

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

BEQVEZ 0.79 - 1.21×10^{13} ġenomi tal-vettur/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Fidanacogene elaparovvec huwa prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni li jikkonsisti f'kapsid virali rikombinanti derivat minn ġenoma tal-imballaġġ ta' serotip virali adeno-assocjat Rh74 (AAVRh74var) li jsehh b'mod naturali u li jkun fih it-transġene tal-fattur IX (FIX) tal-koagulazzjoni umana modifikat biex ikun varjant ta' attività tal-fattur IX tal-fattur IX għoli (Padua) magħruf bħala FIX-R338L.

Fidanacogene elaparovvec huwa magħmul f'ċelluli tal-kliwi tal-embrijuni tal-bniedem bl-użu tat-teknoloġija ta' DNA rikombinanti

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull mL ta' fidanacogene elaparovvec fih $0.79 - 1.21 \times 10^{13}$ ġenomi vetturi (vg, *vector genomes*).

Kull kunjett fih volum estrattabbli ta' 1 mL.

L-informazzjoni kwantitattiva dwar il-koncentrazzjoni attwali, u l-kalkolu tad-doża tal-pazjent hija pprovduta fl-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott (LIS) li takkumpanja l-prodott mediċinali għat-trattament.

In-numru totali ta' kunjetti f'kull pakkett jikkorrispondi għar-rekwiżit tad-doża għall-pazjent individwali, skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent u l-koncentrazzjoni attwali (ara sezzjonijiet 4.2 u 6.5).

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 4.55 mg sodium f'kull kunjett.
Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara sa kemxejn opalescenti, minn bla kulur sa kemxejn kannella b'pH ta' 6.8 - 7.8 u ożmolarità ta' madwar 348 mOsm/L.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

BEQVEZ huwa indikat għat-trattament ta' emofilja B severa u moderatament severa (nuqqas kongenitali tal-fattur IX) f'pazjenti adulti minghajr storja medika ta' inibituri tal-fattur IX u minghajr antikorpi li jistgħu jinstabu għall-varjant tal-AAV serotip Rh74.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jingħata f'ċentru ta' trattament kwalifikat minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-emofilja. Huwa rakkomandat li dan il-prodott mediċinali jingħata f'ambjent fejn ikun hemm disponibbli l-persunal u t-tagħmir għat-trattament ta' reazzjonijiet possibbli relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Għandha tingħata doża profilattika ta' sostituzzjoni tal-fattur IX qabel l-infużjoni ta' fidanacogene elaparvovec (ara sezzjoni 4.4).

Għażla tal-pazjenti

L-eligibilità għat-trattament għandha tiġi kkonfermata fi żmien 8 ġimgħat qabel l-infużjoni permezz tar-riżultati tat-test li ġejjin:

- riżultat tat-test negattiv għall-antikorpi għal AAVRh74var preeżistenti għandu jiġi vvalutat b'mezz dijanjostiku in vitro (IVD) b'marka CE bl-iskop maħsub korrispondenti. Jekk l-IVD b'marka CE ma jkunx disponibbli, għandu jintuża test validat alternattiv.
- nuqqas ta' mard tal-fwied klinikament sinifikanti (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
- riżultat tat-test negattiv għall-inibituri tal-fattur IX skont l-istorja medika u t-test < 0.6 Unitajiet Bethesda (BU, *Bethesda Units*).
- nuqqas ta' infezzjonijiet attivi, kemm akuti (bħal infezzjonijiet respiratorji akuti jew epatite akuta) jew kroniċi mhux ikkontrollati (bħal epatite B attiva kronika, epatite C, jew infezzjoni tal-virus tal-immunodeficijenza umana [HIV, *immunodeficiency virus infection*]) (ara sezzjoni 4.3).

Požoloġija

Id-doża rakkomandata ta' BEQVEZ hija doża wahda ta' 5×10^{11} ġenomi tal-vettur għal kull kg (vg/kg) ta' piż tal-ġisem.

Biex tiġi ddeterminata d-doża tal-pazjent, huma meħtieġa l-passi tal-kalkolu li ġejjin:

Kalkolu tal-piż għad-doża tal-pazjent

Id-doża ta' BEQVEZ hija bbażata fuq l-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI, *body mass index*) tal-pazjent f'kg/m².

Tabella 1. Aġġustament tal-piż għad-doża tal-pazjent skont il-BMI

BMI tal-pazjent	Aġġustament tal-piż (kg) għad-doża tal-pazjent
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Piż għad-doża = Piż attwali tal-ġisem
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Iddetermina billi tuża l-kalkolu li ġej: Piż għad-doża (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{Tul (m)}]^2$

Nota:

- Il-kalkolu intermedju tat-tul (m²) M'GHANDUX ikun imqarreb għal numru viċin.
- Il-piż għad-doża għandu jkun imqarreb għal punt deċimali wieħed.

Kalkolu tal-volum tad-doża tal-pazjent f'millilitri (mL)

Il-piż għad-doża tal-pazjent f'kilogrammi (kg) $\times$ id-doża fil-mira għal kull kilogramma (5×10^{11} vg/kg) = doża f'vg li trid tingħata

Id-doża f'vg li trid tingħata $\div$ Il-konċentrazzjoni attwali (vg/mL)* = il-volum tad-doża tal-pazjent f'mL

*Ara l-LIS li hemm mal-prodott għal informazzjoni dwar il-koncentrazzjoni attwali ta' vg f'kull kunjett.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' fidanacogene elaparvovec f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ma ġewx studjati. Fidanacogene elaparvovec huwa kontraindikata f'pazjenti b'fibrozi avvanzata tal-fwied jew ċirrozi avvanzata tal-fwied (ara sezzjoni 4.3), u mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'disturbi epatobiljari sinifikanti oħra (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li huma pożittivi għall-HCV /pożittivi għall-HBV /pożittivi għall-HIV

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti li huma pożittivi għall-virus tal-epatite C (HCV, *hepatitis C virus*), pożittivi għall-virus tal-epatite B (HBV, *hepatitis B virus*) u/jew pożittivi għall-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV, *human immunodeficiency virus*). Id-data disponibbli f'pazjenti b'infezzjonijiet kkontrollati tal-HIV u storja medika passata ta' HCV u HBV attivi hija limitata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BEQVEZ ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi klinikament rilevanti (kreatinina > 2.0 mg/dL).

Anzjani

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' fidanacogene elaparvovec f'pazjenti li għandhom ≥ 63 sena ma ġewx determinati. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' fidanacogene elaparvovec fit-tfal u fl-adoloxxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'sissa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

BEQVEZ jingħata bħala infużjoni ta' doża waħda ġol-vini fuq madwar 60 minuta f'volum ta' infużjoni xieraq (ara sezzjoni 6.6).

Tagħtix l-infużjoni bħala push jew bolus ġol-vini. F'każ ta' reazzjoni għall-infużjoni waqt l-ġhoti, ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas jew titwaqqaf biex tiġi żgurata t-tollerabilità tal-pazjent. Jekk l-infużjoni titwaqqaf, tista' terġa' tinbeda b'rata aktar baxxa meta r-reazzjoni għall-infużjoni tgħaddi (ara sezzjoni 4.4).

Qabel l-ġhoti, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent (jiġifieri n-numru tal-lott) fuq il-kunjetti, il-kartuna ta' ġewwa, il-kartuna ta' barra u d-dokumentazzjoni li jkun hemm magħhom. In-numru totali ta' kunjetti li għandhom jingħataw għandu jiġi kkonfermat ukoll bl-informazzjoni speċifika għall-pazjent fuq l-LIS.

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-ġhoti, il-miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponenti aċċidentali u r-rimi tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjonijiet attivi, jew akuti jew kroniċi mhux ikkontrollati (ara sezzjoni 4.4).

Fibrozi avvanzata tal-fwied jew ċirrozi avvanzata tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Immunità preeżistenti kontra AAVRh74var

Il-formazzjoni ta' antikorpi kontra l-AAVRh74var tista' ssehh wara esponiment għal virus simili hafna għall-virus modifikat. Qabel l-ghoti, in-nuqqas ta' antikorpi għal AAVRh74var għandu jintwera bl-użu ta' assaġġ ivalidat kif xieraq (ara sezzjonijiet 4.1 u 4.2). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti għandhom jingħataw doża kemm jista' jkun qrib (eż., fi żmien 8 ġimgħat) wara l-ittestjar għall-antikorpi li jikkonferma n-nuqqas ta' antikorpi kontra l-AAVRh74var.

Evalwazzjoni ta' qabel it-trattament tal-kundizzjoni epatobiljari

L-evalwazzjoni ta' qabel it-trattament tal-kundizzjoni epatobiljari għandha tikkonferma n-nuqqas ta' mard epatobiljari klinikament sinifikanti, kif definit minn xi wieħed minn dawn ta' hawn taħt:

- il-livelli ta' alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), jew alkaline phosphatase (ALP) ikunu $> 2 \times$ tal-ogħla limitu tan-normal (ULN, *upper limit of normal*), filwaqt li jitqies li jista' jkun hemm bżonn ta' mill-inqas 2 valuri għall-interpretazzjoni tal-varjabbiltà maż-żmien (l-aktar fi żmien 4 ġimgħat)
- bilirubina $> 1.5 \times$ ULN (l-aktar fi żmien 4 ġimgħat)
- koagulopatija attwali relatata mal-fwied, ipoalbuminemija, suffeġra persistenti, ċirrozi, epatite virali attiva
- storja medika ta' ipertensjoni portali, splenomegalija, jew enċefalopatija epatika
- valutazzjoni negattiva tal-fibrozi (l-aktar 3 xhur qabel l-infużjoni)

F'każ ta' anormalitajiet radjoloġiċi tal-fwied u/jew żidiet sostnuti tal-enzimi tal-fwied, huwa rrakkomandat li jiġi kkunsidrat li ssir konsultazzjoni ma' epatologu għal valutazzjoni tal-eligibilità għall-ghoti ta' BEQVEZ.

Pazjenti b'infezzjonijiet attivi, jew akuti jew kroniċi mhux ikkontrollati

M'hemm l-ebda esperjenza klinika bl-ghoti ta' fidanacogene elaparvovec f'pazjenti b'infezzjonijiet akuti (bħal infezzjonijiet respiratorji akuti jew epatite akuta) jew infezzjonijiet kroniċi mhux ikkontrollati (bħal epatite B kronika attiva). Huwa possibbli li tali infezzjonijiet akuti jew mhux ikkontrollati jistghu jaffettwaw ir-rispons għal fidanacogene elaparvovec u jnaqqsu l-effikaċja tiegħu u/jew jikkawżaw reazzjonijiet avversi. F'pazjenti b'tali infezzjonijiet, it-trattament b'fidanacogene elaparvovec huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3). Jekk ikun hemm sinjali jew sintomi ta' infezzjonijiet attivi kroniċi akuti jew mhux ikkontrollati, it-trattament b'fidanacogene elaparvovec għandu jiġi pospost sakemm l-infezzjoni tkun fieqet jew tiġi kkontrollata.

Hemm *data* klinika limitata disponibbli f'pazjenti b'infezzjoni tal-HIV ikkontrollata ttrattati b'fidanacogene elaparvovec.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, inklużi reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u anafilassi, huma possibbli waqt jew ftit wara l-infużjoni ta' fidanacogene elaparvovec. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-infużjoni matul il-perjodu tal-infużjoni u mill-inqas għal 3 sigħat wara t-tmiem tal-infużjoni. Ir-rata ta' infużjoni rakkomandata għandha tiġi rrispettata mill-qrib sabiex tiġi żgurata t-tollerabilità tal-pazjent. Suspett ta' reazzjoni tal-infużjoni jkun jeħtieġ li l-infużjoni titnaqqas jew titwaqqaf immedjatement (ara sezzjoni 4.2). Abbażi tal-gudizzju kliniku, l-immanigġjar tar-reazzjonijiet tal-infużjoni għandu jsir skont il-linji gwida għall-immanigġjar ta' reazzjonijiet allergiċi, inklużi l-waqqfien u/jew l-ġħoti ta' trattament xieraq.

Biex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuta, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi kliniċi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuti jew ittardjati. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sintomi u s-sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom u/jew ifittxu kura ta' emergenza immedjata jekk jesperjenzaw reazzjoni relatata mal-infużjoni.

Twaqqif ta' konċentrati tal-fattur IX

Wara l-infużjoni ta' fidanacogene elaparvovec, il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-profilassi ladarba l-livelli ta' attività endoġena ta' FIX:C jitqiesu suffiċjenti biex jipprevjenu fsada spontanju.

Monitoraġġ tal-attività tal-fattur IX u l-funzjoni tal-fwied

Wara l-ġħoti ta' fidanacogene elaparvovec, il-pazjenti jistgħu jiżviluppaw żieda tat-transaminases li tkun temporanja u bla sintomi (ara sezzjoni 4.8). Għalkemm l-etjoloġija eżatta taż-żidiet għadha ma ġietx stabbilita, huwa maħsub li ż-żidiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (LFTs, *liver function tests*) medjati mis-sistema immunitarja huma r-riżultat ta' rispons attiv mill-kapsid tal-AAV b'liżi u infjammazzjoni sussegwenti tal-epatociti.

Il-livelli tal-ALT/AST u tal-attività tal-fattur IX għandhom jiġu mmonitorjati wara l-ġħoti ta' fidanacogene elaparvovec (ara Tabella 2). Huwa rakkomandat il-monitoraġġ tal-fosfokinażi tal-kreatina (CPK) biex issir evalwazzjoni għal kawżi alternattivi għal żidiet fl-ALT (inkluż medikazzjonijiet jew aġenti potenzjalment epatotossiċi, konsum tal-alkoħol, jew eżerċizzju intensiv). It-trattament bil-kortikosteroidi għandu jinbeda bħala rispons għal żidiet fil-livelli ta' aminotransferase sabiex jiġu kkontrollati r-reazzjonijiet epatiċi u jiġi evitat jew imtaffi tnaqqis potenzjali fl-espressjoni tat-transġene (ara Tabella 3 u Tabella 4).

Matul l-ewwel sitt xhur wara l-ġħoti ta' BEQVEZ, l-għan tal-monitoraġġ epatiku u tal-fattur IX huwa li jiġu identifikati żidiet fit-transaminases li jistgħu jissuġġerixxu jew ikunu akkumpanjati minn tnaqqis fl-attività tal-fattur IX u jistgħu jindikaw il-ħtieġa li jinbeda t-trattament bil-kortikosteroidi. Wara l-ewwel 6 xhur ta' wara l-ġħoti ta' BEQVEZ, il-monitoraġġ epatiku u tal-fattur IX huwa maħsub biex jivvaluta s-saħħa tal-fwied u r-riskju ta' fsada.

Tabella 2. Funzjoni epatika rakkomandata (ALT u AST) u monitoraġġ tal-attività tal-fattur IX*

Perjodu ta' żmien	Frekwenza tal-monitoraġġ ^a
Ġimġhat 1 sa 12	Darba jew darbtejn fil-ġimġha
Ġimġhat 13 sa 18	Kull ġimġha
Ġimġhat 19 sa 52 (l-aħħar ta' sena 1)	F'ġimġhat 24, 32, 42 u 52
Sena 2 sal-aħħar ta' sena 3 ^b	Kull tliet xhur
Sena 4 sal-aħħar ta' sena 6	Darbtejn fis-sena
Wara sena 6	Kull sena

*Fejn possibbli, huwa rakkomandat li jintuża l-istess laboratorju għall-monitoraġġ matul iż-żmien, b'mod partikolari matul il-perjodu ta' żmien għat-tehid tad-deċiżjonijiet dwar it-trattament bil-kortikosteroidi, biex jiġi mminimizzat l-impatt tal-

varjabbiltà bejn il-laboratorji.

