromessi

Nessun paziente immunocompromesso, compresi i pazienti sottoposti a trattamento immunosoppressivo entro 30 giorni prima dell'infusione di fidanacogene elaparvovec, è stato

arruolato negli studi clinici con fidanacogene elaparvovec.

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale in questi pazienti non sono state stabilite. L'uso nei pazienti immunocompromessi si basa sulla valutazione dell'operatore sanitario, che deve tenere conto dello stato di salute generale del paziente e del potenziale utilizzo di corticosteroidi dopo il trattamento con fidanacogene elaparvovec.

Uso di concentrati di fattore IX o di agenti emostatici dopo il trattamento con fidanacogene elaparvovec

Dopo la somministrazione di fidanacogene elaparvovec:

- I concentrati di fattore IX/gli agenti emostatici possono essere utilizzati nella gestione del contesto perioperatorio e in caso di procedure invasive, interventi chirurgici, traumi o sanguinamenti, in conformità alle attuali linee guida terapeutiche per la gestione dell'emofilia e in base agli attuali livelli di attività del fattore IX del paziente.
- Se i livelli di attività del fattore IX del paziente sono costantemente ≤ 2 UI/dL e il paziente ha manifestato episodi di sanguinamento spontaneo ricorrenti, i medici devono prendere in considerazione l'uso di concentrati di fattore IX per ridurre al minimo tali episodi, in linea con le attuali linee guida terapeutiche per la gestione dell'emofilia. Le articolazioni interessate devono essere trattate in conformità alle linee guida di trattamento pertinenti.

Quando si monitora l'attività emostatica di un paziente, fare riferimento al paragrafo 4.4 per le analisi di laboratorio successive all'infusione di BEQVEZ.

Trattamento ripetuto e impatto su altre terapie mediate da AAV

Non è ancora noto se o in quali condizioni la terapia con fidanacogene elaparvovec possa essere ripetuta e in che misura gli anticorpi endogeni cross-reattivi sviluppati potrebbero interagire con i capsidi dei vettori AAV utilizzati da altre terapie geniche, influenzando potenzialmente l'efficacia del trattamento.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con questo medicinale non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per un trapianto. Queste informazioni sono fornite nella Scheda del paziente che deve essere consegnata al paziente dopo il trattamento.

Monitoraggio a lungo termine

Si prevede che i soggetti saranno arruolati in un registro per seguire i pazienti affetti da emofilia per 15 anni dopo l'infusione, al fine di comprendere meglio la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di questa terapia genica.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, è cioè essenzialmente 'senza sodio'.

BEQVEZ sarà diluito con soluzioni contenenti sodio (vedere paragrafo 6.6), fattore da tenere in considerazione relativamente al contenuto totale di sodio di tutte le fonti che saranno somministrate al paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Medicinali o sostanze epatotossici

L'esperienza con l'uso di fidanacogene elaparvovec in pazienti che ricevono medicinali epatotossici o che utilizzano sostanze epatotossiche è limitata. È necessario prestare attenzione quando si somministrano sostanze medicinali potenzialmente epatotossiche, integratori erboristici e alcol a pazienti trattati con fidanacogene elaparvovec, poiché l'efficacia di fidanacogene elaparvovec può essere ridotta e il rischio di reazioni epatiche gravi può aumentare in seguito alla somministrazione di fidanacogene elaparvovec.

Prima della somministrazione di fidanacogene elaparvovec, è necessario esaminare i medicinali concomitanti assunti dal paziente per determinare se debbano essere modificati per evitare possibili interazioni previste.

Dopo la somministrazione di fidanacogene elaparvovec, i medicinali concomitanti assunti dai pazienti devono essere monitorati, in particolare durante il primo anno, e deve essere valutata la necessità di modificare i medicinali concomitanti in base allo stato di salute e al rischio epatico dei pazienti. Quando si inizia un nuovo farmaco, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di ALT e di attività del fattore IX (ad esempio, da settimanale a ogni 2 settimane per il primo mese) per valutare i potenziali effetti su entrambi i livelli.

Interazioni con medicinali che possono ridurre o aumentare le concentrazioni plasmatiche di corticosteroidi

I medicinali che possono ridurre o aumentare la concentrazione plasmatica dei corticosteroidi (ad esempio, medicinali che inducono o inibiscono il citocromo P450 3A4) possono diminuire l'efficacia del regime di corticosteroidi o aumentarne gli effetti collaterali (vedere paragrafo 4.4).

Vaccinazioni

Prima dell'infusione di fidanacogene elaparvovec, deve essere confermato che le vaccinazioni del paziente sono aggiornate. Potrebbe essere necessario adattare il programma vaccinale del paziente per inserire una terapia immunomodulante concomitante. Durante la terapia immunomodulante, ai pazienti non devono essere somministrati vaccini vivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Non sono stati condotti studi specifici sulla fertilità animale/embriofetali per dimostrare se l'uso in donne in età fertile e durante la gravidanza possa essere dannoso per il neonato (rischio teorico di integrazione del vettore virale nelle cellule fetali attraverso trasmissione verticale). Inoltre, non sono disponibili dati per raccomandare una durata specifica delle misure contraccettive nelle donne in età fertile. Pertanto, BEQVEZ non è raccomandato nelle donne in età fertile.

Contraccezione dopo la somministrazione a pazienti di sesso maschile

Per 6 mesi dopo la somministrazione di fidanacogene elaparvovec, i pazienti trattati che potrebbero procreare e le loro partner in età fertile devono prevenire o posticipare la gravidanza utilizzando contraccettivi di barriera ed evitare il contatto con lo sperma. I pazienti di sesso maschile trattati con fidanacogene elaparvovec non devono donare il liquido seminale per ridurre al minimo il rischio potenziale di trasmissione attraverso la linea germinale paterna (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Non sono disponibili esperienze circa l'uso di questo medicinale durante la gravidanza. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale. Fidanacogene elaparvovec non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se fidanacogene elaparvovec sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. BEQVEZ non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili informazioni sugli effetti di fidanacogene elaparvovec sulla fertilità femminile o maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'infusione di fidanacogene elaparvovec potrebbe alterare lievemente la capacità di guidare e di usare macchinari. A causa di potenziali reazioni avverse, come cefalee e capogiro, che si sono manifestate subito dopo la somministrazione di fidanacogene elaparvovec, i pazienti devono essere informati di prestare cautela durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari finché non sono sicuri che questo medicinale non abbia effetti avversi su di loro (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa segnalata più frequentemente dopo la somministrazione è stata l'aumento delle transaminasi (43,3%).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di fidanacogene elaparvovec è stata valutata in 60 pazienti che hanno ricevuto la dose raccomandata (5×10^{11} genomi vettoriali/kg) in 2 studi clinici in aperto. Le reazioni avverse identificate con fidanacogene elaparvovec sono presentate nella Tabella 5.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e per frequenza. Le categorie di frequenza si basano sulle convenzioni seguenti: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5. Tabella delle reazioni avverse a fidanacogene elaparvovec

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, Capogiri	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale**, Nausea	Comune
Patologie epatobiliari	Aumento delle transaminasi	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, Astenia	Comune
Esami diagnostici	Aumento della creatininemia, Aumento della Latticodeidrogenasi ematica	Comune

* Include i termini alanina transaminasi (ALT) aumentata, aspartato transaminasi (AST) aumentata, enzima epatico aumentato, funzione epatica anormale, prova di funzionalità epatica anormale, transaminasi aumentate.

** Include dolore addominale e dolore epigastrico.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Esami di laboratorio sulla funzione epatica anormali

Quarantatre pazienti su 60 (71,7%) hanno mostrato aumenti di ALT e 44 pazienti su 60 (73,3%) hanno mostrato aumenti di AST. Trentasette dei 60 (61,7%) pazienti con aumenti di ALT hanno manifestato anche aumenti di AST. Il tempo mediano di insorgenza del primo aumento di ALT è stato di 39 giorni (intervallo: 2-2186 giorni) e il tempo mediano alla risoluzione del primo aumento di ALT è stato di 13 giorni (intervallo: 4-1373 giorni). Tutti gli episodi di aumento di ALT (52/52) di tutti i partecipanti (36/36) iniziati entro 120 giorni dall'infusione di fidanacogene elaparovvec si sono risolti. Trentuno partecipanti hanno avuto 58 episodi di aumento di ALT dopo il giorno 120 e l'83% degli episodi si era risolto al momento del cut-off dei dati. Di quelli non risolti solo 3 pazienti sono rimasti > ULN.

Trentuno pazienti su 60 (51,7%) hanno ricevuto corticosteroidi. Il tempo medio dalla somministrazione di fidanacogene elaparovvec all'inizio del trattamento con corticosteroidi è stato di 46 giorni. La durata media del trattamento con corticosteroidi è stata di 112 giorni (intervallo: 41-276 giorni). Tra coloro che hanno ricevuto corticosteroidi (n=31), nessun paziente ha manifestato aumenti di ALT o bilirubina di Grado 3 o superiore, come mostrato nella Tabella 6 di seguito.

Tabella 6. Numero (%) di pazienti con aumento di ALT o bilirubina e variazione del grado di aumento tra prima dell'inizio del trattamento con corticosteroidi e dopo l'interruzione del trattamento con corticosteroidi

	N=31* n (%)		
Aumento di ALT ≥ Grado 3 prima del trattamento con corticosteroidi[^]	0 (0%)		
Aumento di ALT ≥ Grado 3 dopo l'interruzione del trattamento con corticosteroidi^{&}	0 (0%)		
Aumento della bilirubina ≥ Grado 3 prima del trattamento con corticosteroidi[^]	0 (0%)		
Aumento della bilirubina ≥ Grado 3 dopo l'interruzione del trattamento con corticosteroidi^{&}	0 (0%)		
	Dopo l'interruzione del trattamento con corticosteroidi ^{&}		
Prima del trattamento con corticosteroidi	Normale	Grado 1	Grado 2
Aumento di ALT[^]			
Normale	16 (51,6%)	4 (12,9%)	0
Grado 1	8 (25,8%)	2 (6,5%)	0
Grado 2	1 (3,2%)	0	0
Aumento della bilirubina			
Normale	28 (90,3%)	3 (9,7%)	0
Grado 1	0	0	0

* Partecipanti che hanno ricevuto corticosteroidi.