- ^a Huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ ta' kull ġimgħa, u kif indikat klinikament, waqt it-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi. L-aġġustament fil-frekwenza tal-monitoraġġ jista' jkun indikat ukoll skont is-sitwazzjoni individwali tal-pazjent
- ^b Jibda fil-ġimgħa 65

Varjabbiltà ta' testijiet għall-attività tal-fattur IX

Fir-rigward tal-monitoraġġ tal-attività tal-fattur IX, ir-riżultati minn studju fuq il-post jindikaw varjabbiltà fil-laboratorji bejn ir-reagenti differenti ta' stadju wiehed li ntużaw f'dan l-istudju, b'aktar varjabbiltà fil-livelli aktar baxxi (0.025 IU/mL). Dawn ir-riżultati jappoġġaw *data* preċedenti li wriet differenzi fl-attività tal-fattur IX minn varjant FIX R338L derivat mit-transġene f'assaġġi differenti ta' stadju wiehed u assaġġi kromogeniċi, b'attività tal-fattur IX konsistentement oġġla li għet osservata għall-assaġġi ta' stadju wiehed ibbażati fuq is-silika.

Huwa rakkomandat li fejn possibbli jintuża l-istess laboratorju (assaġġi kromogeniċi jew ta' stadju wiehed) għall-monitoraġġ tal-attività tal-fattur IX maż-żmien, partikolarment matul il-perjodu ta' żmien għat-tehid ta' deċiżjoni dwar it-trattament bil-kortikosteroidi, biex jiġi mminimizzat l-impatt ta' varjabbiltà fil-laboratorji.

Abbażi ta' studju *in vitro*, il-proteina tal-varjant tat-transġene FIX-R338L, fil-kampjuni tal-plażma tal-partecipanti li kienu qed jiehdu fidanacogene elaparovvec ma interferix xietx mal-identifikazzjoni tal-attività FIX minn prodotti FIX derivati mill-plażma, rikombinanti, jew rikombinanti b'half-life estiża, li kienu miżjuda fil-kampjuni tal-plażma u vvalutati b'żewġ assaġġi ta' stadju wiehed (OS, *one-stage*) (Actin FSL u SynthASil) kif ukoll b'assaġġ kromogeniku bl-użu ta' Rox FIX. Prodotti FIX rikombinanti pegilati bil-glycol ma ġewx ivvalutati fl-istudju. Huwa ssuġġerit li ma jintużax assaġġ tal-ħin tat-tromboplastina parzjali attiv (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) ibbażat fuq is-silika għall-kejl ta' FIX:C fil-preżenza ta' prodotti FIX (rikombinanti); għandha ssir referenza għall-informazzjoni rispettiva tal-prodott għall-gwida tal-monitoraġġ meta jintużaw prodotti FIX (rikombinanti).

Bidu u użu ta' kortikosteroidi

It-trattament bil-kortikosteroidi għandu jinbeda jekk jiġu osservati żidiet fil-livelli ta' aminotransferase jew jekk jiġi osservat tnaqqis fl-attività tal-fattur IX biex tinżamm l-espressjoni tat-transġene minn epatoċiti trasdotti (ara Tabella 3 u Tabella 4). Hemm informazzjoni limitata fir-rigward tal-benefiċċju li jinbeda kors ġdid ta' kortikosteroidi wara l-ewwel 6 xhur tal-għoti ta' BEQVEZ.

Tabella 3 tagħti l-kors rakkomandat bi tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi orali (jiġifieri, prednisone/prednisolone) li se jkun l-ewwel kunsiderazzjoni għat-trażżin ta' anormalitajiet f'testijiet tal-laboratorji epatiċi. Huwa rakkomandat li ssir referenza għall-informazzjoni tal-prodott tal-kortikosteroidi għar-riskju u l-prekawzjonijiet meħtieġa. Fin-nuqqas ta' etjoloġija alternattiva, it-trattament bil-kortikosteroidi għal epatite indotta mill-vettur ikun rakkomandat hafna jekk jintlaħaq xi wiehed mill-kriterji li ġejjin:

Żieda fit-transaminases (ALT u AST)

- Valur tat-transaminases ta' $2 \times \text{ULN}$ jew żieda waħda ta' ≥ 1.5 darbiet mill-aħħar valur miqsub qabel l-infuzjoni (ara sezzjoni 4.2).
- Żidiet konsekuttivi.

Tnaqqis fl-attività tal-Fattur IX

- Tnaqqis sinifikanti wiehed li jista' jwassal għar-riskju ta' fsada, mhux assoċjat ma' infużjoni riċenti ta' prodott estern tal-fattur IX jew inibitur tal-fattur IX.
- Tnaqqis konsekuttiv jekk isehh matul l-ewwel 120 jum ta' wara l-infużjoni.

Tabella 3. Kors ta' trattament rakkomandat għall-kortikosteroidi orali

Skeda (kors ta' trattament bil-kortikosteroidi orali)	Prednisolone/prednisone (mg/jum)
Ġimgħa 1	~ 60 sa 100 skont il-piż tal-ġisem
Ġimgħa 2	60*
Ġimgħa 3	40
Ġimgħa 4	30
Ġimgħa 5	30
Doża ta' manteniment sakemm l-ALT/AST jergħu lura għal-livell tal-linja bażi	20
Naqqas id-doża b'mod gradwali wara li jkun intlaħaq il-livell tal-linja bażi	Naqqas b'5 mg/jum sakemm tinkiseb doża ta' 10 mg/jum imbagħad naqqas b'2.5 mg/ġimgħa sa 5 mg kuljum.

* It-tnaqqis gradwali sussegwenti ta' prednisolone/prednisone m'għandux jinbeda qabel ma l-ALT u/jew l-AST ikunu naqsu għal mill-inqas 2 testijiet tal-laboratorju konsekuttivi jew ikunu reġġu lura għal madwar il-livelli tal-linja bażi (qabel l-ghoti) u kwalunkwe tnaqqis fl-attività tal-fattur IX tal-fattur IX ikun baqa' stabbli.

Jekk ma jkun hemm l-ebda evidenza ta' riżoluzzjoni taż-żieda tat-transaminases jew fit-tnaqqis fl-attività tal-fattur IX wara l-ewwel ġimgħa tat-trattament bil-kortikosteroidi orali, ikkunsidra li tuża tahlita ta' methylprednisolone ġol-vini u kortikosteroidi orali u għandu jiġi kkonsultat epatologu kif meħtieġ (ara Tabella 4).

Tabella 4. Kors ta' trattament rakkomandat għal kortikosteroidi ġol-vini u orali mogħtija flimkien

Skeda (kors ta' trattament bil-kortikosteroidi)	Prednisolone/prednisone orali (mg/jum)	Methylprednisolone ġol-vini (mg/jum)
Jiem 1* sa 3	Mhux applikabbli	1 000
Jiem 4 sa 7	20	Mhux applikabbli
Ġimgħa 2	60	Mhux applikabbli
Ġimgħa 3	60	Mhux applikabbli
Ġimgħa 4	40	Mhux applikabbli
Ġimgħa 5	30	Mhux applikabbli
Ġimgħa 6	30	Mhux applikabbli
Ġimgħa 7	20	Mhux applikabbli
Ġimgħa 8	10	Mhux applikabbli
Ġimgħa 9	5	Mhux applikabbli

* Jum 1 taż-żieda fit-trattament

Monitoraġġ għall-iżvilupp ta' inibituri tal-fattur IX tal-fattur IX

M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f'pazjenti b'inibituri tal-fattur IX tal-fattur IX li jistgħu jiġu identifikati ttrattati b'fidanacogene elaparovvec. BEQVEZ mhux indikat għal użu f'pazjenti bi storja ta' inibituri tal-fattur IX (ara sezzjoni 4.1).

Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju għall-iżvilupp ta' inibituri għal fattur IX wara l-ghoti ta' BEQVEZ. Għandu jitwettagħ assaġġ li jidentifika inibituri tal-fattur IX jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata, jew jekk il-livelli tal-attività tal-fattur IX fil-plażma jonqsu.

Riskju ta' tumuri malinni b'rabta mal-integrazzjoni tal-vettur fid-DNA taċ-ċelluli tal-ġisem

Billi hemm riskju teoretiku ta' trasformazzjoni malinna li twassal għal kanċer li jirriżulta mill-integrazzjoni medjata mill-AAV fid-DNA taċ-ċellula ospitanti, għandu jiġi kkonsidrat monitoraġġ regolari ta' segwitu fit-tul (ara Segwitu fit-tul).

Huwa rakkomandat li pazjenti b'fatturi ta' riskju preezistenti għal karċinoma epatoċellulari (bħal fibrozi epatika, mard tal-epatite C jew B, mard tal-fwied xahmi mhux alkoholiku) isirulhom skriningi regolari ta' ultrasound tal-fwied u jiġu mmonitorjati regolarment għal żidiet fl-alfafetoproteina (AFP, *alpha-fetoprotein*) fuq bażi annwali għal mill-inqas 5 snin wara l-ghoti ta' BEQVEZ (ara sezzjoni 4.3).

Fil-każ li jsehh tumor malinn, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jiġi kkuntattjat mill-professjonist tal-kura tas-saħħa li qed jipprova t-trattament għal istruzzjonijiet dwar il-ġbir tal-kampjuni tal-pazjenti għall-eżami tal-integrazzjoni tal-vettur potenzjali u għall-analiżi tas-sit tal-integrazzjoni.

Miżuri fir-rigward tat-tixrid tad-DNA tat-transġene

Il-pazjenti rġiel għandhom jiġu infurmati dwar il-htieġa ta' miżuri kontraċettivi għalihom jew għas-shab tagħhom li jistgħu jgħorġu tqal. BEQVEZ mhux rakkomandat f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal (ara sezzjoni 4.6).

BEQVEZ jista' jiġi trażmess lil persuni oħra mill-pazjent li qed jirċievi t-trattament permezz ta' eskrezzjonijiet u tnixxijiet tal-pazjent (ara sezzjoni 5.2). It-tixrid temporanju tal-vettur tat-terapija tal-ġeni bbażati fuq AAV mogħtija għol-vini jsehh primarjament mill-awrina, u sa ċertu punt mill-bżiġ u l-mukus.

Biex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' trażmissjoni lil persuni oħra, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet dwar l-iġjene xierqa tal-idejn meta jiġu f'kuntatt dirett ma' sekrezzjonijiet jew eskrezzjonijiet tal-pazjent.

Dawn il-prekawzjonijiet għandhom jiġu segwiti għal 6 xhur wara l-infuzjoni ta' BEQVEZ, b'mod speċjali f'każ ta' tqala jew immunodeficienza ta' kuntatti mill-qrib.

Riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi

F'pazjenti b'emofilja B b'fatturi ta' riskju preezistenti għal avvenimenti tromboemboliċi, bħal storja medika ta' mard kardjovaskulari jew kardjometaboliku, arterjosklerożi, ipertensjoni, dijabete, età avvanzata, ir-riskju potenzjali ta' tromboġenicità jista' jkun oġġla wara t-trattament.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati qabel u wara l-ghoti ta' fidanacogene elaparvovec għall-fatturi ta' riskju għal trombożi u fatturi ta' riskju kardjovaskulari ġenerali. Abbażi tal-livelli ta' attività tal-fattur IX miksubin, il-pazjenti għandhom jingħataw parir skont il-kundizzjoni individwali tagħhom. Il-pazjenti għandhom ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk josservaw sinjali jew sintomi li jistgħu jindikaw avveniment trombotiku.

Pazjenti immunokompromessi

Fl-istudji kliniċi b'fidanacogene elaparvovec ma ġewx irreġistrati pazjenti immunokompromessi, inklużi pazjenti li kienu qed jingħataw trattament immunosoppressiv fit-30 jum ta' qabel l-infuzjoni ta' fidanacogene elaparvovec.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dan il-prodott mediċinali f'dawn il-pazjenti ma ġewx determinati. L-użu f'pazjenti immunokompromessi huwa bbażat fuq il-gudizzju tal-professjonist tal-kura tas-saħħa, b'kunsiderazzjoni tas-saħħa ġenerali tal-pazjent u l-potenzjal għall-użu ta' kortikosteroidi wara t-trattament b'fidanacogene elaparvovec.

Użu ta' konċentrati tal-fattur IX jew aġenti emostatiċi wara trattament b'fidanacogene elaparvovec

Wara l-ghoti ta' fidanacogene elaparvovec:

- Jistgħu jintużaw konċentrati/aġenti emostatiċi tal-fattur IX fl-immanigġjar tal-ambjent perioperattiv u f'każ ta' proċeduri invażivi, kirurġija, trawma, jew emorraġija, f'konformità mal-

linji gwida attwali tat-trattament għall-immaniġġjar tal-emofilja u abbażi tal-livelli attwali tal-attività tal-fattur IX tal-pazjent.

- Jekk il-livelli ta' attività tal-fattur IX tal-pazjent ikunu b'mod konsistenti ≤ 2 IU/dLu l-pazjent esperjenza episodji rikorrenti ta' fsada spontanja, it-tobba għandhom jikkunsidraw l-użu ta' konċentrati tal-fattur IX biex jimminimizzaw tali episodji, bi qbil mal-linji gwida attwali tat-trattament għall-immaniġġjar tal-emofilja. Il-ġogi fil-mira għandhom jiġu ttrattati f'konformità mal-linji gwida rilevanti tat-trattament.

Meta tkun qed timmonitorja l-attività emostatika ta' pazjent, jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4 għat-testijiet tal-laboratorju wara l-infużjoni ta' BEQVEZ.

Trattament ripetut u impatt għal terapiji oħra medjati minn AAV

Għadu mhux magħruf jekk tistax tiġi ripetuta t-terapija b'fidanacogene elaparvovec jew taht liema kundizzjonijiet jista' jsir dan, u sa liema punt l-antikorpi endoġeni inkroċjati endoġeni żviluppati jistgħu jinteragixxu mal-kapsidi ta' vetturi AAV użati minn terapiji tal-ġeni oħra, b'impatt potenzjali fuq l-effikaċja tat-trattament tagħhom.

Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Pazjenti ttrattati b'dan il-prodott mediċinali m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti u ċelluli għat-trapjant. Din l-informazzjoni hija pprovduta fil-Kard tal-Pazjent li għandha tingħata lill-pazjent wara t-trattament.

Segwitu fit-tul

Il-pazjenti huma mistennija li jiġu rreġistrati f'reġistru biex il-pazjenti bl-emofilja jiġu segwiti għal 15-il sena wara l-infużjoni, biex is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' din it-terapija tal-ġeni jiġu mifhuma aħjar.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

BEQVEZ se jiġi dilwit b'soluzzjonijiet li fihom is-sodium (ara sezzjoni 6.6) u dan għandu jiġi kkunsidrat fir-rigward tas-sodium totali mis-sorsi kollha li se jingħataw lill-pazjent.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Prodotti jew sustanzi mediċinali epatotossiċi

L-esperjenza bl-użu ta' fidanacogene elaparvovec f'pazjenti li qed jirċievu prodott mediċinali epatotossiku jew li jużaw sustanzi epatotossiċi hija limitata. Għandha tingħata attenzjoni meta jiġu mogħtija sustanzi mediċinali b'potenzjal epatotossiku, supplimenti erbali, u alkoħol lil pazjenti ttrattati b'fidanacogene elaparvovec, peress li l-effikaċja ta' fidanacogene elaparvovec tista' titnaqqas, u r-riskju ta' reazzjonijiet epatiċi serji jista' jiżdied wara l-ġhoti ta' fidanacogene elaparvovec.