[^] Gli ultimi risultati degli enzimi epatici ALT e bilirubina prima dell'inizio del trattamento con corticosteroidi.

[&] Risultati di picco degli enzimi epatici ALT e bilirubina dopo l'interruzione del trattamento con corticosteroidi.

Gradi CTCAE per l'aumento di ALT: Grado 1: da > ULN a 3,0 × ULN se il valore basale era normale; da 1,5 a 3,0 × valore basale se il valore basale era anormale. Grado 2: da > 3,0 a 5,0 × ULN se il valore basale era normale; da > 3,0 a 5,0 × valore basale se il valore basale era anormale. Grado 3: da > 5,0 a 20,0 × ULN se il valore basale era normale; da > 5,0 a 20,0 × valore basale se il valore basale era anormale. Grado 4: da > 20,0 × ULN se il basale era normale; > 20,0 × valore basale se il valore basale era anormale.

Gradi CTCAE per l'aumento di bilirubina: Grado 1: da > ULN a 1,5 × ULN se il valore basale era normale; da 1,0 a 1,5 × valore basale se il valore basale era anormale; Grado 2: da > 1,5 a 3,0 × ULN se il valore basale era normale; da > 1,5 a 3,0 × valore basale se il valore basale era anormale; Grado 3: da > 3,0 a 10,0 × ULN se il valore basale era normale; da > 3,0

a $10,0 \times$ valore basale se il valore basale era anormale; Grado 4: da $> 10,0 \times$ ULN se il basale era normale; $> 10,0 \times$ valore basale se il valore basale era anormale.

Immunogenicità

La somministrazione di fidanacogene elaparvovec ha il potenziale di generare immunità in termini di anticorpi neutralizzanti contro il capsido del vettore, il transgene (fattore IX di derivazione virale) e come risposta cellulare contro le cellule trasdotte che producono il fattore IX.

Nessun paziente ha sviluppato inibitori del fattore IX durante gli studi clinici con fidanacogene elaparvovec. Attualmente non sono disponibili dati riguardanti l'efficacia di fidanacogene elaparvovec quando utilizzato in pazienti con anamnesi positiva per la presenza di inibitori del fattore IX.

Un aumento sostenuto degli anticorpi neutralizzanti anti AAVRh74var è stato osservato dopo la somministrazione di fidanacogene elaparvovec in tutti i soggetti che hanno partecipato agli studi clinici e sono stati sottoposti a valutazione degli anticorpi neutralizzanti. Nello studio clinico di fase 3, il valore medio del titolo degli anticorpi neutralizzanti anti AAVRh74var alla Settimana 52 era 28 531,10 ed è rimasto generalmente elevato alla valutazione della Settimana 156.

I pazienti trattati con fidanacogene elaparvovec sono stati testati per le risposte immunitarie cellulari al pool complessivo di capsidi e al pool complessivo di fattore IX utilizzando un test IFN- γ ELISpot. Negli studi clinici di Fase 3 o di Fase 1/2, i risultati dell'ELISpot non hanno mostrato una tendenza alla presunta risposta basata sulle cellule T (in accordo all'ELISpot positivo) in funzione del tempo durante il periodo post-infusione di 1 anno.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici relativi al sovradosaggio di fidanacogene elaparvovec. Si raccomanda un'attenta osservazione clinica e il monitoraggio dei parametri di laboratorio (inclusi chimica clinica ed ematologia) per la risposta immunitaria sistemica (vedere paragrafo 4.4). In caso di sovradosaggio si consiglia un trattamento sintomatico e di supporto, come ritenuto necessario dal medico curante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fattori di coagulazione del sangue, codice ATC: non ancora assegnato

Meccanismo d'azione

Fidanacogene elaparvovec è una terapia genica progettata per introdurre una copia funzionale della variante Padova ad alta attività del gene del fattore IX (FIX-R338L) nelle cellule trasdotte, avendo come bersaglio l'origine monogenica dell'emofilia B.

Fidanacogene elaparvovec è un vettore AAV ricombinante non replicante che utilizza il capsido AAVRh74var per fornire un transgene stabile del fattore umano IX. Il capsido AAVRh74var è in grado di trasdurre gli epatociti, il sito naturale di sintesi del fattore IX. Il gene del fattore IX presente in fidanacogene elaparvovec è progettato per risiedere prevalentemente come DNA episomiale all'interno delle cellule trasdotte e l'espressione del transgene è guidata da un promotore specifico per

il fegato, che determina un'espressione della proteina del fattore IX tessuto-specifica, continua e sostenuta.

La terapia con fidanacogene elaparvovec determina un'attività misurabile del fattore IX della coagulazione derivata dai vettori.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di fidanacogene elaparvovec è stata valutata in uno studio di Fase 3 multicentrico, in aperto (C0371002, N=45). Nello studio sono stati arruolati pazienti adulti di sesso maschile di età compresa tra 18 e 62 anni affetti da emofilia B da moderatamente severa a severa (attività del fattore IX $\leq 2\%$), negativi agli anticorpi neutralizzanti (nAb) anti-AAVRh74var, che hanno ricevuto una dose singola mediante infusione endovenosa di fidanacogene elaparvovec a 5×10^{11} vg/kg di peso corporeo. Il follow-up post-infusione, per un totale di 6 anni per paziente, è in corso. Tutti i pazienti hanno completato uno studio preliminare di almeno 6 mesi per acquisire dati basali su episodi di sanguinamento e infusione, in cui i pazienti hanno ricevuto la profilassi come da pratica clinica. Questi dati sono serviti come controllo per il confronto con i dati sull'efficacia dopo l'infusione di fidanacogene elaparvovec.

Lo studio ha escluso pazienti con infezione attiva da epatite B o C, ALT/AST/ALP $> 2 \times$ ULN, bilirubina $> 1,5 \times$ ULN, malattia epatica o biliare instabile e fibrosi epatica significativa. Trentatré pazienti su 45 (73,3%) erano bianchi, 7 (15,6%) erano asiatici, 1 (2,2%) era nero o afroamericano e per 4 pazienti (8,9%) l'etnia non è stata riportata.

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) considerando i sanguinamenti totali (trattati e non trattati) dalla settimana 12 al mese 15 rispetto al consueto regime terapeutico sostitutivo di profilassi con fattore IX, e confrontando pre- e post-infusione di fidanacogene elaparvovec.

Gli endpoint secondari includevano l'ABR per i soli sanguinamenti trattati, il tasso di infusione annualizzato (AIR) di fattore IX esogeno e l'uso annualizzato di FIX, tutti dalla settimana 12 al mese 15.

ABR e uso annualizzato di fattore IX esogeno

L'ABR_{total} acquisito nel periodo preliminare prima dell'infusione del vettore durante il trattamento profilattico di routine era 4,50 (IC al 95%: 1,84; 7,16) e l'ABR_{total} dalla settimana 12 al mese 15 dopo l'infusione di fidanacogene elaparvovec era 1,44 (IC al 95%: 0,57; 2,31). Fidanacogene elaparvovec ha comportato una diminuzione statisticamente significativa dell'ABR_{total} (differenza di trattamento e IC al 95%: -3,06 [-5,34; -0,78], p two-sided= 0,0084) rispetto alla profilassi con fattore IX.

Sei pazienti su 45 (13,3%) hanno ripreso la profilassi con fattore IX dopo l'infusione di fidanacogene elaparvovec (motivo principale: 5 a causa del basso FIX:C e 1 a causa della frequenza di sanguinamento), con un tempo intercorso prima della ripresa del trattamento compreso tra 5,1 mesi e 20,5 mesi.

I risultati di efficacia di fidanacogene elaparvovec rispetto all'ABR_{total}, all'ABR_{treat}, all'ABR_{total} di specifiche tipologie (spontaneo, articolazione, articolazione bersaglio), all'AIR e all'utilizzo di FIX annualizzato sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7. Studio C0371002: tasso di sanguinamento annualizzato, infusioni di fattore annualizzate e uso annualizzato di fattore IX

	Profilassi con fattore IX (N=45)	BEQVEZ (N=45)
ABR_{total}*		
Stima basata sul modello (IC al 95%)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Differenza tra i trattamenti (IC al 95%)		-3,06 (-5,34; -0,78)
Valore <i>p</i> per la differenza tra i trattamenti		0,0084
Riduzione percentuale (IC al 95%)		68,0% (44,3%; 81,7%)
n (%) di pazienti senza alcun sanguinamento	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{treat}		
Stima basata sul modello (IC al 95%)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Differenza tra i trattamenti (IC al 95%)		-2,61 (-4,27; -0,96)
Valore <i>p</i> per la differenza tra i trattamenti		0,0020
Riduzione percentuale (IC al 95%)		78,2% (51,6%; 90,1%)
n (%) di pazienti senza alcun sanguinamento	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{total} di sanguinamento spontaneo		
Stima basata sul modello (IC al 95%)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
Valore <i>p</i> per la differenza tra i trattamenti		0,0191
Riduzione percentuale (IC al 95%)		78,9% (56,0%; 89,9%)
n (%) di pazienti senza alcun sanguinamento	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{total} di sanguinamento articolare		
Stima basata sul modello (IC al 95%)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
Valore <i>p</i> per la differenza tra i trattamenti		0,0100
Riduzione percentuale (IC al 95%)		77,2% (57,4%; 87,8%)
n (%) di pazienti senza alcun sanguinamento	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{total} di sanguinamento dell'articolazione bersaglio		
Stima basata sul modello (IC al 95%)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
Valore <i>p</i> per la differenza tra i trattamenti		0,0372
Riduzione percentuale (IC al 95%)		84,8% (68,8%; 92,6%)
n (%) di pazienti senza alcun sanguinamento	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Media (DS)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Mediana (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Riduzione percentuale		92,3%
n (%) di pazienti senza alcuna infusione	0	29 (64,4)

	Profilassi con fattore IX (N=45)	BEQVEZ (N=45)
Uso annualizzato di fattore IX (UI/kg)		
Media (DS)	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)
Riduzione percentuale		92,4%

* Gli eventi di sanguinamento che si sono verificati dopo la ripresa della profilassi sono stati inclusi nell'analisi dalla settimana 12 al mese 15.

Il periodo di analisi era compreso tra la settimana 12 e il mese 15 post-infusione di BEQVEZ. Nessun partecipante si è ritirato dallo studio prima del mese 15.

Stime ABR basate sul modello e valore *p two-sided* per la differenza tra i trattamenti calcolate tramite un modello lineare generalizzato (GLM) a misure ripetute con distribuzione binomiale negativa e *identity link function*.

Riduzione percentuale per ABR da un GLM a misure ripetute con distribuzione binomiale negativa e funzione log.

ABR_{total} = tasso annualizzato di sanguinamento per tutti i sanguinamenti (trattati e non trattati con fattore IX, esclusi i sanguinamenti procedurali).

ABR_{treat} = tasso annualizzato di sanguinamento per i sanguinamenti trattati (trattati con fattore IX, esclusi i sanguinamenti procedurali). IC = intervallo di confidenza.

AIR = tasso di infusione annualizzato (per qualsiasi motivo, comprese le infusioni perioperatorie).

Attività del fattore IX

Dalla settimana 12 in poi, i livelli del fattore IX sono rimasti stabili. Il livello di attività del fattore IX nel tempo per singolo saggio utilizzato è riportato nella Tabella 8.

Tabella 8. Studio C0371002: attività del fattore IX nel tempo per singolo test

				Variazione dal basale ^s		
Visita	n	Media (DS)	Mediana (min, max)	Media LS (SE) [^]	IC al 95% [^]	Valore <i>p</i> unilaterale [^]
Test a una fase (reagente SynthASil)*						
Settimana 1 2	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
Mese 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
Mese 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
Mese 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
Mese 36	13	25,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001
Test a una fase (reagente Actin FSL)						
Settimana 1 2	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
Mese 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
Mese 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
Mese 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
Mese 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001
Test cromogenico						
Settimana 1 2	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
Mese 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
Mese 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001

				Variazione dal basale ^s		
Visita	n	Media (DS)	Mediana (min, max)	Media LS (SE) [^]	IC al 95% [^]	Valore <i>p</i> unilaterale [^]
Mese 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
Mese 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Tutti i campioni prelevati entro 7 giorni (14 giorni se è stato utilizzato un prodotto con emivita prolungata) dalla terapia sostitutiva con FIX esogeno non erano idonei.

Se un partecipante revocava il consenso, abbandonava anticipatamente lo studio o riprendeva la profilassi con FIX, le valutazioni alle visite successive al ritiro/all'abbandono/alla ripresa del trattamento venivano imputate come 1,9% in base alla gravità della malattia al basale (0,9% se grave e 1,9% se moderatamente grave).

* Test a una fase a base di silice

^s Il FIX:C al basale è stato imputato in accordo al livello di gravità della malattia riportato al basale. Se il partecipante rientrava nella categoria grave (FIX:C < 1%), il FIX:C basale era imputato come 0,9%. Se il partecipante rientrava nella categoria moderatamente grave (FIX:C da 1 a ≤ 2%), il FIX:C basale era imputato come 1,9%.

[^] La media dei minimi quadrati (LS), l'errore standard (SE), l'IC al 95% e il valore *p* unilaterale provenivano dal modello lineare a effetti misti (MMRM) a misure ripetute con il partecipante come effetto casuale e la visita di studio come effetto fisso. Nel modello sono state incluse visite di studio con n ≥ 10.

Nella Tabella 9 sono riportate le percentuali dei partecipanti allo studio C0371002 che hanno raggiunto soglie specifiche del livello di attività del fattore IX nel tempo per singolo saggio.

Al mese 15, l'85% dei pazienti (33 su 39) rientrava o superava l'intervallo di gravità lieve (attività FIX ≥ 5%) sulla base del test a una fase SynthASil, e il 67% e il 71% sulla base del test a una fase Actin-FSL e del test cromogenico, rispettivamente. Al mese 24, l'82% dei pazienti (32 su 39) rientrava o superava l'intervallo di gravità lieve (attività FIX ≥ 5%) sulla base del test SynthASil a una fase, e il 71% e il 69% sulla base del test Actin-FSL a una fase e del test cromogenico, rispettivamente.

Tabella 9. Partecipanti che hanno raggiunto la categoria di attività del fattore IX nel tempo nello studio C0371002

		BEQVEZ (N=45)		
Visita	Categoria FIX:C	Test a una fase (reagente SynthASil)* n (%)	Test a una fase (reagente Actin FSL) n (%)	Test cromogenico n (%)
Settimana 12	Totale	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
Mese 6	Totale	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
Mese 15	Totale	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

		BEQVEZ (N=45)		
Visita	Categoria FIX:C	Test a una fase (reagente SynthASil)* n (%)	Test a una fase (reagente Actin FSL) n (%)	Test cromogenico n (%)
Mese 24	Totale	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
Mese 36	Totale	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

Tutti i campioni prelevati entro 7 giorni (14 giorni se è stato utilizzato un prodotto con emivita prolungata) dalla terapia sostitutiva con FIX esogeno non erano idonei.

Se un partecipante revocava il consenso, abbandonava anticipatamente lo studio o riprendeva la profilassi con FIX, e le valutazioni alle visite successive al ritiro/all'abbandono/alla ripresa del trattamento venivano imputate in base alla gravità della malattia al basale (0,9% se grave e 1,9% se moderatamente grave).

* Test a una fase a base di silice

Effetto a lungo termine

Nello studio C0371002, l'efficacia è rimasta stabile durante l'anno 2 fino all'anno 4 dopo l'infusione di fidanacogene elaparovvec (Tabella 10).

Tabella 10. Riepilogo di ABR_{total}, AIR e uso annualizzato del fattore IX nel tempo*

	Anno 2 (dal mese 15 al mese 24) (N=44)	Anno 3 (dal mese 24 al mese 36) (N=40)	Anno 4 (dal mese 36 al mese 48) (N=15)	Follow-up complessivo[#] (N=45)
ABR_{total}				
Numero (%) di pazienti senza alcun sanguinamento	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Media (DS)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Mediana (min, max)	0,00 (0,0; 5,6)	0,00 (0,0; 8,2)	0,00 (0,0; 2,6)	0,00 (0,0; 9,9)
AIR				
Numero (%) di pazienti senza alcuna infusione	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Media (DS)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Mediana (min, max)	0,00 (0,0; 92,4)	0,00 (0,0; 81,2)	0,00 (0,0; 18,3)	0,00 (0,0; 53,3)

	Anno 2 (dal mese 15 al mese 24) (N=44)	Anno 3 (dal mese 24 al mese 36) (N=40)	Anno 4 (dal mese 36 al mese 48) (N=15)	Follow-up complessivo [#] (N=45)
Uso annualizzato di FIX (UI/kg)				
Media (DS)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Mediana (min, max)	0,00 (0,0; 4402,7)	0,00 (0,0; 2752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2304,8)
Numero di partecipanti che hanno ripreso la profilassi con FIX (n)	1	0	0	6 ^s

* I pazienti hanno avuto una durata di follow-up post-infusione di fidanacogene elaparovvec variabile e i tassi di sanguinamento e le velocità di infusione sono stati annualizzati in ciascun periodo di tempo.

[#] Dalla Settimana 12 al 30 agosto 2023

^s Cinque (5) partecipanti hanno ripreso la profilassi con FIX tra il mese 5 e il mese 15.

Se un paziente riprendeva il regime di profilassi con FIX, il periodo di tempo successivo alla ripresa del trattamento profilattico veniva escluso dal calcolo dell'endpoint ABR, ma veniva comunque incluso nel calcolo ATR.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con BEQVEZ in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del deficit di fattore IX congenito (emofilia B) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Autorizzazione con procedura subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura cosiddetta "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia Europea per i Medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I livelli di DNA vettoriale di fidanacogene elaparovvec sono stati misurati e quantificati nel sangue e in varie matrici di eliminazione utilizzando un saggio quantitativo di reazione a catena della polimerasi (qPCR). Questo saggio è sensibile e specifico per il DNA vettoriale di fidanacogene elaparovvec, ma può anche rilevare frammenti di DNA.

Farmacocinetica clinica e dispersione

La dispersione dei vettori dopo l'infusione di fidanacogene elaparovvec è stata valutata in 60 pazienti in diversi momenti negli studi clinici (C0371005/C0371003 e C0371002). Il DNA vettoriale è stato rilasciato nelle cellule mononucleate da sangue periferico (PBMC), nella saliva, nell'urina, nel liquido seminale e nel siero/plasma. In generale, i livelli di picco del DNA vettoriale si sono verificati entro le prime due settimane dall'infusione. Le concentrazioni di picco più elevate di DNA vettoriale sono state riscontrate nel siero/plasma rispetto alle altre matrici liquide (saliva, urina, liquido seminale). Nel plasma (saggiato solo nello studio C0371002), è stata osservata una concentrazione media di picco del DNA vettoriale pari a $2,008 \times 10^9$ vg/ml. La concentrazione di picco media del DNA vettoriale in qualsiasi matrice di eliminazione era $6,261 \times 10^6$ vg/mL.