Qabel l-ġhoti ta' fidanacogene elaparvovec, il-prodotti mediċinali konkomitanti eżistenti tal-pazjent għandhom jiġu riveduti biex jiġi ddeterminat jekk għandhomx jiġu modifikati biex jiġu evitati interazzjonijiet antiċipati possibbli.

Wara l-ġhoti ta' fidanacogene elaparvovec, il-medikazzjonijiet konkomitanti tal-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod partikolari matul l-ewwel sena, u għandha tiġi evalwata l-htieġa li l-prodotti

medicinali konkomitanti jinbidlu abbażi tal-istat tas-saħħa tal-fwied u r-riskju għall-pazjenti. Meta tinbeda medikazzjoni ġdida, huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-livelli ta' attività tal-ALT u l-fattur IX (eż. minn kull ġimgħa sa kull ġimagħtejn għall-ewwel xahar) biex jiġu vvalutati l-effetti potenzjali fuq iż-żewġ livelli.

Interazzjonijiet ma' prodotti medicinali li jistgħu jnaqqsu jew iżidu l-konċentrazzjonijiet tal-kortikosteroidi fil-plażma

Prodotti medicinali li jistgħu jnaqqsu jew iżidu l-konċentrazzjoni tal-kortikosteroidi fil-plażma (eż., prodotti medicinali li jinduċu jew jinibixxu ċ-ċitokromu P450 3A4) jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tal-kors tal-kortikosteroidi jew iżidu l-effetti sekondarji tagħhom (ara sezzjoni 4.4).

Tilqim

Qabel l-infuzjoni ta' fidanacogene elaparvovec, it-tilqim tal-pazjent għandu jkun ikkonfermat li huwa aġġornat. L-iskeda tat-tilqim tal-pazjent jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata biex takkomoda terapija immunomodulatorja konkomitanti. Vaċċini ħajjin m'għandhomx jingħataw lil-pazjenti waqt li jkunu fuq terapija immunomodulatorja.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Ma sarux studji dedikati dwar il-fertilità tal-annimali/tal-embrijun u l-fetu biex jissostanzjaw jekk l-użu f'nisa li jistgħu joħorġu tqal u waqt it-tqala jistax ikun ta' ħsara għat-tarbija tat-twelid (riskju teoretiku ta' integrazzjoni ta' vettur virali fiċ-ċelluli tal-fetu permezz ta' trażmissjoni vertikali). Barra minn hekk, m'hemm l-ebda *data* disponibbli biex issir rakkomandazzjoni dwar tul ta' żmien speċifiku għal miżuri kontraċettivi f'nisa li jistgħu joħorġu tqal. Għaldaqstant, l-użu ta' BEQVEZ mhux irrikmandat f'nisa li jistgħu joħorġu tqal.

Kontraċezzjoni wara l-ġhoti fl-irġiel

Għal 6 xhur wara l-ġhoti ta' fidanacogene elaparvovec, il-pazjenti ttrattati li għandhom potenzjal riproduttiv u s-sieħba tagħhom li tista' toħroġ tqila għandhom jevitaw jew jipposponu t-tqala bl-użu ta' kontraċezzjoni ta' barriera u jevitaw kuntatt mas-semen. Irġiel ittrattati b'fidanacogene elaparvovec m'għandhomx jagħtu s-semen b'rex ir-riskju potenzjali ta' trażmissjoni fil-linja ġerminali tal-missier jiġi mminimizzat (ara sezzjoni 4.4).

Tqala

Esperjenza dwar l-użu ta' dan il-prodott medicinali waqt it-tqala mhijiex disponibbli. Ma sarux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali. L-użu fidanacogene elaparvovec mhux irrikmandat waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk fidanacogene elaparvovec jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. BEQVEZ m'għandux jintuza waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-effetti ta' fidanacogene elaparvovec fuq il-fertilità tan-nisa jew tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

L-infuzjoni ta' fidanacogene elaparvovec jista' jkollha effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem

magni. Minhabba reazzjonijiet avversi potenzjali bhal uġigh ta' ras u sturdament li sehnew fit wara l-ghoti ta' fidanacogene elaparovvec, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti meta jsuqu u jhaddmu makkinarju sakemm ikunu ċerti li dan il-prodott mediċinali ma jaffettwahomx hażin (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjoni avversa rrapportata b' mod frekwenti wara l-ghoti kienet żieda fit-transaminases (43.3%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' fidanacogene elaparovvec giet evalwata f' 60 pazjent li rċewew id-doża rakkomandata (5×10^{11} ġenomi vetturi/kg) f' 2 studji kliniċi open-label. Ir-reazzjonijiet avversi identifikati b' fidanacogene elaparovvec huma ppreżentati f' Tabella 5.

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma derivati skont il-konvenzjonijiet li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

Tabella 5. Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi għal fidanacogene elaparovvec

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigh ta' ras, Sturdament	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Uġigh addominali **, Nawsja	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fit-transaminases*	Komuni ħafna
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Dem, Astenija	Komuni
Investigazzjonijiet	Żieda fil-kreatinina tad-dem, Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-dem	Komuni

* Tinkludi t-termini żieda fl-alanine aminotransferase (ALT), żieda fl-aspartate aminotransferase (AST), żieda fl-enzimi tal-fwied, funzjoni anormali tal-fwied, test anormali tal-funzjoni tal-fwied, żieda fit-transaminases.

** Jinkludi uġigh addominali u uġigh epigastriku.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Anormaltazjiet f' testijiet tal-laboratorju tal-fwied

Tlieta u erbgħin mis-60 (71.7%) pazjent kellhom żidiet fl-ALT u 44 mis-60 (73.3%) pazjent kellhom żidiet fl-AST. Sebgha u tletin mis-60 (61.7%) pazjent b' żidiet fl-ALT esperjenzaw ukoll żidiet fl-AST. Iż-żmien medjan tal-bidu tal-ewwel żieda fl-ALT kien ta' 39 jum (medda: 2 sa 2186 jum) u l-żmien medjan għar-riżoluzzjoni tal-ewwel żieda fl-ALT kien ta' 13-il jum (medda: 4 sa 1373 jum). L-episodji kollha ta' żieda fl-ALT (52/52) fil-partecipanti kollha (36/36) li bdew fi żmien 120 jum tal-infuzjoni b' fidanacogene elaparovvec għaddew. Wiehed u tletin partecipant kellhom 58 episodju ta' żieda fl-ALT wara jum 120, u 83% tal-episodji kienu għaddew fiż-żmien meta waqfet tingabar id-data. Minn dawk li ma fixx 3 pazjenti biss baqgħu f' $> \text{ULN}$.

Wiehed u tletin minn 60 (51.7%) pazjent irċewew kortikosteroidi. Iż-żmien medju sa meta nbdew il-kortikosteroidi kien ta' 46 jum. It-tul medjan tat-trattament bil-kortikosteroidi kien ta' 112-il jum

(medda: 41 sa 276 jum). Fost dawk li rċevew il-kortikosteroidi (n=31), l-ebda pazjent ma esperjenza żidiet fl-ALT jew fil-bilirubina ta' Grad 3 jew oghla kif muri f'Tabella 6 hawn taht.

Tabella 6. Numru (%) ta' pazjenti b'żieda fl-ALT jew fil-bilirubina u bidla fil-grad taż-żieda bejn qabel il-bidu tal-kortikosteroidi u wara l-waqfien tat-trattament bil-kortikosteroidi

	N=31* n (%)		
Żieda fl-ALT ta' ≥ Grad 3 qabel it-trattament bil-kortikosteroidi [^]	0 (0%)		
Żieda fl-ALT ta' ≥ Grad 3 wara l-waqfien tat-trattament bil-kortikosteroidi ^{&}	0 (0%)		
Żieda fil-bilirubina ta' ≥ Grad 3 qabel it-trattament bil-kortikosteroidi [^]	0 (0%)		
Żieda fil-bilirubina ta' ≥ Grad 3 wara l-waqfien tat-trattament bil-kortikosteroidi ^{&}	0 (0%)		
	Wara l-waqfien tat-trattament bil-kortikosteroidi^{&}		
Qabel it-trattament bil-kortikosteroidi	Normali	Grad 1	Grad 2
Żieda fl-ALT			
Normali	16 (51.6%)	4 (12.9%)	0
Grad 1	8 (25.8%)	2 (6.5%)	0
Grad 2	1 (3.2%)	0	0
Żieda fil-bilirubina			
Normali	28 (90.3%)	3 (9.7%)	0
Grad 1	0	0	0

* Parteċipanti li rċevew il-kortikosteroidi.

[^] L-ahhar riżultati tal-enzimi tal-fwied tal-ALT u tal-bilirubina qabel il-bidu tat-trattament bil-kortikosteroidi.

[&] L-oghla riżultati tal-enzimi tal-fwied tal-ALT u tal-bilirubina wara l-waqfien tat-trattament bil-kortikosteroidi.

Gradi CTCAE għaż-żieda fl-ALT: Grad 1: > ULN sa $3.0 \times$ ULN jekk il-linja bażi kienet normali; 1.5 sa $3.0 \times$ il-linja bażi jekk il-linja bażi kienet anormali. Grad 2: > 3.0 sa $5.0 \times$ ULN jekk il-linja bażi kienet normali; > 3.0 sa $5.0 \times$ il-linja bażi jekk il-linja bażi kienet anormali. Grad 3: > 5.0 sa $20.0 \times$ ULN jekk il-linja bażi kienet normali; > 5.0 sa $20.0 \times$ il-linja bażi jekk il-linja bażi kienet anormali. Grad 4: > $20.0 \times$ ULN jekk il-linja bażi kienet normali; > $20.0 \times$ il-linja bażi jekk il-linja bażi kienet anormali.

Gradi CTCAE għaż-żieda fil-bilirubina: Grad 1: > ULN sa $1.5 \times$ ULN jekk il-linja bażi kienet normali; 1.0 sa $1.5 \times$ il-linja bażi jekk il-linja bażi kienet anormali. Grad 2: > 1.5 sa $3.0 \times$ ULN jekk il-linja bażi kienet normali; > 1.5 sa $3.0 \times$ il-linja bażi jekk il-linja bażi kienet anormali. Grad 3: > 3.0 sa $10.0 \times$ ULN jekk il-linja bażi kienet normali; > 3.0 sa $10.0 \times$ il-linja bażi jekk il-linja bażi kienet anormali. Grad 4: > $10.0 \times$ ULN jekk il-linja bażi kienet normali; > $10.0 \times$ il-linja bażi jekk il-linja bażi kienet anormali.

Immunogenicità

L-għoti ta' fidanacogene elaparvovec għandu l-potenzjal li jiġġenera immunità fil-forma ta' antikorpi newtralizzanti kontra l-kapsid tal-vettur, it-transġene (fattur IX derivat minn virus) u bħala rispons ċellulari kontra ċ-ċelloli trasdotti li jipproduċu l-fattur IX.

L-ebda pazjent ma żviluppa inibituri tal-fattur IX matul l-istudji kliniċi bl-użu ta' fidanacogene elaparvovec. M'hemm l-ebda *data* attwali dwar l-effikaċja ta' fidanacogene elaparvovec meta użat f'pazjenti bi storja medika ta' inibituri tal-fattur IX.

Giet osservata zieda sostnuta fl-antikorpi newtralizzanti kontra l-AAVRh74var wara l-ghoti ta' fidanacogene elaparvovec fl-individwi kollha li pparteċipaw fl-istudji kliniċi u kellhom valutazzjoni tal-antikorpi newtralizzanti. Fl-istudju kliniku tal-Fażi 3, il-valur medju tat-titru tal-antikorpi newtralizzanti kontra l-AAVRh74var fil-gimgha 52 kien 28 531.10 u baqa' ġeneralment għoli fl-valutazzjoni tal-gimgha 156.

Pazjenti ttrattati b'fidanacogene elaparvovec ġew ittestjati għal risponsi immunitarji ċellulari għall-ġabra ġenerali tal-kapsid u l-ġabra ġenerali tal-fattur IX bl-użu ta' assaġġ tal-IFN- γ ELISpot. Ir-riżultati ta' ELISpot ma wrewx xejra ta' rispons preżunt taċ-ċelluli T (ibbażat fuq ELISpot pożittiv) bħala funzjoni taż-żmien matul il-perjodu ta' sena wara l-infużjoni fl-istudji kliniċi tal-Fażi 3 jew tal-Fażi 1/2.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżża f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda *data* disponibbli mill-istudji kliniċi dwar doża eċċessiva ta' fidanacogene elaparvovec. Huwa rakkomandat li jsiru osservazzjoni klinika mill-qrib u monitoraġġ tal-parametri tal-laboratorju (inklużi l-kimika klinika u l-ematoloġija) għal rispons immunitarju sistemiku (ara sezzjoni 4.4). F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat it-trattament sintomatiku u ta' appoġġ, kif meqjus meħtieġ mit-tabib li jkun inkarigat mit-trattament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Fatturi tal-koagulazzjoni tad-demm, Kodiċi ATC: **mhux assenjat**

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fidanacogene elaparvovec huwa terapija tal-ġeni mfassla biex tintroduċi kopja funzjonali tal-varjant Padua b'attività għolja tal-ġene tal-fattur IX (FIX-R338L) fiċ-ċelluli trasdotti biex tindirizza l-kawża ewlenija monogenika tal-emofilja B.

Fidanacogene elaparvovec huwa vettur AAV rikombinanti li ma jirreplikax li juża l-kapsid tal-AAVRh74var biex iwassal transġene tal-fattur IX uman stabbli. Il-kapsid tal-AAVRh74var huwa kapaċi li jittrasduċi l-epatoċiti, is-sit naturali tas-sinteżi tal-fattur IX. Il-ġene tal-fattur IX preżenti f'fidanacogene elaparvovec huwa ddisinjat biex joqgħod b'mod predominanti bħala DNA episomali ġewwa ċelluli trasdotti u l-espressjoni tat-transġene hija mmexxija minn promotur speċifiku għall-fwied, li jirriżulta fl-espressjoni kontinwa u sostnuta tal-proteina tal-fattur IX speċifika għat-tessut.

It-terapija b'fidanacogene elaparvovec tirriżulta f'attività koagulanti tal-fattur IX derivat minn vettur li tista' titkejjel.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' fidanacogene elaparvovec giet evalwata fi studju open-label ta' Fażi 3 f'diversi siti (C0371002, N = 45). L-istudju rreġistra pazjenti rġiel adulti li kellhom bejn 18 u 62 sena b'emofilja B moderatament severa għal severa (attività tal-fattur IX $\leq 2\%$) li kienu negattivi għal antikorp newtralizzanti (nAb) għal AAVRh74var u li rċevew doża waħda ta' infużjoni ġol-vini ta' fidanacogene elaparvovec f'doża ta' 5×10^{11} vg/kg ta' piż tal-ġ isem. Il-pazjenti se jkomplu s-segwitu

wara l-infuzjoni għal total ta' 6 snin għal kull pazjent. Il-pazjenti kollha temmew studju inizjali ta' mill-inqas 6 xhur biex tingabar *data* tal-linja bażi dwar fsada u l-infuzjoni, fejn il-pazjenti kienu qed jirċievu profilassi bħas-soltu. Din id-*data* serviet bħala l-kontroll għat-tqabbil mad-*data* tal-effikaċja ta' wara l-infuzjoni ta' fidanacogene elaparvovec.

L-istudju eskluda pazjenti b'infezzjoni attiva ta' epatite B jew Ċ, ALT/AST/ALP > 2 × ULN, bilirubina > 1.5 x ULN, mard instabbli tal-fwied jew tal-marrara, u fibrozi sinifikanti tal-fwied. Tlieta u tletin minn 45 (73.3%) pazjent kienu Bojod, 7 (15.6%) kienu Ażjatiċi, 1 (2.2%) kien Iswed jew Afrikan Amerikan u 4 (8.9%) ma ġewx irrappurtati.

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien ir-rata annwalizzata ta' fsada (ABR, *annualised bleeding rate*) għal fsada totali (ittrattata u mhux ittrattata) minn ġimgha 12 sa xahar 15 meta mqabbel ma' kura tas-soltu ta' kors ta' sostituzzjoni ta' profilassi ta' fattur IX bit-tqabbil ta' qabel u wara l-infuzjoni ta' fidanacogene elaparvovec.

Il-punti ta' tmiem sekondarji kienu jinkludu l-ABR għal fsada ttrattata, ir-rata annwalizzata ta' infużjoni (AIR, *annualised infusion rate*) tal-fattur IX eżoġenu, u l-konsum annwalizzat ta' FIX, kollha minn ġimgha 12 sa xahar 15. Il-livell ta' attività tal-fattur IX derivat mill-vettur huwa ppreżentat sa 36 xahar.

ABR u l-użu annwalizzat tal-fattur IX eżoġenu

L-ABR_{totali} miġbura fil-perjodu inizjali ta' qabel l-infuzjoni tal-vettur waqt li kien qed jinghata kors ta' profilassi ta' kura ta' rutina kienet 4.50 (CI ta' 95%: 1.84, 7.16) u l-ABR_{totali} minn ġimgha 12 sa xahar 15 wara l-infuzjoni ta' fidanacogene elaparvovec kienet 1.44 (CI ta' 95%: 0.57, 2.31). Fidanacogene elaparvovec irriżulta fi tnaqqis statistikament sinifikanti fl-ABR_{totali} (differenza fit-trattament u CI ta' 95%: -3.06 [-5.34, -0.78], p = 0.0084 miż-żewġ naħat) meta mqabbla mal-profilassi tal-fattur IX.

Sitta minn 45 (13.3%) pazjent reġġu bdew il-profilassi tal-fattur IX wara l-infuzjoni ta' fidanacogene elaparvovec (raġuni primarja: 5 minhabba FIX:C baxx u 1 minhabba l-frekwenza tal-fsada), biż-żmien sa ma reġa' nbda li jvarja minn 5.1 xhur sa 20.5 xahar.

Ir-riżultati tal-effikaċja ta' fidanacogene elaparvovec fir-rigward tal-ABR_{totali}, l-ABR_{tratt}, l-ABR_{totali} ta' tipi speċifiċi (spontanja, tal-ġog, tal-ġog fil-mira), l-AIR u l-konsum annwalizzat ta' FIX huma murija f'Tabella 7.

Tabella 7. Studju C0374002: ir-rata annwalizzata ta' fsada, l-infużjonijiet tal-fattur annwalizzat u l-konsum tal-fattur IX annwalizzat

	Profilassi tal-fattur IX (N=45)	BEQVEZ (N=45)
ABR_{totali}*		
Stima bbażata fuq mudell (CI ta' 95%)	4.50 (1.84, 7.16)	1.44 (0.57, 2.31)
Differenza fit-trattament (CI ta' 95%)		-3.06 (-5.34, -0.78)
Valur p għad-differenza fit-trattament		0.0084
Tnaqqis percentwali (CI ta' 95%)		68.0% (44.3%, 81.7%)
n (%) ta' pazjenti mingħajr ebda fsada	13 (28.9)	28 (62.2)

	Profilassi tal-fattur IX (N=45)	BEQVEZ (N=45)
ABR_{tratt}		
Stima bbażata fuq mudell (CI ta' 95%)	3.34 (1.70, 4.98)	0.73 (0.23, 1.23)
Differenza fit-trattament (CI ta' 95%)		-2.61 (-4.27, -0.96)
Valur p għad-differenza fit-trattament		0.0020
Tnaqqis percentwali (CI ta' 95%)		78.2% (51.6%, 90.1%)
n (%) ta' pazjenti mingħajr ebda fsada	16 (35.6)	33 (73.3)
ABR_{totali} ta' fsada spontanju		
Stima bbażata fuq mudell (CI ta' 95%)	3.23 (0.91, 5.56)	0.68 (0.19, 1.18)
Valur p għad-differenza fit-trattament		0.0191
Tnaqqis percentwali (CI ta' 95%)		78.9% (56.0%, 89.9%)
n (%) ta' pazjenti mingħajr ebda fsada	18 (40.0)	35 (77.8)
ABR_{totali} ta' fsada fil-ġogi		
Stima bbażata fuq mudell (CI ta' 95%)	3.73 (1.32, 6.14)	0.85 (0.33, 1.38)
Valur p għad-differenza fit-trattament		0.0100
Tnaqqis percentwali (CI ta' 95%)		77.2% (57.4%, 87.8%)
n (%) ta' pazjenti mingħajr ebda fsada	20 (44.4)	31 (68.9)
AIR		
Medja (SD)	58.83 (29.056)	4.54 (10.026)
Medjan (Q1, Q3)	52.58 (46.81, 71.22)	0.00 (0.00, 3.77)
Tnaqqis percentwali		92.3%
n (%) ta' pazjenti mingħajr ebda infużjoni	0	29 (64.4)
Konsum tal-fattur IX annwalizzat (IU/kg)		
Medja (SD)	3 168.56 (1 635.545)	239.39 (539.617)
Medjan (Q1, Q3)	2 350.07 (2 010.78, 4 353.49)	0.00 (0.00, 177.09)
Tnaqqis percentwali		92.4%

* Avvenimenti ta' fsada li sehhew wara l-bidu mill-ġdid tal-profilassi ġew inklużi fl-analiżi minn ġimgha 12 sa xahar 15. Il-perjodu tal-analiżi huwa minn ġimgha 12 sa xahar 15 wara l-infużjoni ta' BEQVEZ. L-ebda parteċipant ma waqaf mill-istudju qabel xahar 15.

Stimi tal-ABR ibbażati fuq mudell u valur p fuq żewġ naħat għal differenza fit-trattament minn mudell lineari ġeneralizzat b'kejl ripetuti (GLM, *generalised linear model*) b'distribuzzjoni binomjali negattiva u funzjoni ta' rabta ta' identità.

Tnaqqis fil-percentwal għal ABR minn GLM ta' miżuri ripetuti b'distribuzzjoni binomjali negattiva u log link function.

$ABR_{total} = \text{Rata Annwalizzata ta' Hruġ ta' demm għall-fsada kollha (trattati u mhux ittrattati bil-fattur IX, esklużi l-fsada proċedurali)}$

$ABR_{tratt} = \text{Rata Annwalizzata ta' Hruġ ta' demm għal fsada ittrattat (trattat b'fattur IX, esklużi fsada proċedurali). CI = intervall ta' kunfidenza.}$

$AIR = \text{Rata Annwalizzata ta' Infużjoni (għal kwalunkwe raġuni, inklużi infużjonijiet perioperattivi).}$

Q1 = Trimestru 1. Q3 = Trimestru 3.

Attività tal-Fattur IX

Minn ġimgha 12 'il quddiem, il-livelli tal-fattur IX baqqu stabbli. Il-livell ta' attività tal-Fattur IX maż-żmien determinat minn assaġġ huwa ppreżentat f'Tabella 8.

Tabella 8. Studju C0371002: attività tal-fattur IX maż-żmien skont l-assaġġ

				Bidla mil-linja bażi ^s		
Żjara	n	Medja (SD)	Medjan (minimu, massimu)	LS medja (SE)	(CI ta' 95%) ^a	Valur p minn naħa waħda ^a
Assaġġ fi stadju wiehed (reagent SynthASil)*						
Ġimgha 12	44	27.79 (15.226)	26.45 (3.2, 68.6)	26.63 (2.671)	(21.39, 31.87)	< 0.0001
Xahar 6	39	27.64 (21.373)	23.20 (0.9, 99.7)	26.25 (2.679)	(21.00, 31.51)	< 0.0001
Xahar 15	39	26.17 (25.100)	22.50 (0.9, 119.0)	24.70 (2.678)	(19.44, 29.95)	< 0.0001
Xahar 24	39	26.47 (25.092)	22.90 (0.9, 123.4)	24.66 (2.688)	(19.38, 29.93)	< 0.0001
Xahar 36	13	23.83 (19.165)	21.80 (0.9, 74.8)	25.47 (3.021)	(19.54, 31.40)	< 0.0001
Assaġġ fi stadju wiehed (reagent Actin-FSL)						
Ġimgha 12	44	13.58 (8.047)	13.58 (1.7, 35.1)	12.53 (1.806)	(8.99, 16.08)	< 0.0001
Xahar 6	41	13.08 (11.170)	10.10 (0.6, 55.0)	11.93 (1.808)	(8.38, 15.47)	< 0.0001
Xahar 15	39	13.96 (15.403)	10.20 (0.9, 69.8)	12.57 (1.810)	(9.02, 16.12)	< 0.0001
Xahar 24	38	15.70 (16.392)	12.85 (0.9, 87.3)	13.81 (1.818)	(10.24, 17.37)	< 0.0001
Xahar 36	13	14.57 (12.473)	12.50 (0.9, 47.6)	16.88 (2.049)	(12.86, 20.90)	< 0.0001
Assaġġ kromogeniku						
Ġimgha 12	44	13.91 (9.302)	12.05 (1.4, 36.3)	12.78 (1.561)	(9.71, 15.84)	< 0.0001
Xahar 6	40	14.81 (12.988)	10.30 (0.9, 57.7)	13.04 (1.569)	(9.96, 16.12)	< 0.0001
Xahar 15	38	15.19 (16.647)	10.00 (0.9, 74.2)	13.60 (1.571)	(10.52, 16.69)	< 0.0001
Xahar 24	39	14.61 (16.648)	9.60 (0.9, 80.3)	13.07 (1.582)	(9.96, 16.17)	< 0.0001
Xahar 36	13	11.62 (10.549)	10.10 (0.9, 40.8)	10.45 (1.958)	(6.61, 14.29)	< 0.0001

Kwalunkwe kampjun meħud fi żmien 7 ijiem (14-il jum jekk intuża prodott b'half-life estiz) ta' terapija ta' sostituzzjoni b'FIX eżoġenu ma kienx eliġibbli.

Jekk parteċipant itira l-kunsens, hareġ kmieni mill-istudju jew reġa' beda l-profilassi b'FIX, allura l-valutazzjonijiet fiż-żjarat ta' wara l-irtirar/il-waqfien/il-bidu mill-ġdid kienu attribwiti bħala 1.9% abbażi tas-severità tal-marda tagħhom fil-linja bażi (0.9% jekk severa u 1.9% jekk moderatament severa).

* Assaġġ fi stadju wiehed ibbażat fuq is-silika

^s L-FIX:C fil-linja bażi ġie attribwit abbażi tal-livell ta' severità tal-marda rrapportat fil-linja bażi. Jekk il-partiċipant kien f'kategorija severa (FIX:C < 1%), l-FIX:C fil-linja bażi ġie attribwit bħala 0.9%. Jekk il-partiċipant kien fil-kategorija moderatament severa (FIX:C 1 sa ≤ 2%), il-FIX:C fil-linja bażi ġie attribwit bħala 1.9%.

Il-medja tal-inqas kwadrati (LS, *least square*), l-iżball standard (SE, *standard error*), is-CI ta' 95%, u l-valur-p minn naħa waħda kienu minn mudell b'effetti mħallta lineari ta' kejl ripetuti (MMRM, *repeated measures linear mixed effect model*) bil-partiċipant bħala l-effett kawwali, u ż-żjara tal-istudju bħala effett fiss. Żjarat tal-istudju b'n ≥ 10 ġew inklużi fil-mudell.

Il-proporzjonijiet tal-partiċipanti tal-Istudju C0371002 li jiksbu limiti speċifiċi tal-livell tal-attività tal-fattur IX matul iż-żmien permezz tal-assaġġ huma ppreżentati fit-Tabella 9.

Fix-xahar 15, 85% tal-pazjenti (33 minn 39) kienu fil-medda hafifa jew 'il fuq minnha (attività FIX $\geq 5\%$) abbażi ta' assaġġ SynthASil fi stadju wiehed, u 67% u 71% abbażi ta' assaġġ Actin FSL fi stadju wiehed u assaġġ kromoġeniku, rispettivament. Fix-xahar 24, 82% tal-pazjenti (32 minn 39) kienu fil-medda hafifa jew 'il fuq minnha (attività FIX $\geq 5\%$) abbażi ta' assaġġ SynthASil fi stadju wiehed, u 71% u 69% abbażi ta' assaġġ Actin FSL fi stadju wiehed u assaġġ kromoġeniku, rispettivament.

Tabella 9. Partecipanti li jiksbu l-kategorija tal-attività tal-fattur IX fl-istudju C0371002 maż-żmien

Żjara	Kategorija FIX:C	BEQVEZ (N=45)		
		Assaġġ fi stadju wiehed (reagent SynthASil)* n (%)	Assaġġ fi stadju wiehed (reagent Actin FSL) n (%)	Assaġġ kromoġeniku n (%)
Gimgha 12	Totali	44	44	44
	0 - < 5%	1 (2.3)	8 (18.2)	9 (20.5)
	5 - < 15%	8 (18.2)	19 (43.2)	19 (43.2)
	15 - < 40%	25 (56.8)	17 (38.6)	16 (36.4)
	40 - < 150%	10 (22.7)	0	0
	$\geq 150\%$	0	0	0
Xahar 6	Totali	39	41	40
	0 - < 5%	4 (10.3)	9 (22.0)	8 (20.0)
	5 - < 15%	4 (10.3)	22 (53.7)	19 (47.5)
	15 - < 40%	25 (64.1)	8 (19.5)	10 (25.0)
	40 - < 150%	6 (15.4)	2 (4.9)	3 (7.5)
	$\geq 150\%$	0	0	0
Xahar 15	Totali	39	39	38
	0 - < 5%	6 (15.4)	13 (33.3)	11 (28.9)
	5 - < 15%	9 (23.1)	12 (30.8)	14 (36.8)
	15 - < 40%	15 (38.5)	12 (30.8)	10 (26.3)
	40 - < 150%	9 (23.1)	2 (5.1)	3 (7.9)
	$\geq 150\%$	0	0	0
Xahar 24	Totali	39	38	39
	0 - < 5%	7 (17.9)	11 (28.9)	12 (30.8)
	5 - < 15%	7 (17.9)	12 (31.6)	14 (35.9)
	15 - < 40%	18 (46.2)	13 (34.2)	10 (25.6)
	40 - < 150%	7 (17.9)	2 (5.3)	3 (7.7)
	$\geq 150\%$	0	0	0
Xahar 36	Totali	13	13	13
	0 - < 5%	2 (15.4)	2 (15.4)	4 (30.8)
	5 - < 15%	3 (23.1)	6 (46.2)	6 (46.2)
	15 - < 40%	7 (53.8)	4 (30.8)	2 (15.4)
	40 - < 150%	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
	$\geq 150\%$	0	0	0

Kwalunkwe kampjun mehud fi żmien 7 ijiem (14-il jum jekk intuża prodott b'half-life estiza) ta' terapija ta' sostituzzjoni b'FIX eżoġenu ma kienx eliġibbli.

Jekk partecipant irtira l-kunsens, hareġ kmieni mill-istudju jew reġa' beda l-profilassi b'FIX, allura l-valutazzjonijiet fiż-żjarat ta' wara l-irtirar/il-waqfien/il-bidu mill-ġdid kienu attribwiti abbażi tas-severità tal-marda tagħhom fil-linja bażi (0.9% jekk severa u 1.9% jekk moderatament severa).