La completa eliminazione del DNA vettoriale è stata definita come presenza di 3 risultati negativi consecutivi (ovvero, al di sotto del limite di quantificazione [*below quantification limit*, BQL]). Il DNA vettoriale è stato completamente eliminato dal siero, dal plasma, dalla saliva e dal liquido seminale mediamente entro 1-4 mesi dopo l'infusione e le PBMC sono state il comparto ad aver

raggiunto più lentamente la completa eliminazione, entro una media di 12 mesi. Nelle urine, la concentrazione di picco del DNA vettoriale era molto bassa rispetto a quella plasmatica e la completa assenza del vettore si raggiungeva entro una media di 4 settimane dopo l'infusione. Nei vari studi, il tempo massimo osservato per la completa eliminazione del DNA vettoriale nella saliva, nelle urine e nel liquido seminale è stato rispettivamente di 105 giorni, 87 giorni e 154 giorni.

Per caratterizzare ulteriormente il materiale disperso, i campioni di saliva, liquido seminale e l'urina di un sottogruppo di 17 pazienti nello studio C0371002 sono stati testati utilizzando il trattamento con nucleasi (MNasi) prima dell'estrazione del DNA. Il trattamento con MNasi digerisce il DNA vettoriale libero fluttuante in modo che non possa essere quantificato, garantendo che il materiale da quantificare dopo la digestione sia solo DNA virale incapsulato. Dopo il trattamento con MNasi e la successiva estrazione del DNA, la quantità di fidanacogene elaparovvec è stata misurata mediante qPCR. Nella saliva, le concentrazioni medie erano simili fino alla settimana 2 tra i sottogruppi di campioni trattati e non trattati con MNasi, mentre tutti i partecipanti avevano concentrazioni BQL entro la settimana 9. Nel liquido seminale, le concentrazioni medie erano inferiori di circa il 33% nel sottogruppo di campioni trattato con MNasi fino alla settimana 3 e BQL per tutti i partecipanti entro la settimana 11. Nelle urine, le concentrazioni medie erano inferiori di circa il 30% nel sottogruppo di campioni trattato con MNasi fino a 72 ore dopo l'infusione ed erano BQL per tutti i partecipanti entro la settimana 2.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale

Da uno studio di tossicità generale della durata di 90 giorni con somministrazione per via endovenosa di dosi singole fino a 5×10^{12} vg/kg (10 volte la dose raccomandata nell'uomo), condotto su scimmie cynomolgus, non sono emersi risultati avversi. In uno studio di distribuzione nelle scimmie, sono stati raccolti 22 tessuti a 30 e 92 giorni dopo il trattamento. I livelli più alti di DNA vettoriale sono stati trovati nel fegato, con livelli circa 20 volte più alti di quelli rilevati nella milza, l'organo con il secondo livello più elevato di DNA genomico. La distribuzione ai testicoli era molto ridotta.

Genotossicità

In uno studio di integrazione vettoriale della durata di 2 anni condotto su scimmie cynomolgus a cui sono stati somministrati 5×10^{12} vg/kg (10 volte la dose raccomandata nell'uomo), non è stata riscontrata alcuna indicazione circa il fatto che l'integrazione del DNA vettoriale nel DNA della cellula ospite determinasse, entro 2 anni, un'alterazione della funzionalità epatica o iperplasia e carcinoma epatocellulare. Il profilo di integrazione è stato considerato benigno in quanto le integrazioni erano generalmente casuali con una frequenza bassa e inferiore alle stime pubblicate sul tasso di mutazione spontanea per il fegato e in virtù dell'assenza di una significativa espansione clonale. Non sono disponibili dati preclinici di sicurezza oltre i 2 anni.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità. I risultati dell'analisi del sito di integrazione condotta nelle scimmie cynomolgus e nei cani affetti da emofilia B hanno indicato un profilo benigno e non è stata riscontrata alcuna evidenza di espansione clonale. Non sono state riscontrate evidenze di iperplasia epatocellulare nelle scimmie all'autopsia effettuata a 92 giorni o a 2 anni, né nei topi nello studio di 1 anno.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Non sono stati condotti studi dedicati sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo con fidanacogene elaparovvec, comprese valutazioni embrio-fetali e sulla fertilità, poiché gli uomini costituiscono la maggioranza della popolazione di pazienti da trattare con fidanacogene elaparovvec. Il potenziale di trasmissione della linea germinale è stato valutato nei conigli maschi e il vettore non era più rilevabile nel liquido seminale 5 mesi dopo la somministrazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato (E339)

Disodio idrogenofosfato eptaidrato (E339)

Cloruro di sodio

Polossamero 188

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini congelati non aperti

3 anni

Flaconcini scongelati non aperti

I flaconcini congelati nell'astuccio interno impiegheranno fino a 1 ora per scongelarsi a temperatura ambiente (fino a 30 °C). Il tempo totale trascorso a temperatura ambiente tra la rimozione dei flaconcini dal congelatore e l'inizio della preparazione della dose non deve essere superiore a 3 ore.

Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ricongelato e può essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C nell'astuccio interno per 24 ore.

Soluzione diluita per infusione

Dopo la diluizione in una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) con 0,25% di albumina sierica umana (HSA), la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C. La somministrazione della dose di fidanacogene elaparovvec al paziente deve essere completata entro 24 ore dalla preparazione della dose.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C e trasportare tra -100 °C e -60 °C. Le confezioni originali rimosse dal congelatore (da -90 °C a -60 °C) possono essere conservate a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un massimo di 5 minuti per il trasferimento tra ambienti a temperatura ultra-bassa.

Conservare in posizione verticale nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

BEQVEZ è fornito in un flaconcino da 2 mL di copolimero olefinico ciclico con tappo in elastomero e chiusura a scatto in plastica. Ciascun flaconcino contiene un volume sufficiente a garantire 1 mL di volume estraibile.

Il numero totale di flaconcini in ciascuna confezione finita corrisponde al dosaggio necessario per il singolo paziente, a seconda del peso corporeo e della concentrazione effettiva, ed è riportato sulla confezione e sul foglio informativo del lotto. La confezione finita sarà composta da flaconcini, che sono inclusi nella confezione interna e collocati nella confezione esterna (confezione specifica per il paziente).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni da adottare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

BEQVEZ deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi, a prova di rottura e a prova di perdite.

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.

BEQVEZ deve essere manipolato in modo asettico e in condizioni sterili.

Durante la manipolazione o la somministrazione di BEQVEZ è necessario indossare dispositivi di protezione individuale (inclusi guanti, occhiali di sicurezza, camice da laboratorio e manicotti).

Scongelamento

- Conservare nella confezione originale per evitare l'esposizione diretta alla luce solare e ai raggi ultravioletti.
- Conservare BEQVEZ in posizione verticale nella confezione originale.
- Rimuovere l'astuccio interno dalla scatola esterna.
- Scongelare i flaconcini di BEQVEZ in posizione verticale nell'astuccio interno per 1 ora a temperatura ambiente (da 15 °C a 30 °C).
- I flaconcini possono essere miscelati delicatamente, ma non agitati o capovolti.
- Il tempo totale trascorso a temperatura ambiente tra la rimozione dei flaconcini dal congelatore e l'inizio della preparazione della dose non deve essere superiore a 3 ore.
- Ispezionare visivamente i flaconcini per verificare l'eventuale presenza di particelle e alterazione del colore prima dell'uso. Assicurarsi che nella soluzione non siano presenti cristalli di ghiaccio visibili. Non utilizzare flaconcini che contengono particelle visibili. La soluzione scongelata nel flaconcino deve apparire da limpida a leggermente opalescente, da incolore a marroncino.
- I flaconcini non devono essere ricongelati.

Preparazione prima della somministrazione

Questo medicinale è preparato per infusione endovenosa diluendo una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) con albumina sierica umana (HSA) allo 0,25%.

Preparazione della soluzione diluente (soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) con HSA allo 0,25%)

- L'HSA utilizzata per la preparazione di questo medicinale deve essere disponibile in commercio. Si raccomanda HSA al 20% p/v o al 25% p/v.

- Calcolare il volume di HSA necessario per ottenere una concentrazione finale dello 0,25% p/v di HSA in un volume di infusione finale di 200 mL.
- Calcolare il volume di medicinale necessario per il trattamento del paziente specifico.
 - Consultare il foglio informativo del lotto allegato per informazioni relative alla concentrazione dei genomi vettoriali per flaconcino e per i passaggi del calcolo del medicinale.
 - Nota: la concentrazione dei genomi vettoriali riportata sul foglio informativo del lotto è la concentrazione effettiva di ciascun flaconcino da utilizzare per i calcoli della preparazione della dose.
- Calcolare il volume di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) necessaria per ottenere un volume di infusione finale di 200 mL in combinazione con il medicinale e HSA.
- Combinare il volume calcolato di HSA con il volume calcolato di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in un contenitore per infusione endovenosa appropriato.
- Miscelare delicatamente la soluzione diluente. Non agitare. Incubare la soluzione diluente nel contenitore per infusione a temperatura ambiente (da 15 °C a 30 °C) per almeno 10 minuti prima di aggiungere BEQVEZ.

Preparazione della soluzione per infusione

- Ispezionare visivamente il prodotto scongelato per escludere la presenza di eventuali particelle prima della somministrazione. Non utilizzare flaconcini che contengono particelle visibili.
- Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.
- Estrarre il volume calcolato di BEQVEZ dai flaconcini utilizzando una tecnica asettica e componenti sterili.
- Combinare il volume estratto di BEQVEZ con la soluzione diluente (0,9% cloruro di sodio con 0,25% HSA) per un volume di infusione totale di 200 mL.
- Miscelare delicatamente la soluzione per infusione. Non agitare.
- La soluzione per infusione deve essere equilibrata a temperatura ambiente prima della somministrazione al paziente.