* Assaġġ fi stadju wiehed ibbażat fuq is-silika

Effett fit-tul

Fl-Istudju C0371002, l-effikaċja baqgħet stabbli matul l-infuzjoni minn sena 2 sa sena 4 wara l-infuzjoni ta' fidanacogene elaparovovec (Tabella 10).

Tabella 10. Sommarju tal-ABR_{totali}, l-AIR, u l-konsum annwalizzat tal-fattur IX maż-żmien*

	Sena 2 (xahar 15 sa xahar 24) (N=44)	Sena 3 (xahar 24 sa xahar 36) (N=40)	Sena 4 (xahar 36 sa xahar 48) (N=15)	Segwitu ġenerali[#] (N=45)
ABR_{totali}				
Numru (%) ta' pazjenti mingħajr ebda fsada	33 (84.6)	27 (79.4)	13 (86.7)	27 (60.0)
Medja (SD)	0.39 (1.110)	0.61 (1.624)	0.29 (0.776)	1.09 (2.208)
Medjan (minimu, massimu)	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				
Numru (%) ta' pazjenti mingħajr ebda infużjoni	33 (75.0)	29 (72.5)	12 (80.0)	25 (55.6)
Medja (SD)	6.52 (18.697)	4.90 (14.871)	1.40 (4.691)	4.84 (11.085)
Medjan (minimu, massimu)	0.00 (0.0, 92.4)	0.00 (0.0, 81.2)	0.00 (0.0, 18.3)	0.00 (0.0, 53.3)
Konsum annwalizzat ta' FIX (IU/kg)				
Medja (SD)	301.34 (852.206)	219.01 (570.946)	56.28 (186.122)	230.51 (498.669)
Medjan (minimu, massimu)	0.00 (0.0, 4402.7)	0.00 (0.0, 2752.5)	0.00 (0.0, 724.7)	0.00 (0.0, 2304.8)
Numru ta' parteċipanti li reġġu bdew il-profilassi b'FIX (n)	1	0	0	6 ^s

* Il-pazjenti kellhom tul ta' segwitu differenti wara l-infużjoni ta' fidanacogene elaparovvec, u r-rati ta' fsada u tal-infużjoni kienu annwalizzati f'kull perjodu ta' żmien.

[#] Minn Ġimgha 12 sat-30 ta' Awwissu 2023

^s Hames (5) parteċipanti reġġu bdew il-profilassi b'FIX bejn xahar 5 u xahar 15.

Jekk kors ta' profilassi b'FIX reġa' nbda għal pazjent, allura l-perjodu ta' żmien wara t-tkomplija tal-kors ta' profilassi kien eskluż mill-kalkolu tal-punt ta' tmiem tal-ABR, iżda xorta kien inkluz fil-kalkolu tal-AIR.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'BEQVEZ f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' nuqqas kongenitali tal-fattur IX (emofilja B). Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Approvazzjoni kundizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' "approvazzjoni kundizzjonali". Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-livelli tad-DNA tal-vettur ta' fidanacogene elaparovvec ġew imkejla u kkwantifikati fid-demmi u diversi matriċi ta' tixrid bl-użu ta' assaġġ ta' reazzjoni tal-katina tal-polimerażi kwantitattiva (qPCR, *quantitative polymerase chain reaction*). Dan l-assaġġ huwa sensitiv u speċifiku għad-DNA tal-vettur ta' fidanacogene elaparovvec, iżda jista' wkoll jidentifika frammenti tad-DNA.

Farmakokinetika klinika u tixrid

It-tixrid tal-vettur wara l-infuzjoni b'fidanacogene elaparovvec ġie vvalutat f'60 pazjent f'diversi punti ta' żmien fi studji kliniċi (C0371005/C0371003 u C0371002). Id-DNA tal-vettur ixxerred f'ċelluli mononukleari tad-demem periferali (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*), fil-bżiq, fl-awrina, fis-semen, u fis-serum/plażma. B'mod ġenerali, l-ogħla livelli ta' DNA tal-vettur sehhew fl-ewwel ġimagħtejn wara l-infuzjoni. L-ogħla konċentrazzjonijiet ta' DNA tal-vettur instabu fis-serum/plażma meta mqabbla mal-matriċi likwidi l-oħra (bżiq, awrina, semen). Fil-plażma (imkejla biss f'C0371002), ġiet osservata l-ogħla konċentrazzjoni medja ta' DNA tal-vettur, b'valur ta' 2.008×10^9 vg/mL. Il-medja tal-ogħla konċentrazzjoni tad-DNA tal-vettur fi kwalunkwe matriċi ta' tixrid kienet 6.261×10^6 vg/mL.

It-tnehhija shiħa tad-DNA tal-vettur kienet definita bħala dik bi 3 riżultati negattivi konsekuttivi (jiġifieri taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni; BQL). Il-vettur tad-DNA tneħħa kompletament fis-serum, fil-plażma, fil-bżiq, u fis-semen fi żmien medju ta' 1-4 xhur wara l-infuzjoni u l-PBMC kien il-fluwidu li dam l-aktar biex tneħħa kompletament bi żmien medju ta' 12-il xahar. Fl-awrina, l-ogħla konċentrazzjoni tad-DNA tal-vettur kienet baxxa ħafna meta mqabbla mal-plażma u naqset għal tneħħija shiħa fi żmien medju ta' 4 ġimgħat wara l-infuzjoni. Matul l-istudji, iż-żmien massimu osservat għat-tneħħija shiħa tad-DNA tal-vettur fil-bżiq, l-awrina u s-semen kien ta' 105 ijiem, 87 jum u 154 jum, rispettivament.

Għall-karatterizzazzjoni ulterjuri tal-materjal tat-tixrid, kampjuni tal-bżiq, is-semen, u l-awrina minn subsett ta' 17-il pazjent fl-Istudju C0371002 ġew ittestjati bl-użu ta' trattament b'nukleazi (MNase, *nuclease treatment*) qabel l-estrazzjoni tad-DNA. It-trattament b'nukleazi jiddigerixxi d-DNA tal-vettur li jdur mingħajr xkiel u għalhekk ma jistax jiġi kkwantifikat, li jiżgura li l-materjal li jiġi kkwantifikat wara d-diġestjoni jkun biss DNA virali inkapsulat. Wara t-trattament bin-nukleazi u l-estrazzjoni sussegwenti tad-DNA, l-ammont ta' fidanacogene elaparovvec tkejjel bi qPCR. Fil-bżiq, il-konċentrazzjonijiet medji bejn is-sottogruppi bit-trattament Mnase u mingħajr it-trattament Mnase kienu simili sa ġimgħa 2, filwaqt li l-parteciċipanti kollha kellhom konċentrazzjonijiet BQL sa ġimgħa 9. Fis-semen, il-konċentrazzjonijiet medji kienu madwar 33% aktar baxxi fis-sottogrupp tat-trattament MNase sa ġimgħa 3, u BQL għall-parteciċipanti kollha sal-ġimgħa 11. Fl-awrina, il-konċentrazzjonijiet medji kienu madwar 30% aktar baxxi fis-sottogrupp tat-trattament MNase sa 72 siegħa wara l-infuzjoni u kienu BQL għall-parteciċipanti kollha sa ġimgħa 2.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Effett tossiku ġenerali

Ma ġewx osservati sejbiet avversi fi studju ta' tossiċità ġenerali wara għoti ġol-vini b'doża waħda ta' 90 jum f'xadini cynomolgus f'doži sa 5×10^{12} vg/kg (10 darbiet id-doża rakkomandata għall-bniedem). Fi studju dwar il-bijodistribuzzjoni fix-xadini, ingabru 22 tessut 30 u 92 jum wara t-trattament. L-ogħla livelli ta' DNA tal-vettur instabu fil-fwied b'livelli li kienu madwar 20 darba oghla mill-milsa, l-organu bit-tieni l-aktar livelli abbundanti ta' DNA ġenomika. Kien hemm ftit li xejn bijodistribuzzjoni għat-testikoli.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Fi studju ta' sentejn ta' integrazzjoni tal-vettur f'xadini cynomolgus li ngħataw 5×10^{12} vg/kg (10 darbiet id-doża rakkomandata għall-bniedem), ma kien hemm l-ebda indikazzjoni li l-integrazzjoni tad-DNA tal-vettur fid-DNA taċ-ċellula ospitanti rriżultat f'funzjoni tal-fwied mibdula, jew iperplażja epatoċellulari u karċinoma fi żmien sentejn. Il-profil ta' integrazzjoni kien ikkunsidrat beninn peress li l-integrazzjonijiet kienu ġeneralment każwali bi frekwenza baxxa li kienet taħt l-istimi ppubblikati tar-rata ta' mutazzjoni spontanja għall-fwied u minhabba n-nuqqas ta' espansjoni klonali sinifikanti. *Data* mhux klinika dwar is-sigurtà disponibbli għal tul ta' żmien ta' aktar minn sentejn ma ġietx stabbilita.

Karċinogeniċità

Ma twettqux studji dwar il-karċinogeniċità. Ir-riżultati tal-analiżi tas-sit ta' integrazzjoni mwettqa f'xadini cynomolgus u klieb b'emofilja B indikaw profil beninn u ma kien hemm l-ebda evidenza ta' espansjoni klonali. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' iperplażja epatoċellulari fix-xadini f'nekropsija mwettqa wara 92 jum jew sentejn, u lanqas fil-ġrieden fl-istudju ta' sena.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Ma sarux studji dedikati dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, inklużi valutazzjonijiet tal-embrijun u l-fetu u tal-fertilità, b'fidanacogene elaparovvec, peress li l-irġiel jinkludu l-maġġoranza tal-popolazzjoni ta' pazjenti li għandhom jiġu ttrattati b'fidanacogene elaparovvec. Il-potenzjal għat-trażmissjoni tal-linja ġerminali gie evalwat fi fniekk maskili u l-vettur ma baqax jinstab fis-semen 5 xhur wara l-ġhoti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium dihydrogen phosphate monohydrate (E339)
Disodium hydrogen phosphate heptahydrate (E339)
Sodium chloride
Poloxamer 188
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompattibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti ffrizati mhux miftuħa

3 snin

Kunjetti mahlula mhux miftuħa

Kunjetti ffrizati fil-kartuna ta' gewwa se jiehdu sa siegħa biex jinhallu f'temperatura tal-kamra (sa 30° C). Il-hin totali fit-temperatura tal-kamra bejn it-tnehhija tal-kunjetti mill-ħażna fil-friza sal-bidu tal-preparazzjoni tad-doża m'għandux ikun aktar minn 3 sigħat.

Ladarba jinhall, il-prodott mediċinali m'għandux jerga' jiġi ffrizat u jista' jinħażen fil-frigg f'2 °C sa 8 °C fil-kartuna ta' gewwa għal 24 siegħa.

Soluzzjoni dilwita għall-infużjoni

Wara dilwizzjoni f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) b'0.25% albumina tas-serum uman (HSA), intweriet stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għal 24 siegħa f'2 °C sa 30 °C. L-ġhoti tad-doża ta' fidanacogene elaparovvec lill-pazjent għandu jitlesta fi żmien 24 siegħa wara l-preparazzjoni tad-doża.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'–90 °C sa –60 °C u ttrasporta f'–100 °C sa –60 °C. Pakketti originali mnehhija mill-ħażna ffrizata (–90 °C sa –60 °C) jistgħu jinżammu f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) sa 5 minuti għat-

trasferiment bejn ambjenti b'temperatura baxxa hafna.

Ahzen wieqaf dritt fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Ghall-kondizzjonijiet ta' hazna wara t-tidwib u d-dilwizzjoni tal-prodott medicinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant

BEQVEZ jiġi fornut f'kunjett ta' 2 mL ta' kopolimeru ta' olefin ċikliku b'tapp elastomeriku u għatu tal-plastik li jinfetaħ b'subgħajk. Kull kunjett fih volum suffiċjenti biex jiżgura 1 mL ta' volum estrattabbli.

In-numru totali ta' kunjetti f'kull pakkett lest jikkorrispondi mar-rekwiżit tad-dożaġġ għall-pazjent individwali, skont il-piż tal-ġisem u l-konċentrazzjoni attwali, u jidher fuq il-pakkett u l-LIS. Il-pakkett lest se jikkonsisti f'kunjetti, li huma inklużi fil-kartuna ta' ġewwa, u mqiegħda fil-kartuna ta' barra (pakkett speċifiku għall-pazjent).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma tmiss jew tagħti l-prodott medicinali

BEQVEZ għandu jiġi ttrasportat ġewwa l-faċilità f'kontenituri magħluqa, li ma jtkissrux u li ma jnissx.

Dan il-prodott medicinali fih organiżmi modifikati ġenetikament.

BEQVEZ għandu jiġi mmaniġġjat b'mod aseptiku f'kundizzjonijiet sterili.

Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali (inklużi ingwanti, gogils tas-sigurtà, ġagaga tal-laboratorju u kmiem) waqt il-preparazzjoni u l-ghoti ta' BEQVEZ.

Tidwib

- Ahzen fil-pakkett originali sabiex tevita id-dawl tax-xemx dirett u l-esponiment għad-dawl ultravjola.
- Ahzen BEQVEZ wieqaf dritt fil-pakkett originali.
- Nehhi l-kartuna ta' ġewwa mill-kartuna ta' barra.
- Holl il-kunjetti ta' BEQVEZ fl-orjentazzjoni wieqfa fil-kartuna ta' ġewwa għal siegħa f'temperatura ambjentali (15 °C sa 30 °C).
- Il-kunjetti jistgħu jiġu mdawra bil-mod iżda mhux imhawda jew maqlubin.
- Il-ħin totali fit-temperatura tal-kamra bejn it-tneħħija tal-kunjetti mill-ħażna fil-friza sal-bidu tal-preparazzjoni tad-doża m'għandux ikun aktar minn 3 sigħat.
- Spezzjona l-kunjetti viżwalment għal frak u telf ta' kulur qabel l-użu. Kun żgur li ma jkunx hemm kristalli tas-silġ preżenti fis-soluzzjoni. Tużax kunjetti li jkun fihom frak viżibbli. Is-soluzzjoni maħlula fil-kunjett għandha tidher ċara għal kemxejn opalexxenti, soluzzjoni bla kulur għal kemxejn kannella.
- Il-kunjetti m'għandhomx jerggħu jiġu ffrizati.

Preparazzjoni qabel l-ghoti

Dan il-prodott mediċinali jiġi ppreparat għal infużjoni ġol-vini billi jiġi dilwit f' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni b' 0.25% albumina tas-serum uman (HSA).

Preparazzjoni tas-soluzzjoni tad-dilwent (sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni b' 0.25% HSA)

- L-HSA użata għall-preparazzjoni ta' dan il-prodott mediċinali għandha tkun disponibbli kummerċjalment. Huwa rakkomandat jew 20% w/v jew 25% w/v HSA.
- Ikkalkula l-volum ta' HSA meħtieġ biex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' 0.25% w/v HSA f' volum ta' infużjoni finali ta' 200 mL.
- Ikkalkula l-volum tal-prodott mediċinali meħtieġ għat-trattament speċifiku għall-pazjent.
 - Ara l-LIS meħmuża għal informazzjoni li għandha x'taqsam mal-konċentrazzjoni tal-ġenomi vetturi għal kull kunjett, u għall-passi tal-kalkolu tal-prodott mediċinali.
 - Nota: Il-konċentrazzjoni tal-ġenomi vetturi fuq l-LIS hija l-konċentrazzjoni attwali ta' kull kunjett li għandha tintuża għall-kalkoli tal-preparazzjoni tad-doża.
- Ikkalkula l-volum ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni meħtieġ biex jinkiseb volum ta' infużjoni finali ta' 200 mL meta kkombinat mal-prodott mediċinali u l-HSA.
- Żid il-volum ikkalkulat ta' HSA mal-volum ikkalkulat ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni f' kontenitur xieraq għall-infużjoni ġol-vini.
- Hallat is-soluzzjoni tad-dilwent bil-mod. Thawwad. Inkuba s-soluzzjoni tad-dilwent fil-kontenitur tal-infużjoni f' temperatura ambjentali (15 °C sa 30° C) għal mill-inqas 10 minuti qabel ma żżid BEQVEZ.

Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

- Spezzjona l-prodott imdewweb viżwalment għal frak qabel l-ghoti. Tużax kunjetti li jkun fihom frak viżibbli.
- Kull kunjett huwa għall-użu ta' darba biss.
- Ohroġ il-volum ikkalkulat ta' BEQVEZ mill-kunjetti bl-użu ta' teknika aseptika u komponenti sterili.
- Żid il-volum estratt ta' BEQVEZ mas-soluzzjoni tad-dilwent (0.9% sodium chloride ma' 0.25% HSA) għal volum totali tal-infużjoni ta' 200 mL.
- Hallat is-soluzzjoni għall-infużjoni bil-mod. Thawwad.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tigi ekwilibrata għat-temperatura ambjentali qabel ma tingħata lill-pazjent.

L-ghoti tas-soluzzjoni għall-infużjoni

- Għal użu ġol-vini.
- Taghtix l-infużjoni bħala push jew bolus ġol-vini.

- Jista' jintuża filtru għal ġol-vini integrat ġol-pajp ta' 0.2 µm għall-ġhoti.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tinghata lill-pazjent fuq perjodu ta' madwar 60 minuta.
- F'każ ta' reazzjoni għall-infużjoni waqt l-ġhoti, ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas jew titwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

L-esponiment aċċidentali għal BEQVEZ għandu jiġi evitat. F'każ ta' esponiment tal-ġilda, iż-żona affettwata għandha titnaddaf sewwa bis-sapun u l-ilma skont il-proċeduri lokali. F'każ ta' esponiment tal-ġhajnejn, iż-żona affettwata għandha titlahlah sew bl-ilma għal mill-inqas 15-il minuta.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża u materjal li jintrema li setgħu ġew f'kontatt ma' BEQVEZ (eż., kunjetti, il-materjali kollha użati għall-injezzjoni, inklużi labar u kwalunkwe prodott mhux użat) għandhom jintremew kif jitolbu l-lijijiet lokali għall-iskart farmaċewtiku.

It-tixrid kollu ta' BEQVEZ għandu jintmesah b'pad ta' garża assorbenti u ż-żona tat-tixrid għandha tiġi diżinfettata billi tuża soluzzjoni ta' blic segwita minn imsielah bl-alkohol. Il-materjali kollha tat-tindif għandhom ikunu f'boroż doppji u jintremew skont il-linji gwida lokali għall-immaniġġjar tal-iskart farmaċewtiku.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1838/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Lulju 2024

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA
U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza bijoloġika attiva

Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park Road
Sanford NC 27330-9550
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' BEQVEZ f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi mezzi tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex jipprovdi informazzjoni dwar l-użu sigur ta' BEQVEZ u biex jinforma dwar riskji importanti assoċjati ma' BEQVEZ.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn BEQVEZ jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/nies li jiehdu ħsieb il-pazjenti li huma mistennja li jiktbu riċetta għal, jużaw jew jissorvejaw l-ġoti ta' BEQVEZ, ikollhom aċċess għal/jingħataw il-pakkett edukattiv li ġej. Dawn id-dokumenti se jiġu tradotti fil-lingwa lokali biex jiġi żgurat il-fehim tal-miżuri ta' mitigazzjoni proposti mit-tobba u l-pazjenti:

- Materjal Edukattiv għat-Tabib
- Pakkett ta' Informazzjoni għall-Pazjent

Il-Materjal Edukattiv għat-Tabib jikkonsisti minn:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Il-Gwida għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa
- Il-Gwida għall-Pazjent
- Il-Kard tal-Pazjent

Il-Gwida għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa:

- Il-pazjenti għandhom jintgħazlu għat-trattament b'BEQVEZ abbażi tan-nuqqas ta' antikorpi preeżistenti għal AAVRh74var bl-użu ta' assaġġ invalidat u l-istatus tas-saħħa tal-fwied abbażi ta' data tal-laboratorju u tal-immagnijiet.
- Biex tinforma dwar ir-riskji identifikati importanti ta' epatotossicità u r-riskji potenzjali importanti ta' żvilupp ta' inibituri tal-fattur IX, avvenimenti tromboemboliċi, riskju ta' tumuri malinni b'rabta mal-integrazzjoni tal-vettur fid-DNA taċ-ċelluli tal-ġisem, it-trażmissjoni lil partijiet terzi (trażmissjoni orizzontali) u t-trażmissjoni tal-linja ġerminali, u informazzjoni nieqsa dwar is-sigurtà fit-tul u dettalji dwar kif dawn ir-riskji jistgħu jiġu mminimizzati.
- Qabel ma tittiehed deċiżjoni dwar it-trattament, il-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jiddiskuti r-riskji, il-benefiċċji, u l-inċertezzji ta' BEQVEZ mal-pazjent meta jippreżenta BEQVEZ bħala għażla ta' trattament, inkluż:
 - Li ma ġewx identifikati fatturi ta' tbassir għal dawk li ma jirrispondux jew b'rispons baxx. Pazjenti li ma jirrispondux xorta huma esposti għal riskji fit-tul.
 - Li l-effetti tat-trattament fit-tul ma jistgħux jiġu mbassra.

- Li ma jkunx hemm pjaniġiet biex il-prodott mediċinali jerga' jinghata lil pazjenti li ma jirrispondux jew li tilfu r-rispons.
- Li l-pazjenti jiġu mfakkra dwar l-importanza li jirreġistraw f'registru għal segwitu ta' effetti fit-tul.
- Li l-użu ta' BEQVEZ f'xi każijiet ikun jehtieg l-għoti flimkien ta' kortikosteroidi biex jimmanigġjaw il-ħsara fil-fwied li jista' jikkawna dan il-prodott mediċinali. Dan jehtieg monitoraġġ adegwat tal-pazjenti u kunsiderazzjoni bir-reqqa ta' komedikazzjonijiet oħra, supplimenti erbali, u/jew alkohol biex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' epatotossicità u tnaqqis potenzjali fl-effett terapewtiku ta' BEQVEZ.
- Li l-pazjent għandu jiġi ttestjat regolarment għall-iżvilupp ta' inibituri tal-fattur IX wara trattament b'BEQVEZ.
- Li l-pazjent se jinghata l-gwida għall-pazjent u l-kard tal-pazjent mill-professjonist tal-kura tas-saħħa.

Il-Pakkett ta' Informazzjoni għall-Pazjent jikkonsisti minn

- Il-Fuljett ta' Informazzjoni għall-Pazjent
- Il-Gwida għall-Pazjent
- Il-Kard tal-Pazjent

Il-Gwida għall-Pazjent:

- Importanti li wieħed jifhem bis-siġħ il-benefiċċji u r-riskji tat-trattament b'BEQVEZ, dak li huwa magħruf u li għadu mhux magħruf dwar l-effetti fit-tul, relatat mas-sigurtà u l-effikaċja.
- Għalhekk, qabel ma tittiehed deċiżjoni dwar il-bidu tat-terapija, it-tabib se jiddiskuti dan li ġej mal-pazjent:
 - Li BEQVEZ, f'xi każijiet, jehtieg kottrattament b'kortikosteroidi biex tingheleb il-ħsara fil-fwied li tista' ttiproduċi din il-mediċina, u li t-tabib jiżgura li l-pazjenti jkunu disponibbli għal testijiet tad-demem regolari biex jiċċekkja r-rispons għal BEQVEZ u jivvaluta s-saħħa tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jinfurmaw lill-professjonist tal-kura tas-saħħa dwar l-użu attwali ta' kortikosteroidi jew immunosoppressanti oħra. Jekk il-pazjent ma jistax jiehu l-kortikosteroidi, it-tabib jista' jirrakkomanda mediċini alternattivi biex jimmanigġjaw problemi fil-fwied.
 - Li mhux il-pazjenti kollha jistgħu jibbenefikaw minn trattament b'BEQVEZ u r-raġunijiet għal dan ma ġewx stabbiliti. Pazjenti li ma jirrispondux għat-trattament xorta se jkunu esposti għal riskji fit-tul ta' BEQVEZ.
 - Dettalji dwar kif ir-riskji potenzjali importanti tal-iżvilupp ta' inibituri tal-fattur IX, avvenimenti tromboemboliċi, riskju ta' tumuri malinni b'rabta mal-integrazzjoni tal-vettur fid-DNA taċ-ċelluli tal-ġisem, it-trażmissjoni lil partijiet terzi (trażmissjoni orizzontali) u t-trażmissjoni tal-linja ġerminali jistgħu jiġu rikonoxxuti u mminimizzati permezz ta' monitoraġġ regolari kif rakkomandat mit-tobba.
 - Il-pazjent għandu jfittex parir mediku immedjat għal kwalunkwe sintomu li jissuggerixxi avveniment tromboemboliku.
 - Pazjenti rġiel jew is-sieħba tagħhom għandhom jużaw kontraċezzjoni barriera għal sitt xhur wara l-għoti ta' BEQVEZ.

- Li BEQVEZ għandu komponent vettur virali, u jista' jkun assoċjat ma' riskju akbar ta' tumur malinn. Huwa meħtieġ monitoraġġ regolari tal-fwied għal mill-inqas 5 snin wara t-trattament b'BEQVEZ f'pazjenti b'fatturi ta' riskju preeżistenti għal karċinoma epatoċellulari.
- Il-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm, semen, jew organi, tessuti u ċelluli għal trapjant.
- Li l-Kard tal-Pazjent għandha tingarr mill-pazjent f'kull hin u tintwera lil kwalunkwe tabib jew infermier kull meta l-pazjent ikollu appuntament mediku.
- L-importanza ta' parteċipazzjoni fir-reġistru tal-pazjenti għal sorveljanza fit-tul ta' 15-il sena.

Il-Kard tal-Pazjent:

- Din il-kard hija biex tinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa li l-pazjent irċieva BEQVEZ għall-emofilja B.
- Il-pazjent għandu juri l-kard tal-pazjent lil tabib jew infermier kull meta jkollu appuntament.
- Il-pazjent għandu jfittex parir mediku għal kwalunkwe sintomu li jissuggerixxi avveniment tromboemboliku.
- Li l-pazjent għandu jagħmel testijiet tad-demm u eżaminijiet regolari kif ordnat mit-tabib tiegħu.
- Il-kard għandha twissi lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa li l-pazjent jista' jirċievi trattament bil-kortikosteroidi biex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' epatotossicità b'BEQVEZ.
- Il-pazjent m'għandux jagħti demm, semen, organi, tessuti u ċelluli għal trapjant.
- Pazjenti rġiel għandhom jiżguraw li jużaw kontraċezzjoni tal-metodu ta' barriera għal 6 xhur wara li jirċievu BEQVEZ.
- **Obbliġi biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' BEQVEZ f'adulti b'emofilja B severa u moderatament severa (nuqqas kongenitali tal-fattur IX) mingħajr storja medika ta' inibituri tal-fattur IX u mingħajr antikorpi li jistgħu jiġu identifikati għall-varjant tal-AAV serotip Rh74, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati finali tal-Istudju C0371007 ibbażat fuq reġistru, skont protokoll miffohem.	31 ta' Diċembru 2045
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' BEQVEZ f'adulti b'emofilja B severa u moderatament severa, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali tal-Istudju C0371017, li jinkludi pazjenti li ġew ittrattati b'BEQVEZ fil-provi kliniċi kollha sponsorjati mill-MAH.	31 ta' Marzu 2040

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġi kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' BEQVEZ f'adulti b'emofilja B severa u moderatament severa (nuqqas kongenitali tal-fattur IX) mingħajr storja medika ta' inibituri tal-fattur IX u mingħajr antikorpi li jistgħu jiġu identifikati għall-varjant tal-AAV serotip Rh74, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati interim (6 snin ta' <i>data</i>) tal-Istudju pivotali C0371002 b'45 individwu li rċewew doża kkalkulata bl-użu tal-koncentrazzjoni attwali tal-lott u mill-inqas <i>data</i> ta' 34 xahar ta' pazjenti li rċewew doża bbażata fuq dożaġġ ta' koncentrazzjoni nominali.	31 ta' Diċembru 2028
Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà ta' BEQVEZ f'adulti b'emofilja B severa u moderatament severa (nuqqas kongenitali tal-fattur IX) mingħajr storja medika ta' inibituri tal-fattur IX u mingħajr antikorpi li jistgħu jiġu identifikati għall-varjant tal-AAV serotip Rh74, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali (5 snin ta' <i>data</i>) tal-Istudju ta' segwitu fit-tul C0371003 b'14-il individwu li rċewew 5×10^{11} ġenomi tal-vettur għal kull kg (vg/kg) ta' piż tal-ġisem.	31 ta' Jannar 2025

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

BEQVEZ $0.79 - 1.21 \times 10^{13}$ ġenomi tal-vettur/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fidanacogene elaprovvec

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih $0.79 - 1.21 \times 10^{13}$ ġenomi tal-vettur ta' fidanacogene elaprovvec f'1 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium dihydrogen phosphate monohydrate (E339), disodium hydrogen phosphate heptahydrate (E339), sodium chloride, poloxamer 188, u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Ara l-konċentrazzjoni attwali u l-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott għall-kalkolu tad-doża tal-pazjent.

Konċentrazzjoni attwali vg/mL

Numru ta' kunjetti kunjetti. Kull kunjett fih 1 mL ta' volum li jista' jingħata.

Pakkett speċifiku għall-pazjent li fih ammont suffiċjenti ta' kunjetti biex jagħti doża lil kull pazjent.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

Użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Zomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura ta' -90°C sa -60°C u ttrasporta f'temperatura ta' -100°C sa -60°C .

Aħżen wieqaf dritt fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara t-tidwib, terġax tagħmlu fil-friża. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal informazzjoni addizzjonali dwar il-ħażna.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha organiżmi modifikati ġenetikament.
Armi kif jitolbu l-liġijiet lokali għall-iskart farmaċewtiku.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1838/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

BEQVEZ $0.79 - 1.21 \times 10^{13}$ ġenomi tal-vettur/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fidanacogene elaprovvec

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih $0.79 - 1.21 \times 10^{13}$ ġenomi tal-vettur ta' fidanacogene elaprovvec f'1 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium dihydrogen phosphate monohydrate (E339), disodium hydrogen phosphate heptahydrate (E339), sodium chloride, poloxamer 188, u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Ara l-konċentrazzjoni attwali u l-Iskeda ta' Informazzjoni tal-Lott għall-kalkolu tad-doża tal-pazjent.

Konċentrazzjoni attwali vg/mL

Numru ta' kunjetti kunjetti. Kull kunjett fih 1 mL ta' volum li jista' jingħata.

Pakkett speċifiku għall-pazjent li fih ammont suffiċjenti ta' kunjetti biex jagħti doża lil kull pazjent.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

Użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura ta' -90°C sa -60°C u ttrasporta f'temperatura ta' -100°C sa -60°C .