Somministrazione della soluzione per infusione

- Per uso endovenoso.
- Non infondere tramite iniezione endovenosa o bolo.
- Per la somministrazione è possibile utilizzare un filtro per uso endovenoso in linea da 0,2 µm.
- La soluzione per infusione deve essere somministrata al paziente nell'arco di circa 60 minuti.
- In caso di reazione all'infusione durante la somministrazione, la velocità di infusione deve essere rallentata o interrotta (vedere paragrafo 4.4).

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

Si deve evitare l'esposizione accidentale a BEQVEZ. In caso di esposizione cutanea, l'area interessata deve essere accuratamente pulita con acqua e sapone secondo le procedure locali. In caso di esposizione agli occhi, l'area interessata deve essere sciacquata accuratamente con acqua per almeno 15 minuti.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e i materiali monouso che potrebbero essere entrati in contatto con BEQVEZ (ad esempio, flaconcini, tutti i materiali utilizzati per l'iniezione, inclusi gli aghi e qualsiasi prodotto non utilizzato) devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali per i rifiuti farmaceutici.

Eventuali fuoriuscite di BEQVEZ devono essere pulite con una garza assorbente e l'area della fuoriuscita deve essere disinfettata utilizzando prima una soluzione a base di candeggina e poi salviette imbevute di alcol. Tutti i materiali per la pulizia devono essere imballati in un doppio sacchetto e smaltiti secondo le linee guida locali per la manipolazione dei rifiuti farmaceutici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1838/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 luglio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO
DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di BEQVEZ in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i supporti per la comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'autorità nazionale competente.

Il programma educativo ha lo scopo di fornire informazioni sull'uso sicuro di BEQVEZ e di informare su importanti rischi associati a BEQVEZ.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ciascuno Stato membro in cui BEQVEZ è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti i caregiver da parte dei quali siano previsti la prescrizione, l'utilizzo o la supervisione della somministrazione di BEQVEZ abbiano accesso a/ricevano il seguente pacchetto educativo. Questi documenti saranno tradotti nella lingua locale per garantire la comprensione delle misure di mitigazione proposte da parte di medici e pazienti:

- Materiale educativo per i medici
- Pacchetto informativo per il paziente

Il materiale educazionale per i medici consiste di:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli operatori sanitari
- Guida per il paziente
- Scheda per il paziente

Guida per gli operatori sanitari:

- I pazienti devono essere selezionati per il trattamento con BEQVEZ in base all'assenza di anticorpi pre-esistenti anti-AAVRh74var utilizzando un test validato e allo stato di salute del fegato determinato sulla base di dati di laboratorio e di imaging.
- Fornire informazioni sui rischi significativi identificati di epatotossicità e sui significativi rischi potenziali di sviluppo di inibitori del fattore IX, eventi tromboembolici, rischio di tumore maligno in relazione all'integrazione di vettori nel DNA delle cellule corporee, trasmissione a terzi (trasmissione orizzontale) e trasmissione della linea germinale, informazioni mancanti sulla sicurezza a lungo termine e dettagli su come ridurre al minimo questi rischi.
- Prima di prendere una decisione terapeutica, l'operatore sanitario deve discutere i rischi, i benefici e le incertezze di BEQVEZ con il paziente quando presenta BEQVEZ come opzione terapeutica, tenendo conto degli elementi seguenti:
 - Non sono stati identificati fattori predittivi di risposta assente o bassa. I pazienti che non rispondono al trattamento sono comunque esposti a rischi a lungo termine.
 - Gli effetti del trattamento a lungo termine non possono essere previsti.

- Non sarebbe prevista la risomministrazione del medicinale ai pazienti che non rispondono o che hanno perso la risposta.
- Ricordare ai pazienti l'importanza di arruolarsi in un registro per il follow-up degli effetti a lungo termine.
- L'uso di BEQVEZ richiederà in alcuni casi la co-somministrazione di corticosteroidi per gestire il danno epatico che questo medicinale potrebbe indurre. Ciò richiede un adeguato monitoraggio dei pazienti e un'attenta considerazione dell'impiego di altri farmaci concomitanti, integratori erboristici e/o alcol per ridurre al minimo il rischio di epatotossicità e una potenziale riduzione dell'effetto terapeutico di BEQVEZ.
- Il paziente deve essere sottoposto a test di routine per lo sviluppo di inibitori del fattore IX dopo il trattamento con BEQVEZ.
- L'operatore sanitario fornirà al paziente la guida per il paziente e la scheda del paziente.

Il pacchetto informativo per il paziente consiste di

- Foglio illustrativo per il paziente
- Guida per il paziente
- Scheda per il paziente

Guida per il paziente:

- Importanza di comprendere appieno i benefici e i rischi del trattamento con BEQVEZ, ciò che è noto e non ancora noto sugli effetti a lungo termine, relativi alla sicurezza e all'efficacia.
- Pertanto, prima di decidere se iniziare la terapia, il medico discuterà con il paziente quanto segue:
 - BEQVEZ, in alcuni casi, richiederà un trattamento concomitante con corticosteroidi per trattare il danno epatico che questo medicinale può produrre e il medico si assicurerà che i pazienti siano disponibili per sottoporsi a esami del sangue regolari per verificare le risposte a BEQVEZ e valutare la salute del fegato. I pazienti devono informare l'operatore sanitario sull'uso corrente di corticosteroidi o altri immunosoppressori. Se il paziente non può assumere corticosteroidi, il medico potrebbe raccomandare farmaci alternativi per gestire i problemi al fegato.
 - Non tutti i pazienti possono trarre beneficio dal trattamento con BEQVEZ e le ragioni di ciò non sono state stabilite. I pazienti che non rispondono al trattamento saranno comunque esposti ai rischi a lungo termine di BEQVEZ.
 - Dettagli su come i significativi rischi potenziali di sviluppo di inibitori del fattore IX, eventi tromboembolici, rischio di tumore maligno in relazione all'integrazione di vettori nel DNA delle cellule corporee, trasmissione a terzi (trasmissione orizzontale) e trasmissione della linea germinale possano essere riconosciuti e minimizzati mediante un monitoraggio regolare come raccomandato dai medici.
 - Il paziente deve rivolgersi immediatamente a un medico qualora manifestasse qualsiasi sintomo indicativo di un evento tromboembolico.
 - I pazienti di sesso maschile o le loro partner devono utilizzare un contraccettivo di barriera per sei mesi dopo la somministrazione di BEQVEZ.

- BEQVEZ ha una componente di vettore virale e può essere associato a un aumento del rischio di tumori maligni. Nei pazienti con fattori di rischio preesistenti per il carcinoma epatocellulare è necessario un monitoraggio regolare del fegato per almeno 5 anni dopo il trattamento con BEQVEZ.
- I pazienti non devono donare sangue, liquido seminale o organi, tessuti e cellule per trapianto.
- La Scheda del paziente deve essere portata con sé dal paziente in qualsiasi momento e condivisa con qualsiasi medico o infermiere ogni volta che il paziente si sottopone a una visita medica.
- L'importanza di partecipare al registro dei pazienti per la sorveglianza a lungo termine della durata di 15 anni.

Scheda per il paziente:

- Questa scheda serve ad informare gli operatori sanitari che il paziente ha ricevuto BEQVEZ per l'emofilia B.
- Il paziente deve mostrare la scheda al medico o all'infermiere ogni volta che ha un appuntamento.
- Il paziente deve rivolgersi a un medico qualora manifestasse qualsiasi sintomo indicativo di un evento tromboembolico.
- Il paziente deve sottoporsi regolarmente a test ed esami del sangue come indicato dal proprio medico.
- La scheda deve informare gli operatori sanitari che il paziente potrebbe essere sottoposto a un trattamento con corticosteroidi per ridurre al minimo il rischio di epatotossicità con BEQVEZ.
- Il paziente non deve donare sangue, liquido seminale, organi, tessuti e cellule per trapianto.
- I pazienti di sesso maschile devono assicurarsi di utilizzare un metodo contraccettivo di barriera per 6 mesi dopo aver ricevuto BEQVEZ.
- **Obblighi di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studi post-autorizzativi sull'efficacia (PAES): Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di BEQVEZ in adulti affetti da emofilia B (deficit congenito di fattore IX) severo e moderatamente severo senza una storia di inibitori del fattore IX e senza anticorpi rilevabili contro la variante del sierotipo AAV Rh74, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati finali dello Studio basato sul registro C0371007, secondo un protocollo concordato.	31 dicembre 2045
Studi post-autorizzativi sull'efficacia (PAES): Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di BEQVEZ in pazienti adulti affetti da emofilia B severa o moderatamente severa, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio C0371017, che include pazienti che sono stati trattati con BEQVEZ in tutti gli studi clinici sponsorizzati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.	31 marzo 2040

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di BEQVEZ in adulti affetti da emofilia B (deficit congenito di fattore IX) severa e moderatamente severa senza una storia di inibitori del fattore IX e senza anticorpi rilevabili contro la variante del sierotipo AAV Rh74, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati ad interim (6 anni di dati) dello studio pivotal C0371002 con 45 soggetti che hanno ricevuto una dose calcolata utilizzando la concentrazione effettiva del lotto e dati di almeno 34 mesi di trattamento di pazienti che hanno ricevuto una dose sulla base concentrazione nominale.	31 dicembre 2028
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di BEQVEZ in adulti affetti da emofilia B (deficit congenito di fattore IX) severa e moderatamente severa senza una storia di inibitori del fattore IX e senza anticorpi rilevabili contro la variante del sierotipo AAV Rh74, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali (5 anni di dati) dello studio di follow-up a lungo termine C0371003 con 14 soggetti che hanno ricevuto 5×10^{11} genomi vettoriali per kg (vg/kg) di peso corporeo.	31 gennaio 2025

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BEQVEZ 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ genomi vettoriali/mL concentrato per soluzione per infusione
fidanacogene elaparovvec

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun flaconcino contiene 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ genomi vettoriali di fidanacogene elaparovvec in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio diidrogeno fosfato monoidrato (E339), disodio idrogenofosfato eptaidrato (E339), cloruro di sodio, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

Consultare la concentrazione effettiva e il foglio informativo del lotto per il calcolo della dose del paziente.