Aħżen wieqaf dritt fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara t-tidwib, terġax tagħmlu fil-friża. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal informazzjoni addizzjonali dwar il-ħażna.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

Din il-mediċina fiha organiżmi modifikati ġenetikament.
Armi kif jitolbu l-liġijiet lokali għall-iskart farmaċewtiku.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1838/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT (KONĊENTRAT)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

BEQVEZ $0.79 - 1.21 \times 10^{13}$ ġenomi tal-vettur/mL konċentrat sterili
fidanacogene elaparovvec
Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISKEDA TA' INFORMAZZJONI TAL-LOTT (LIS) INKLUŻA MA' KULL KONSENJA GHAL PAZJENT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

BEQVEZ $0.79 - 1.21 \times 10^{13}$ ġenomi tal-vettur/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fidanacogene elaparovvec

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih $0.79 - 1.21 \times 10^{13}$ ġenomi tal-vettur ta' fidanacogene elaparovvec f'1 mL.

Il-konċentrazzjoni attwali nnutata hawn taht għandha tintuża biex tiġi kkalkulata d-doża tal-pazjent.

3. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW L-UNITÀ, U D-DOŻA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

KALKOLU TAD-DOŻA TAL-PAZJENT

Kull kunjett fih 1 mL ta' volum li jista' jingħata.

Id-doża rakkomandata ta' BEQVEZ hija doża waħda ta' 5×10^{11} ġenomi tal-vettur għal kull kg (vg/kg) ta' piż tal-ġisem, mogħtija bħala infużjoni ġol-vini wara d-dilwizzjoni

Piż tal-pazjent (kg): _____ Tul (m): _____ BMI (kg/m²): _____

Biex tiġi ddeterminata d-doża tal-pazjent, huma meħtieġa l-passi tal-kalkolu li ġejjin:

1. Kalkolu tal-piż għad-doża tal-pazjent

Id-dożaġġ ta' BEQVEZ huwa bbażat fuq l-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) tal-pazjent f'kg/m².

Agġustament tal-piż għad-doża tal-pazjent skont il-BMI

BMI tal-pazjent	Agġustament tal-piż għad-doża tal-pazjent
≤ 30 kg/m ²	Piż għad-Doża = Piż attwali tal-ġisem
> 30 kg/m ²	Iddetermina billi tuża l-kalkolu li ġej: Piż għad-Doża (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{Tul (m)}]^2$

Nota:

- Il-kalkolu intermedju tat-tul (m²) M'GHANDUX ikun imqarreb għall-eqreb numru.
- Il-piż għad-doża għandu jkun imqarreb għal punt decimali wiehed.

2. Kalkolu tal-volum tad-doża tal-pazjent f'millilitri (mL)

Il-piż għad-doża tal-pazjent f'kg $\times$ doża għal kull kilogramma (5×10^{11} vg/kg) = doża f'vg li trid tingħata

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

Doża f'vg li trid tingħata $\div$ Konċentrazzjoni attwali (vg/mL) = volum tad-doża tal-pazjent f'mL

_____ vg $\div$ _____ (vg/mL) = _____ mL

4. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

5. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Żomm dan id-dokument u żommu disponibbli meta tkun qed tipprepara għall-ghoti ta' BEQVEZ.

6. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

7. DATA TA' SKADENZA U INFORMAZZJONI OHRA SPEĊIFIKA GHAL-LOTT

INFORMAZZJONI DWAR IL-LOTT FORNUT

Il-lott li ġej gie manifatturat u inkluz f'din il-kunsinna:

Numru tal-Lott

Numru ta' Kunjetti

Koncentrazzjoni Attwali (ġenomi tal-vettur/mL)

Data ta' Skadenza

8. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

Din il-mediċina fiha organiżmi modifikati ġenetikament.
Armi kif jitolbu l-liġijiet lokali għall-iskart farmaċewtiku.

9. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

10. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

11. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1838/001

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

BEQVEZ 0.79 - 1.21×10^{13} ġenomi tal-vettur/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fidanacogene elaparvovec

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- It-tabib tiegħek se jagħtik Kard tal-Pazjent. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet fuqha.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu **BEQVEZ** u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata **BEQVEZ**
3. Kif jingħata **BEQVEZ**
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen **BEQVEZ**
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu **BEQVEZ** u għalxiex jintuża

BEQVEZ huwa prodott ta' terapija tal-ġeni li fih is-sustanza attiva fidanacogene elaparvovec. Prodott ta' terapija tal-ġeni jahdem billi jwassal ġene fil-ġisem biex jikkoreġi difett ġenetiku.

BEQVEZ jintuża għat-trattament ta' emofilja B severa u moderatament severa (nuqqas kongenitali tal-fattur IX) f'adulti li m'għandhomx inibituri attwali jew passati tal-fattur IX u li m'għandhomx antikorpi għall-vettur tal-virus tal-AAV (AAV, *adeno-assocjat*) serotip Rh74var.

Nies b'emofilja B jitwieldu b'forma mibdula tal-ġene mehtieg biex jipproduċi l-fattur IX, proteina essenzjali mehtiega biex id-demmm jagħqad u biex jitwaqqaf kwalunkwe ħruġ ta' demm. Nies b'emofilja B għandhom livelli insuffiċjenti tal-fattur IX u huma suxxettibbli għal episodji ta' ħruġ ta' demm intern jew estern.

Kif jahdem **BEQVEZ**

Is-sustanza attiva f'BEQVEZ, fidanacogene elaparvovec, twassal verżjoni operattiva tal-ġene tal-fattur IX fil-ġisem biex tikkoreġi d-difett ġenetiku li jikkawża l-problemi ta' ħruġ ta' demm. Il-ġene huwa integrat f'virus li ġie modifikat sabiex ma jkunx jista' jinfirex fil-ġisem iżda jista' jwassal kopja tal-ġene tal-fattur IX liċ-ċelluli tal-fwied tiegħek. Dan jippermetti liċ-ċelluli tal-fwied jipproduċu l-proteina tal-fattur IX u jgħolli l-livelli tal-fattur IX li jahdem fid-demmm. Dan jgħin lid-demmm jagħqad aħjar u jipprevjeni jew inaqqas episodji ta' ħruġ ta' demm.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata **BEQVEZ**

M'għandekx tingħata **BEQVEZ**

- jekk inti allergiku għal fidanacogene elaparvovec jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

- jekk tbat minn infezzjoni attiva li hija jew infezzjoni akuta (għal żmien qasir), jew infezzjoni kronika (fit-tul) li mhix ikkontrollata bil-medicini (ara sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet).
- jekk għandek fibrozi avvanzata tal-fwied (ċikatriċi u thaxxin tat-tessut fil-fwied) jew ċirrozi avvanzata tal-fwied (ċikatriċi minhabba ħsara fil-fwied fit-tul) (ara sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet).

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik, jew jekk ikollok xi dubju dwar xi waħda minn dawn ta' hawn fuq, jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tirċievi BEQVEZ.

Twissijiet u prekawzjonijiet

It-tabib tiegħek se jwettaq diversi testijiet qabel ma tingħata t-trattament b'BEQVEZ.

Testijiet tad-demmi għall-antikorpi

It-tabib tiegħek se jagħmel test tad-demmi minn qabel biex jara jekk għandekx antikorpi (proteini) diretti kontra t-tip ta' virus użat biex issir din il-medicina. Dawn l-antikorpi jistgħu jipprevjenu l-medicina milli taħdem sew.

Testijiet sabiex tiġi ċċekkjata s-saħħa tal-fwied

Il-fattur IX jiġi prodott fiċ-ċelluli tal-fwied wara t-trattament b'BEQVEZ. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek jew kellek xi problemi fil-fwied.

Din il-medicina tista' twassal għal zieda f'ċerti enzimi (proteini li jinstabu fil-ġisem) li normalment jipproduċi l-fwied meta jkun hemm ħsara fih.

Sabiex jiddeċiedi jekk din il-medicina hijiex adattata għalik, it-tabib tiegħek se jagħmel xi testijiet biex jiċċekkja s-saħħa tal-fwied tiegħek qabel tibda t-trattament. Dawn jinkludu:

- Testijiet tad-demmi sabiex tiġi ċċekkjata il-livell tiegħek ta' enzimi tal-fwied u bilirubina (prodott ta' degradazzjoni taċ-ċelluli homor tad-demmi);
- Testijiet biex jiċċekkjaw għal fibrozi (ċikatriċi tat-tessut u thaxxin) fil-fwied tiegħek.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar x'tista' tagħmel biex ittejjeb u żżomm is-saħħa tal-fwied tiegħek inkluż li tkun konxju ta' kif medicini oħra li tista' tiegħu jistgħu jaffettwaw il-fwied (ara sezzjoni 2 Medicini oħra u BEQVEZ).

Wara t-trattament b'BEQVEZ

Effetti sekondarji relatati mal-infuzjoni

Jistgħu jsejnhu xi effetti sekondarji relatati mal-infuzjoni inklużi reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (allergiċi) matul jew ftit wara li tingħata l-infuzjoni (dripp) ta' BEQVEZ. It-tabib tiegħek se jimmonitorja matul u għal mill-inqas 3 sigħat wara li tingħata l-infuzjoni.

Sintomi tal-effetti sekondarji relatati mal-infuzjoni jistgħu jinkludu pressjoni tad-demmi baxxa, deni, palpitazzjoni, dardir, rimettar, tkexkix ta' bard jew uġiġħ ta' ras. Għid lit-tabib tiegħek **immedjatament** jekk tesperjenza dawn is-sintomi jew xi sintomu ieħor waqt l-infuzjoni tat-trattament jew ftit wara.

Skont is-sintomi tiegħek, l-infuzjoni tiegħek tista' titnaqqas jew tiġi interrotta. Jekk l-infuzjoni tiġi interrotta, tista' terġa' tinbeda b'rata aktar baxxa meta r-reazzjoni għall-infuzjoni tgħaddi. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra wkoll jekk għandekx tingħata medicini biex jgħinu fl-immaniġġjar tar-reazzjoni għall-infuzjoni.

Testijiet tad-demmi regolari

Wara t-trattament b'BEQVEZ, it-tabib tiegħek se jkompli jiċċekkja saħħtek. Huwa importanti li

tiddiskuti l-iskeda għal dawn it-testijiet tad-demmm mat-tabib tiegħek sabiex ikunu jistgħu jsiru kif meħtieġ. Matul l-ewwel sena, it-tabib tiegħek se jirrepeti l-ittestjar tal-enzimi tal-fwied u l-ittestjar tal-fattur IX darba jew darbtejn fil-ġimgħa għall-ewwel 12-il ġimgħa, kull ġimgħa mill-ġimgħat 13 sa 18, u fil-ġimgħat 24, 32, 42, u 52. Imbagħad, minn sena 2 sal-aħħar ta' sena 3 l-ittestjar se jsir kull tliet xhur, u jgħaddi għal darbtejn fis-sena minn sena 4 sal-aħħar ta' sena 6, u kull sena wara sena 6.

Enzimi tal-fwied

BEQVEZ se jwassal għal rispons fis-sistema immunitarja tiegħek (id-difiżi naturali tal-ġisem). Dan jista' jwassal għal livell oġġla fid-demmm ta' ċerti enzimi tal-fwied imsejja transaminases. It-tabib tiegħek se jimmonitorja regolarment il-livelli tal-enzimi tal-fwied tiegħek biex jiżgura li l-medicina qed taħdem kif suppost:

- Jekk tesperjenza żieda fl-enzimi tal-fwied, jista' jkollok testijiet tad-demmm aktar frekwenti biex jiġu ċekkjati l-livelli tal-enzimi tal-fwied tiegħek, sakemm dawn jergħu lura għan-normal.
- Jekk meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' wkoll jagħmel testijiet addizzjonali biex jeskludi kawżi oħra għal żieda fl-enzimi tal-fwied tiegħek, b'konsultazzjoni ma' speċjalista fil-mard tal-fwied.
- Medicina addizzjonali: Jista' jkollok bżonn tiegħu medicina oħra (kortikosteroidi) għal xahrejn jew aktar wara li tibda t-trattament biex timmaniġġja ż-żidiet tat-transaminase jew tnaqqis fl-attività tal-fattur IX li dehru fit-testijiet tal-laboratorju. Jista' jkun li t-tabib tiegħek jagħgusta d-doża ta' din il-medicina skont ir-riżultati tat-testijiet tad-demmm u r-rispons tiegħek.

Livelli tal-fattur IX

It-tabib tiegħek se jiċċekkja regolarment il-livelli tiegħek tal-fattur IX biex jara jekk it-trattament b'BEQVEZ kienx ta' suċċess. Jekk ikollok żieda fl-enzimi tal-fwied jew ikollok bżonn tiegħu medicina oħra (eż. kortikosteroidi), se jkollok testijiet tad-demmm aktar frekwenti biex jiċċekkjaw il-livelli tiegħek tal-fattur IX, sakemm l-enzimi tal-fwied tiegħek jergħu lura għan-normal jew tieqaf tiegħu l-medicina l-oħra tiegħek.

Antikorpi newtralizzanti kontra proteini tal-fattur IX (inibituri tal-fattur IX)

Wara li tingħata BEQVEZ, hemm riskju li għismek jiżviluppa antikorpi newtralizzanti kontra l-fattur IX, li jista' jipprevjeni lill-fattur IX milli jaħdem kif suppost. It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja d-demmm tiegħek għal dawn l-antikorpi, jekk l-episodji tal-ħruġ ta' demmm ma jistgħux jiġu kkontrollati.

Riskju ta' tumuri malinni potenzjalment assoċjati ma' BEQVEZ

It-trattament b'BEQVEZ se jdaħhal DNA ġdid fiċ-ċelluli tal-fwied tiegħek. Għalkemm m'hemm l-ebda evidenza mill-istudji kliniċi b'BEQVEZ, dan id-DNA jista' fit-teorija jintegra fid-DNA taċ-ċelluli tal-fwied jew fid-DNA ta' ċelluli oħra tal-ġisem. Dan jista' jikkontribwixxi għal riskju ta' kanċer, bħal kanċer tal-fwied (karċinoma epatoċellulari). Għalhekk għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Wara t-trattament b'BEQVEZ, inti mistenni li tirreġistra fi studju ta' segwitu biex tgħin fl-istudju dwar l-effett fit-tul tat-trattament għal 15-il sena, dwar kemm dan ikompli jaħdem sew, u kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkun marbut mat-trattament. F'każ ta' kanċer, it-tabib tiegħek jista' jiehu kampjun tal-kanċer tiegħek (bijopsija) biex jiċċekkja jekk iddaħhalx BEQVEZ fid-DNA taċ-ċellula.

Jekk inti pazjent b'fatturi ta' riskju preeżistenti għal karċinoma epatoċellulari (eż. għandek fibrozi tal-fwied, jew epatite B, epatite C, jew fwied xaħmi (mard tal-fwied xaħmi mhux alkoħoliku)), it-tabib tiegħek se jimmonitorja regolarment (eż. kull sena) is-saħħa tal-fwied tiegħek fit-tul għal mill-inqas 5 snin wara li tingħata BEQVEZ u jwettaq it-testijiet li ġejjin:

- Ultrasound tal-fwied annwali u
- Test tad-demmm annwali biex jiċċekkja żidiet fl-alfafetoproteina.

Riskju ta' emboli tad-demmm anormali

Il-fattur IX huwa l-proteina mehtieġa biex tiffurma emboli stabbli fid-demm tiegħek. Wara t-trattament b'BEQVEZ, il-livell ta' proteina tal-fattur IX tiegħek għandu jiżdied. F'xi pazjenti, jista' jiżdied għal livelli 'l fuq mill-medda normali għal perjodu ta' żmien.