Concentrazione effettiva vg/mL

Numero di flaconcini flaconcini. Ciascun flaconcino contiene 1 mL di volume erogabile.

Confezione specifica per paziente contenente una quantità sufficiente di flaconcini per effettuare la somministrazione a ciascun paziente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C e trasportare tra -100 °C e -60 °C.

Conservare in posizione verticale nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo lo scongelamento, non ricongelare. Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni sulla conservazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.
Smaltire in conformità alle linee guida locali per i rifiuti farmaceutici.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1838/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BEQVEZ 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ genomi vettoriali/mL concentrato per soluzione per infusione
fidanacogene elaparovvec

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun flaconcino contiene 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ genomi vettoriali di fidanacogene elaparovvec in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio diidrogeno fosfato monoidrato (E339), disodio idrogenofosfato eptaidrato (E339), cloruro di sodio, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

Consultare la concentrazione effettiva e il foglio informativo del lotto per il calcolo della dose del paziente.

Concentrazione effettiva vg/mL

Numero di flaconcini flaconcini. Ciascun flaconcino contiene 1 mL di volume erogabile.

Confezione specifica per paziente contenente una quantità sufficiente di flaconcini per effettuare la somministrazione a ciascun paziente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C e trasportare tra -100 °C e -60 °C.

Conservare in posizione verticale nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo lo scongelamento, non ricongelare. Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni sulla conservazione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.
Smaltire in conformità alle linee guida locali per i rifiuti farmaceutici.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1838/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO (CONCENTRATO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ genomi vettoriali/mL concentrato sterile
fidanacogene elaparvovec
e.v. dopo la diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL FOGLIO INFORMATIVO DEL LOTTO CHE ACCOMPAGNA CIASCUNA SPEDIZIONE PER UN SINGOLO PAZIENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BEQVEZ 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ genomi vettoriali/mL concentrato per soluzione per infusione
fidanacogene elaparovvec

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun flaconcino contiene 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ genomi vettoriali di fidanacogene elaparovvec in 1 mL.
Per calcolare la dose al paziente deve essere utilizzata la concentrazione effettiva indicata di seguito.

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ E DOSE DEL MEDICINALE

CALCOLO DELLA DOSE AL PAZIENTE

Ogni flaconcino contiene 1 mL di volume somministrabile.

La dose raccomandata di BEQVEZ è una dose singola di 5×10^{11} genomi vettoriali per kg (vg/kg) di peso corporeo, somministrata come infusione endovenosa dopo diluizione

Peso del paziente (kg): _____ Altezza (m): _____ IMC (kg/m^2): _____

Per determinare la dose del paziente, sono necessari i seguenti passaggi di calcolo:

1. Calcolo del peso da considerare per la definizione della dose per il paziente

La dose di BEQVEZ si basa sull'indice di massa corporea (IMC) del paziente in kg/m^2 .

Aggiustamento del peso da considerare per la definizione della dose per il paziente in base all'IMC

IMC del paziente	Aggiustamento del peso della dose per il paziente
$\leq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	Peso della dose = Peso corporeo effettivo
$> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	Determinare utilizzando il seguente calcolo: Peso della dose (kg) = $30 \text{ kg}/\text{m}^2 \times [\text{Altezza (m)}]^2$

Nota:

- il calcolo intermedio dell'altezza (m^2) NON deve essere arrotondato.
- Il peso della dose deve essere arrotondato alla prima cifra decimale.

2. Calcolo del volume della dose per il paziente in millilitri (mL)

Peso da considerare per la definizione della dose del paziente in $\text{kg} \times$ dose per chilogrammo
($5 \times 10^{11} \text{ vg}/\text{kg}$) = dose in vg da somministrare

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

Dose in vg da somministrare ÷ **Concentrazione effettiva** (vg/mL) = Volume della dose del paziente in mL

_____ vg ÷ _____ (vg/mL) = _____ mL

4. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

5. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Conservare questo documento e tenerlo a disposizione durante la preparazione per la somministrazione di BEQVEZ.

6. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

7. DATA DI SCADENZA E ALTRE INFORMAZIONI SPECIFICHE SUL LOTTO

INFORMAZIONI SUL LOTTO FORNITO

Il seguente lotto è stato prodotto e incluso in questa spedizione:

Numero di lotto

Numero di flaconcini

Concentrazione effettiva (genomi vettoriali/mL)

Data di scadenza

8. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.
Smaltire in conformità alle linee guida locali per i rifiuti farmaceutici.

9. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

10. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

11. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1838/001

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

BEQVEZ 0,79-1,21 × 10¹³ genomi vettoriali/mL concentrato per soluzione per infusione
fidanacogene elaparovvec

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Il medico le consegnerà una scheda per il paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni che vi sono contenute.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è **BEQVEZ** e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere **BEQVEZ**
3. Come viene somministrato **BEQVEZ**
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare **BEQVEZ**
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è **BEQVEZ** e a cosa serve

BEQVEZ è un prodotto di terapia genica che contiene il principio attivo fidanacogene elaparovvec. Un prodotto di terapia genica funziona immettendo un gene nell'organismo per correggere un difetto genetico.

BEQVEZ è utilizzato per il trattamento dell'emofilia B (deficit congenito di fattore IX) grave e moderatamente grave negli adulti che non hanno inibitori attuali o passati del fattore IX e che non hanno anticorpi contro il sierotipo Rh74var AAV del vettore virale.

Le persone affette da emofilia B nascono con una forma alterata di un gene necessario per produrre il fattore IX, una proteina essenziale e necessaria affinché il sangue coaguli e si fermino i sanguinamenti. Le persone affette da emofilia B hanno livelli insufficienti di fattore IX e sono soggette a episodi di sanguinamento interno o esterno.

Come funziona **BEQVEZ**

Il principio attivo di BEQVEZ, fidanacogene elaparovvec, rilascia nell'organismo una versione funzionante del gene del fattore IX per correggere il difetto genetico che causa i problemi di sanguinamento. Il gene si trova dentro un virus che è stato modificato in modo che non possa diffondersi nell'organismo, ma sia in grado di trasportare una copia del gene del fattore IX nelle cellule del fegato. Ciò consente alle cellule del fegato di produrre la proteina del fattore IX e di aumentare i livelli di fattore IX attivo nel sangue. Questo migliora la coagulazione del sangue e previene o riduce gli episodi di sanguinamento.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere BEQVEZ

Non deve ricevere BEQVEZ

- se è allergico a fidanacogene elaparovvec o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se soffre di un'infezione attiva acuta (a breve termine) o cronica (a lungo termine) non controllata dai medicinali (vedere paragrafo 2, Avvertenze e precauzioni).
- se soffre di fibrosi epatica in stadio avanzato (cicatrici e ispessimento del tessuto epatico) o di cirrosi epatica in stadio avanzato (cicatrici dovute a danni al fegato a lungo termine) (vedere paragrafo 2, Avvertenze e precauzioni).

Se una delle condizioni sopra descritte la riguarda, o se non è sicuro riguardo a una delle condizioni sopra citate, si rivolga al medico prima di ricevere BEQVEZ.

Avvertenze e precauzioni

Il medico eseguirà diversi esami prima che le venga somministrato il trattamento con BEQVEZ.

Esami del sangue per gli anticorpi

Il medico eseguirà prima un esame del sangue per verificare se ha anticorpi (proteine) diretti contro il tipo di virus utilizzato per produrre questo medicinale. Questi anticorpi possono impedire al medicinale di agire correttamente.

Esami per verificare la salute del fegato

Il fattore IX viene prodotto nelle cellule del fegato dopo il trattamento con BEQVEZ. Si rivolga al medico se ha o ha avuto problemi al fegato.

Questo medicinale può portare a un aumento di alcuni enzimi (proteine presenti nell'organismo) che il fegato normalmente rilascia quando è danneggiato.

Per decidere se questo medicinale è adatto a lei, il medico eseguirà degli esami per verificare la salute del fegato prima di iniziare il trattamento. Tali esami comprendono:

- Esami del sangue per controllare il livello degli enzimi epatici e della bilirubina (un prodotto della degradazione dei globuli rossi)
- Esami per verificare la presenza di fibrosi (cicatrici e ispessimento dei tessuti) nel fegato.

Si rivolga al medico per sapere cosa può fare per migliorare e mantenere la salute del suo fegato, tra cui ad esempio essere consapevole di come altri medicinali che potrebbe assumere potrebbero influenzare il fegato (vedere paragrafo 2 Altri medicinali e BEQVEZ).

Dopo il trattamento con BEQVEZ

Effetti indesiderati correlati all'infusione

Gli effetti indesiderati correlati all'infusione, comprese le reazioni da ipersensibilità (allergiche), possono verificarsi durante o subito dopo la somministrazione di BEQVEZ (infusione tramite fleboclisi, comunemente detta "flebo"). Il medico la monitorerà durante e per almeno 3 ore dopo l'infusione.

I sintomi degli effetti indesiderati correlati all'infusione possono includere pressione bassa, febbre, palpitazioni, nausea, vomito, brividi o mal di testa. Informi **immediatamente** il medico se manifesta questi o altri sintomi durante o subito dopo l'infusione del trattamento.

A seconda dei sintomi, l'infusione potrebbe essere rallentata o interrotta. Se l'infusione viene interrotta, può essere riavviata a una velocità inferiore una volta risolta la reazione all'infusione. Il

medico potrebbe anche valutare la necessità di somministrarle medicinali per aiutarla a gestire la reazione all'infusione.

Esami del sangue regolari

Dopo il trattamento con BEQVEZ, il medico continuerà a controllare il suo stato di salute. È importante discutere con il medico il programma di questi esami del sangue in modo che possano essere eseguiti secondo necessità. Durante il primo anno, il medico ripeterà il test degli enzimi epatici e del fattore IX una o due volte a settimana per le prime 12 settimane, settimanalmente dalla settimana 13 alla settimana 18 e alle settimane 24, 32, 42 e 52. Successivamente, dall'anno 2 fino alla fine dell'anno 3, i test verranno eseguiti trimestralmente, per poi passare a due volte all'anno dall'anno 4 fino alla fine dell'anno 6 e annualmente dopo l'anno 6.

Enzimi epatici

BEQVEZ produrrà una risposta del suo sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo). Ciò potrebbe portare a un aumento del livello di alcuni enzimi epatici nel sangue chiamati transaminasi. Il medico monitorerà regolarmente i livelli degli enzimi epatici per garantire che l'azione del medicinale sia quella prevista:

- Se manifesta un aumento degli enzimi epatici, potrebbe doversi sottoporre a esami del sangue più frequenti per controllare i livelli degli enzimi epatici, finché non ritornano alla normalità.
- Se necessario, il medico potrebbe anche eseguire ulteriori esami per escludere altre cause dell'aumento degli enzimi epatici, in consultazione con uno specialista in malattie del fegato.
- Farmaco aggiuntivo: potrebbe dover assumere un altro farmaco (corticosteroide) per 2 mesi o più dopo l'inizio del trattamento per gestire gli aumenti delle transaminasi o la riduzione dell'attività del fattore IX osservati negli esami di laboratorio. Il medico potrebbe aggiustare la dose di questo farmaco in base ai risultati degli esami del sangue e alla risposta.

Livelli del fattore IX

Il medico controllerà regolarmente i suoi livelli di fattore IX per vedere se il trattamento con BEQVEZ ha avuto successo. Se manifesta un aumento degli enzimi epatici o avrà bisogno di assumere un altro farmaco (ad esempio, corticosteroide), sarà sottoposto a esami del sangue più frequenti per controllare i livelli di fattore IX, fino a quando gli enzimi epatici non torneranno alla normalità o finché non interromperà l'assunzione dell'altro farmaco.

Anticorpi neutralizzanti contro le proteine del fattore IX (inibitori del fattore IX)

Dopo la somministrazione di BEQVEZ, esiste il rischio che il suo organismo sviluppi anticorpi neutralizzanti contro il fattore IX, che potrebbero impedire al fattore IX di agire correttamente. Il medico potrebbe controllare la presenza di questi anticorpi nel sangue se gli episodi di sanguinamento non fossero controllati.

Rischio di tumore maligno potenzialmente associato a BEQVEZ

Il trattamento con BEQVEZ inserirà nuovo DNA nelle cellule del fegato. Sebbene non siano emerse evidenze dagli studi clinici con BEQVEZ, questo DNA può in teoria integrarsi nel DNA delle cellule epatiche o nel DNA di altre cellule del corpo. Ciò potrebbe contribuire al rischio di cancro, come il cancro al fegato (carcinoma epatocellulare). Deve quindi discuterne con il suo medico.

Dopo il trattamento con BEQVEZ, le verrà richiesto di arruolarsi in uno studio di follow-up per contribuire all'analisi dell'effetto a lungo termine del trattamento per 15 anni, di come viene mantenuta l'efficacia e degli eventuali effetti indesiderati associati al trattamento. In caso di cancro, il medico potrà prelevare un campione del tumore (biopsia) per verificare se BEQVEZ si è inserito nel DNA cellulare.

Se lei presenta fattori di rischio preesistenti per il carcinoma epatocellulare (ad esempio, ha fibrosi epatica o epatite B, epatite C o fegato grasso (steatosi epatica non alcolica)), il medico monitorerà

regolarmente (ad esempio, ogni anno) la salute a lungo termine del suo fegato per almeno 5 anni dopo la somministrazione di BEQVEZ ed eseguirà gli esami seguenti:

- Ecografia epatica annuale e
- Esame del sangue annuale per verificare l'aumento dell'alfa-fetoproteina.

Rischio di coaguli di sangue anormali

Il fattore IX è la proteina necessaria per formare coaguli stabili nel sangue. Dopo il trattamento con BEQVEZ, il livello della proteina del fattore IX dovrebbe aumentare. In alcuni pazienti, potrebbe aumentare fino a livelli superiori all'intervallo di normalità per un determinato periodo di tempo.

Livelli insolitamente elevati di fattore IX possono causare una coagulazione anomala del sangue, aumentando il rischio di coaguli patologici di sangue (trombi), ad esempio nel polmone (tromboembolia polmonare) o in un vaso sanguigno della gamba (trombosi venosa o arteriosa). Lei potrebbe essere a rischio di coagulazione del sangue anormale se ha problemi preesistenti al cuore e ai vasi sanguigni [ad esempio, una storia di malattia cardiaca (malattia cardiovascolare), arterie spesse e rigide (arteriosclerosi), pressione alta (ipertensione) o se ha il diabete o ha più di 50 anni].

Consulti immediatamente il medico se nota segni di coagulazione anormale, come improvviso dolore al torace, respiro affannoso, improvvisa debolezza muscolare, perdita di sensibilità e/o equilibrio, diminuzione dell'attenzione, difficoltà nel parlare o gonfiore di una o entrambe le gambe.

Pazienti immunocompromessi o pazienti con HIV o altre infezioni

Se è immunocompromesso (ovvero, il suo sistema immunitario è indebolito, con conseguente ridotta capacità di combattere le infezioni), sta seguendo o sarà sottoposto a un trattamento che sopprime il suo sistema immunitario o ha l'HIV o un'altra infezione nuova o recente, il medico deciderà se potrà ricevere BEQVEZ. L'uso di BEQVEZ è controindicato nei pazienti con infezioni attive, sia che siano infezioni acute (a breve termine) o infezioni croniche (a lungo termine) non controllate dai medicinali (vedere paragrafo 2 Non deve ricevere BEQVEZ).

Uso di altri trattamenti per l'emofilia

Dopo l'uso di BEQVEZ, chiedi al suo medico se e quando interrompere gli altri trattamenti per l'emofilia e sviluppate insieme un piano terapeutico su cosa fare in caso di intervento chirurgico, trauma, sanguinamento o qualsiasi procedura che potrebbe potenzialmente aumentare il rischio di sanguinamento. È molto importante continuare il monitoraggio e le visite mediche per determinare se deve assumere altri trattamenti per gestire l'emofilia. Contatti immediatamente il suo medico in caso di episodi di sanguinamento ricorrenti o incontrollati.

Ricevere nuovamente la terapia genica in futuro

Dopo aver ricevuto BEQVEZ, il suo sistema immunitario produrrà anticorpi contro le proteine presenti sull'involucro del virus adeno-associato (AAV) presente in BEQVEZ. Non è ancora noto se e in quali condizioni la terapia con BEQVEZ possa essere ripetuta. Se il suo corpo viene esposto al medicinale una seconda volta, non è noto se questi anticorpi riconosceranno il virus e impediranno al medicinale di agire. Inoltre, non è ancora noto se e in quali condizioni sia possibile il successivo utilizzo di un'altra terapia genica con AAV.

Evitare le donazioni di sangue e le donazioni per trapianti

Il principio attivo di BEQVEZ può essere temporaneamente escreto attraverso il sangue, il liquido seminale o i rifiuti corporei, un processo chiamato "eliminazione" (vedere anche paragrafo 2, "Uso della contraccezione").

Per garantire che le persone senza emofilia B non siano esposte al DNA di BEQVEZ, non deve donare sangue, liquido seminale o organi, tessuti e cellule per il trapianto dopo il trattamento con BEQVEZ.

Bambini e adolescenti

BEQVEZ non deve essere utilizzato nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché non è stato ancora studiato in questa popolazione.

Altri medicinali e BEQVEZ

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale e/o integratore erboristico poiché potrebbero influenzare la corretta azione di questo medicinale.

Alcuni farmaci, integratori erboristici o alcol hanno effetti sul fegato, che possono influire sulla risposta a questo medicinale e aumentare il rischio di danni al fegato. Informi il suo medico su nuovi medicinali iniziati dopo il trattamento in quanto questi medicinali potrebbero avere degli effetti sul suo fegato.

Dopo il trattamento con BEQVEZ, potrebbe aver bisogno di una terapia con corticosteroidi (vedere paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni). Poiché i corticosteroidi possono influenzare il sistema immunitario dell'organismo, le vaccinazioni potrebbero non agire correttamente. È importante che lei abbia ricevuto le vaccinazioni prima che le venga somministrato BEQVEZ. Il medico potrebbe modificare le tempistiche delle vaccinazioni e potrebbe raccomandarle di non ricevere determinate vaccinazioni durante il trattamento con corticosteroidi. Il trattamento con corticosteroidi può essere influenzato anche da altri medicinali. Se ha domande, si rivolga al medico.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato BEQVEZ.

- BEQVEZ non è raccomandato nelle donne che possono iniziare una gravidanza o che sono in gravidanza. Non è noto se BEQVEZ possa essere utilizzato in modo sicuro in queste pazienti poiché non sono noti gli effetti sulla gravidanza e sul feto.
- BEQVEZ non è raccomandato durante la gravidanza. Non è noto se questo medicinale possa causare danni al feto se somministrato durante la gravidanza.
- BEQVEZ non deve essere usato durante l'allattamento. Non è noto se questo medicinale sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Uso della contraccezione

I pazienti di sesso maschile devono assicurarsi di utilizzare un metodo contraccettivo di barriera per 6 mesi dopo aver ricevuto il trattamento con BEQVEZ e i partner devono evitare il contatto con lo sperma durante questo periodo. Inoltre, non devono donare lo sperma dopo aver ricevuto il trattamento.

Questo per prevenire il rischio teorico che il gene del fattore IX derivante dal trattamento con BEQVEZ del padre venga trasmesso a un bambino o alla partner sessuale del paziente con conseguenze non note. Parli con il suo medico dei metodi contraccettivi idonei da utilizzare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Le persone a cui è stato somministrato BEQVEZ hanno manifestato effetti indesiderati, quali mal di testa e capogiri temporanei che possono influenzare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Se manifesta questi effetti indesiderati, deve usare cautela finché non ha la certezza che non influiscano negativamente sulla sua capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se ha domande, si rivolga al medico.

BEQVEZ contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come viene somministrato BEQVEZ

Il trattamento verrà somministrato in un ospedale o in un centro per il trattamento dell'emofilia da un medico esperto nel trattamento dei disturbi della coagulazione del sangue.

Il medico calcolerà la quantità di trattamento che riceverà in base al suo peso (5×10^{11} vg/kg). Il trattamento con BEQVEZ consiste in **una singola infusione (flebo) in una vena**. L'infusione verrà somministrata nell'arco di 1 ora. L'infusione potrebbe essere rallentata qualora manifestasse i sintomi di una reazione all'infusione (vedere paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni).

Farmaco aggiuntivo di cui potrebbe aver bisogno

Il medico potrebbe prescrivere un altro medicinale (corticosteroide) per modulare la risposta immunitaria dell'organismo contro il virus. Prenda questo medicinale secondo le indicazioni del medico. Potrebbero anche somministrarle un trattamento con fattore IX prima dell'infusione.

Interruzione del trattamento con fattore IX esogeno

Potrebbero essere necessarie diverse settimane prima di ottenere un migliore controllo dei sanguinamenti dopo l'infusione di BEQVEZ.

Il medico monitorerà regolarmente i livelli di attività del fattore IX nel sangue, ovvero una o due volte alla settimana per le prime 12 settimane e successivamente a intervalli regolari, e deciderà se e quando dovrà ricevere, ridurre o interrompere la terapia con il fattore IX esogeno (vedere paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di BEQVEZ, si rivolga al medico.

Se riceve più BEQVEZ di quanto deve

È improbabile che le venga somministrata una quantità eccessiva di questo medicinale, poiché la dose viene somministrata in ospedale. Tuttavia, se le venisse somministrata una quantità eccessiva di BEQVEZ, il medico potrebbe aver bisogno di condurre ulteriori esami del sangue e trattarla secondo necessità.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- Aumento dei livelli di transaminasi (enzimi epatici) osservato negli esami del sangue.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- Mal di testa
- Mal di pancia (dolore addominale)
- Capogiro
- Sensazione di malessere (nausea)
- Febbre (piressia)
- Debolezza (astenia)
- Aumento dei livelli di creatinina (un prodotto della degradazione dei muscoli) osservato negli esami del sangue
- Aumento dei livelli di lattato deidrogenasi (un marcatore di danno tissutale) osservato negli esami del sangue

Si rivolga al medico o all'infermiere se sviluppa altri effetti indesiderati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema**

nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare BEQVEZ

Le seguenti informazioni sono destinate agli operatori sanitari che prepareranno e somministreranno il medicinale.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

BEQVEZ deve essere conservato in posizione verticale e nella sua confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C e trasportare tra -100 °C e -60 °C. Le confezioni rimosse dal congelatore (da -90 °C a -60 °C) possono essere conservate a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un massimo di 5 minuti per il trasferimento tra ambienti a temperatura ultra-bassa.

Dopo lo scongelamento, non ricongelare.

I flaconcini congelati nell'astuccio interno impiegheranno fino a 1 ora per scongelarsi a temperatura ambiente (fino a 30 °C). Il tempo totale trascorso a temperatura ambiente tra la rimozione dei flaconcini dal congelatore e l'inizio della preparazione della dose non deve essere superiore a 3 ore.

Una volta scongelato, il medicinale non deve essere ricongelato e può essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C nell'astuccio interno per 24 ore. La validità dopo diluizione è di 24 ore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene BEQVEZ

- Il principio attivo è fidanacogene elaparovvec. Ogni flaconcino da 1 mL contiene una concentrazione approssimativa di $0,79-1,21 \times 10^{13}$ genomi vettoriali/mL.
- Gli altri componenti sono sodio diidrogeno fosfato monoidrato (E339), disodio idrogenofosfato eptaidrato (E339), cloruro di sodio, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2, BEQVEZ contiene sodio).

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.

Descrizione dell'aspetto di BEQVEZ e contenuto della confezione

BEQVEZ è un concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

BEQVEZ è fornito in un flaconcino di plastica da 2 mL con un volume estraibile di 1 mL.

Una volta scongelato, BEQVEZ è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a marroncino.

BEQVEZ è fornito in una scatola contenente il numero di flaconcini necessari per la dose di un singolo paziente.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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
farmacevtske 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Importante: consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) prima di usare il medicinale.

Precauzioni da adottare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

BEQVEZ deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi, a prova di rottura e a prova di perdite.

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.

BEQVEZ deve essere manipolato in modo asettico e in condizioni sterili.

Durante la manipolazione o la somministrazione di BEQVEZ è necessario indossare dispositivi di protezione individuale (inclusi guanti, occhiali di sicurezza, camice da laboratorio e manicotti).

Scongelamento

- Conservare nella confezione originale per evitare l'esposizione diretta alla luce solare e ai raggi ultravioletti.
- Conservare BEQVEZ in posizione verticale nella confezione originale.
- Rimuovere l'astuccio interno dalla scatola esterna.
- Scongelare i flaconcini di BEQVEZ in posizione verticale nell'astuccio interno per 1 ora a temperatura ambiente (da 15 °C a 30 °C).
- I flaconcini possono essere miscelati delicatamente, ma non agitati o capovolti.
- Il tempo totale trascorso a temperatura ambiente tra la rimozione dei flaconcini dal congelatore e l'inizio della preparazione della dose non deve essere superiore a 3 ore.
- Ispezionare visivamente i flaconcini per verificare l'eventuale presenza di particelle e alterazione del colore prima dell'uso. Assicurarsi che nella soluzione non siano presenti cristalli di ghiaccio visibili. Non utilizzare flaconcini che contengono particelle visibili. La soluzione scongelata nel flaconcino deve apparire da limpida a leggermente opalescente, da incolore a marroncino.
- I flaconcini non devono essere ricongelati.

Preparazione prima della somministrazione

Questo medicinale è preparato per infusione endovenosa diluendo una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) con albumina sierica umana (HSA) allo 0,25%.

Preparazione della soluzione diluente (soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) con HSA allo 0,25%)

- L'HSA utilizzata per la preparazione di questo medicinale deve essere disponibile in commercio. Si raccomanda HSA al 20% p/v o al 25% p/v.
- Calcolare il volume di HSA necessario per ottenere una concentrazione finale dello 0,25% p/v di HSA in un volume di infusione finale di 200 mL.
- Calcolare il volume di medicinale necessario per il trattamento del paziente specifico.
 - Consultare il foglio informativo del lotto allegato per informazioni relative alla concentrazione dei genomi vettoriali per flaconcino e per i passaggi del calcolo del medicinale.
 - Nota: la concentrazione dei genomi vettoriali riportata sul foglio informativo del lotto è la concentrazione effettiva di ciascun flaconcino da utilizzare per i calcoli della preparazione della dose.
- Calcolare il volume di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) necessaria per ottenere un volume di infusione finale di 200 mL in combinazione con il medicinale e HSA.
- Combinare il volume calcolato di HSA con il volume calcolato di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in un contenitore per infusione endovenosa appropriato.
- Miscelare delicatamente la soluzione diluente. Non agitare. Incubare la soluzione diluente nel contenitore per infusione a temperatura ambiente (da 15 °C a 30 °C) per almeno 10 minuti prima di aggiungere BEQVEZ.

Preparazione della soluzione per infusione

- Ispezionare visivamente il prodotto scongelato per escludere la presenza di eventuali particelle prima della somministrazione. Non utilizzare flaconcini che contengono particelle visibili.
- Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.
- Estrarre il volume calcolato di BEQVEZ dai flaconcini utilizzando una tecnica asettica e componenti sterili.
- Combinare il volume estratto di BEQVEZ con la soluzione diluente (0,9% cloruro di sodio con 0,25% HSA) per un volume di infusione totale di 200 mL.
- Miscelare delicatamente la soluzione per infusione. Non agitare.
- La soluzione per infusione deve essere equilibrata a temperatura ambiente prima della somministrazione al paziente.

Somministrazione della soluzione per infusione

- Per uso endovenoso.
- Non infondere tramite iniezione endovenosa o bolo.
- Per la somministrazione è possibile utilizzare un filtro per uso endovenoso in linea da 0,2 µm.
- La soluzione per infusione deve essere somministrata al paziente nell'arco di circa 60 minuti.
- In caso di reazione all'infusione durante la somministrazione, la velocità di infusione deve essere rallentata o interrotta (vedere paragrafo 4.4).

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

L'esposizione accidentale a BEQVEZ deve essere evitata. In caso di esposizione cutanea, l'area interessata deve essere accuratamente pulita con acqua e sapone secondo le procedure locali. In caso di esposizione agli occhi, l'area interessata deve essere sciacquata accuratamente con acqua per almeno 15 minuti.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e i materiali monouso che potrebbero essere entrati in contatto con BEQVEZ (ad esempio, flaconcini, tutti i materiali utilizzati per l'iniezione, inclusi gli aghi e qualsiasi prodotto non utilizzato) devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali per i rifiuti farmaceutici.

Eventuali fuoriuscite di BEQVEZ devono essere pulite con una garza assorbente e l'area della fuoriuscita deve essere disinfettata utilizzando prima una soluzione a base di candeggina e poi salviette imbevute di alcol. Tutti i materiali per la pulizia devono essere imballati in un doppio sacchetto e smaltiti secondo le linee guida locali per la manipolazione dei rifiuti farmaceutici.