Livelli għoljin tal-fattur IX mhux tas-soltu jistgħu jikkawżaw li d-demm tiegħek jagħqad b'mod anormali, u jżid ir-riskju ta' emboli tad-demm, bħal fil-pulmun (tromboemboliżmu pulmonari) jew f'vini/arterji tad-demm tar-rigħel (trombozi fil-vini jew fl-arterji). Jista' jkollok riskju ta' tagħqid anormali tad-demm jekk għandek problemi preeżistenti tal-qalb u tal-vini/arterji tad-demm (eż. storja medika ta' mard tal-qalb (mard kardjovaskulari), arterji ħoxnin u ibsin (arterjosklerożi), pressjoni tad-demm għolja (pressjoni għolja), jew jekk inti dijabetiku jew għandek aktar minn 50 sena).

Ikkonsulta lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota sinjali ta' tagħqid anormali tad-demm, bħal uġiġħ fis-sider f'daqqa, qtugħ ta' nifs, bidu ta' dghufija fil-muskoli f'daqqa, telf ta' sensazzjoni u/jew bilanċ, tnaqqis fil-viġilanza, diffikultà biex titkellem, jew nefha f'rigħel wieħed jew fiż-żewġ rigħlejn.

Pazjenti immunokompromessi jew pazjenti bl-HIV jew infezzjoni oħra

Jekk inti immunokompromess (meta s-sistema immunitarja tiegħek tiddgħajjef, li tirriżulta f'kapacià mnaqqsa tas-sistema immunitarja li tigġieleed kontra l-infezzjonijiet), qed tagħmel jew se tagħmel trattament li jrażżan is-sistema immunitarja tiegħek, jew għandek HIV jew infezzjoni oħra ġdida jew riċenti, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tkunx tista' tirċievi BEQVEZ. L-użu ta' BEQVEZ huwa kontraindikata f'pazjenti b'infezzjonijiet attivi li jew huma infezzjonijiet akuti (għal żmien qasir) jew kroniċi (fit-tul) li mhumiex ikkontrollati bil-medicini (ara sezzjoni 2 M'għandekx tingħata BEQVEZ).

Użu ta' trattamenti oħra tal-emofilja

Wara l-użu ta' BEQVEZ, kellem lit-tabib tiegħek dwar jekk jew meta għandek twaqqaf it-trattamenti l-oħra tal-emofilja tiegħek u tiżviluppa pjan ta' trattament ta' x'għandek tagħmel f'każ ta' kirurgija, trawma, ħruġ ta' demm, jew kwalunkwe proċedura li potenzjalment tista' żżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm. Huwa importanti ħafna li tkompli l-monitoraġġ u ż-żjarat tat-tabib tiegħek biex tiddetermina jekk għandekx bżonn tiegħi trattamenti oħra biex timmaniġġja l-emofilja. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatement f'każ ta' episodji ta' ħruġ ta' demm rikorrenti jew mhux ikkontrollati.

L-ġħoti ta' terapija tal-ġeni mill-ġdid fil-futur

Wara li tirċievi BEQVEZ, is-sistema immunitarja tiegħek se tipproduċi antikorpi għall-proteini li jinsabu fuq il-qoxra tal-virus adeno-assocjat (AAV) f'BEQVEZ. Għadu mhux magħruf jekk it-terapija b'BEQVEZ tistax tiġi ripetuta jew taħt liema kundizzjonijiet. Jekk għisek jiġi espost għall-medicina għat-tieni darba, mhux magħruf jekk dawn l-antikorpi jagħrfux il-virus u jzommux lill-medicina milli taħdem. Għadu mhux magħruf ukoll jekk jew taħt liema kundizzjonijiet l-użu sussegwenti ta' terapija tal-ġeni ta' AAV iehor jista' jkun possibbli.

L-evitar ta' donazzjonijiet tad-demm u donazzjonijiet għal trapjanti

Is-sustanza attiva f'BEQVEZ tista' titneħħa temporanjament mid-demm, is-semen jew l-iskart tal-ġisem tiegħek, proċess imsejjaħ tixrid (ara wkoll sezzjoni 2 Użu ta' kontraċezzjoni).

Biex tiżgura li nies mingħajr emofilja B ma jkunux esposti għad-DNA ta' BEQVEZ, m'għandekx tagħti demm, semen, jew organi, tessuti u ċelluli għal trapjant wara li tkun ġejt ittrattat b'BEQVEZ.

Tfal u adolexxenti

BEQVEZ m'għandux jintuża fi tfal jew adolexxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena minhabba li għadu ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni.

Medicini oħra u BEQVEZ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi medicini oħra u/jew supplimenti erbali peress li jistgħu jaffettwaw il-funzjoni tajba ta' din il-medicina.

Xi mediċini, supplimenti erbali jew alkohol jaffettwaw il-fwied, u dan jista' jaffettwa r-rispons għal din il-mediċina u jista' jżid ir-riskju ta' ħsara fil-fwied. Għandek tinforma lit-tabib tiegħek dwar mediċini godda li tibda wara t-trattament peress li dawn il-mediċini jistgħu jaffettwaw il-fwied tiegħek.

Wara t-trattament b'BEQVEZ, jista' jkollok bżonn trattament bil-kortikosteroidi (ara sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet). Billi l-kortikosteroidi jistgħu jaffettwaw is-sistema immunitarja tal-ġisem, it-tilqim jista' ma jaħdimx sew. Huwa importanti li tkun irċevejt it-tilqim tiegħek qabel ma tingħata BEQVEZ. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta l-ħin tat-tilqim u jista' jirrakkomanda li ma tirċevix ċertu tilqim waqt li tkun qed tiehu trattament bil-kortikosteroidi. It-trattament bil-kortikosteroidi jista' jiġi affettwat ukoll minn mediċini oħra. Kellm lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi mistoqsija.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tingħata BEQVEZ.

- BEQVEZ mhux rakkomandat f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal jew li huma tqal. Mhux magħruf jekk BEQVEZ jistax jintuża b'mod sigur f'dawn il-pazjenti peress li l-effetti fuq it-tqala u fuq it-tarbija fil-ġuf mhumiex magħrufa.
- BEQVEZ mhux rakkomandat waqt it-tqala. Mhux magħruf jekk dan il-prodott mediċinali jistax jikkawża ħsara lit-tarbija tiegħek fil-ġuf meta jingħata lilek waqt it-tqala.
- BEQVEZ m'għandux jintuża waqt it-treddigh. Mhux magħruf jekk din il-mediċina tigix eliminata mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Użu ta' kontraċezzjoni

Pazjenti rġiel għandhom jiżguraw li jużaw kontraċezzjoni tal-metodu ta' barriera għal 6 xhur wara li jirċievu trattament b'BEQVEZ u s-shab nisa għandhom jevitaw kuntatt mas-semen waqt dan il-perjodu. Lanqas m'għandhom jagħtu sperma wara li jirċievu t-trattament.

Dan biex jipprevjeni r-riskju teoretiku li l-ġene tal-fattur IX mit-trattament b'BEQVEZ ta' missier jiġi trażmess lit-tarbija jew lis-sieħba sesswali tal-pazjent b'konsegwenzi mhux magħrufa. Iddiskuti mat-tabib tiegħek dwar liema metodi ta' kontraċezzjoni huma adattati.

Sewqan u thaddim ta' magni

Nies li ngħataw BEQVEZ esperjenzaw effetti sekondarji, bħal uġigh ta' ras u sturdament temporanji li jistgħu jaffettwaw il-hila biex isuqu jew ihaddmu magni. Jekk qed tesperjenza effetti sekondarji bħal dawn, għandek toqghod attent sakemm tkun ċert li ma jaffettwawx hażin il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Kellm lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet.

BEQVEZ fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif jingħata BEQVEZ

It-trattament tiegħek se jingħatalek fi sptar jew f'ċentru tat-trattament tal-emofilja minn tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' disturbi tal-koagulazzjoni tad-demm.

It-tabib se jfassal l-ammont ta' trattament li se tirċievi skont il-piż tiegħek (5×10^{11} vg/kg). It-trattament b'BEQVEZ jikkonsisti f'infużjoni waħda (dripp) go vina. L-ewwel infużjoni se tingħata fuq medda ta' siegħa. L-infużjoni tiegħek tista' tiġi ttardjata jekk tesperjenza sintomi ta' reazzjoni tal-infużjoni (ara sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet).

Mediċina addizzjonali li jista' jkollok bżonn

It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina oħra (kortikosteroidi) biex timmodula r-rispons immunitarju tal-ġisem kontra l-virus. Hu din il-mediċina skont l-istruzzjonijiet tat-tabib. Jistgħu wkoll jagħtu xi trattament tal-fattur IX qabel l-infużjoni tiegħek.

Twaqqif tat-trattament b'fattur IX eżoġenu

Jista' jgħaddu diversi ġimgħat qabel ma jinkiseb kontroll imtejjeb tal-ħruġ ta' demm wara l-infużjoni ta' BEQVEZ.

It-tabib tiegħek se jimmonitorja regolarment id-demm tiegħek għal-livelli ta' attività tal-fattur IX, jiġifieri darba jew darbtejn fil-ġimgħa għall-ewwel 12-il ġimgħa, u f'intervalli regolari minn hemm 'il quddiem, u jiddeċiedi meta u jekk għandekx tirċievi, tnaqqas jew twaqqaf it-terapija tiegħek tal-fattur IX eżoġenu (ara sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet).

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar l-użu ta' BEQVEZ, staqsi lit-tabib tiegħek.

Jekk tingħata BEQVEZ aktar milli support

Mhuwiex probabbli li tingħata wisq minn din il-mediċina peress li d-doża tingħata fl-isptar. Madankollu, jekk tingħata wisq BEQVEZ, it-tabib tiegħek jista' jordnalek aktar testijiet tad-demm u jittrattak kif meħtieġ.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- Żieda fil-livelli ta' transaminases (enzimi tal-fwied) li tidher fit-testijiet tad-demm.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- Uġiġħ ta' ras
- Uġiġħ (addominali) fiż-żaqq
- Sturdament
- Thossok imdardar (Dardir)
- Deni
- Dgħufija (Astenija)
- Żieda fil-livelli tal-kreatmina (prodott ta' degradazzjoni tal-muskolu) li tidher fit-testijiet tad-demm
- Żieda fil-livelli ta' lactate dehydrogenase (markatur għal ħsara fit-tessuti) li tidher fit-testijiet tad-demm

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi effett sekondarju ieħor.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'din il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħžen BEQVEZ

L-informazzjoni li ġejja hija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li se jippreparaw u jagħtu l-mediċina.

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

BEQVEZ għandu jinħażen wieqaf dritt u fil-pakkett originali tiegħu sabiex tilqa' mid-dawl.

Aħżen f'temperatura ta' -90 °C sa -60 °C u ttrasporta f'temperatura ta' -100 °C sa -60 °C. Pakketti mneħħija mill-ħażna fil-friża (-90 °C sa -60 °C) jistgħu jinżammu f'temperatura ambjentali (sa 30 °C) sa 5 minuti għat-trasferiment bejn ambjenti b'temperatura baxxa hafna.

Wara t-tidwib, terġax tagħmlu fil-friża.

Kunjetti ffrizati fil-kartuna ta' ġewwa se jiehdu sa siegħa biex jinħallu f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C). Il-ħin totali fit-temperatura tal-kamra bejn it-tneħħija tal-kunjetti mill-ħażna fil-friża sal-bidu tal-preparazzjoni tad-doża m'għandux ikun aktar minn 3 sigħat.

Ladarba jinħall, il-prodott mediċinali m'għandux jerġa' jiġi ffrizat u jista' jinħażen fil-frigg f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C fil-kartuna ta' ġewwa għal 24 siegħa. Iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott wara d-dilwizzjoni huwa ta' 24 siegħa.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih BEQVEZ

- Is-sustanza attiva hi fidanacogene elaparovvec. Kull kunjett ta' 1 mL fih konċentrazzjoni approssimattiva ta' $0.79 - 1.21 \times 10^{13}$ ġenomi tal-vettur/mL.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium dihydrogen phosphate monohydrate (E339), disodium hydrogen phosphate heptahydrate (E339), sodium chloride, poloxamer 188 u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 BEQVEZ fih sodium).

Din il-medicina fiha organiżmi ġenetikament modifikati.

Kif jidher BEQVEZ u l-kontenut tal-pakkett

BEQVEZ huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

BEQVEZ jiġi fornut f'kunjett tal-plastik ta' 2 mL b'volum li jista' jiġi estratt ta' 1 mL.

Meta jinħall, BEQVEZ huwa soluzzjoni ċara għal kemxejn opalexxenti, minn bla kulur għal kemxejn kannella.

BEQVEZ jiġi fornut f'kartuna li fiha n-numru ta' kunjetti meħtieġa għal doża waħda għal pazjent.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

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

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel: + 370 52 51 4000

Magyarország

Pfizer Kft.

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +39 06 33 18 21

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat “approvazzjoni kondizzjonali”. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif mehtieg.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti tal-kura tas-sahha biss:

Importanti: Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) qabel tużah.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss jew qabel tagħti l-prodott medicinali

BEQVEZ għandu jiġi ttrasportat ġewwa l-faċilità f'kontenituri magħluqa, li ma jtkissrux u li ma jnixxux.

Dan il-prodott medicinali fih organiżmi modifikati ġenetikament.

BEQVEZ għandu jiġi mmanigġjat b' mod asettiku f'kundizzjonijiet sterili.

Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali (inklużi ingwanti, gogils tas-sigurtà, ġagaga tal-laboratorju u kmiem) waqt il-preparazzjoni jew l-ġħoti ta' BEQVEZ.

Tidwib

- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tevita d-dawl tax-xemx dirett u l-esponiment għad-dawl ultravjola.
- Aħżen BEQVEZ wieqaf dritt fil-pakkett oriġinali.
- Nehhi l-kartuna ta' ġewwa mill-kartuna ta' barra.
- Holl il-kunjetti ta' BEQVEZ fl-orjentazzjoni wieqfa fil-kartuna ta' ġewwa għal siegħa f'temperatura ambjentali (15 °C sa 30 °C).
- Il-kunjetti jistgħu jiġu mdawra bil-mod iżda mhux imħawda jew maqlubin.
- Il-hin totali fit-temperatura tal-kamra bejn it-tneħħija tal-kunjetti mill-ħażna fil-friża sal-bidu tal-preparazzjoni tad-doża m'għandux ikun aktar minn 3 sigħat.
- Spezzjona l-kunjetti viżwalment għal frak u telf ta' kulur qabel l-użu. Kun żgur li ma jkunx hemm kristalli tas-silġ preżenti fis-soluzzjoni. Tużax kunjetti li jkun fihom frak viżibbli. Is-

soluzzjoni mahlula fil-kunjett ghandha tidher cara ghal kemxejn opalexxenti, bla kulur ghal kemxejn kannella.

- Il-kunjetti m'ghandhomx jergghu jigu ffrizati.

Preparazzjoni qabel l-ghoti

Dan il-prodott medicinali jigi ppreparat ghal infuzjoni gol-vini billi jigi dilwit f' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ghall-injezzjoni b'0.25 % albumina tas-serum uman (HSA).

Preparazzjoni ta' soluzzjoni tad-dilwent (sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ghall-injezzjoni b'0.25% HSA)

- L-HSA uzata ghall-preparazzjoni ta' dan il-prodott medicinali ghandha tkun disponibbli kummerċjalment. Huwa rakkomandat jew 20% w/v jew 25% w/v HSA.
- Ikkalkula l-volum ta' HSA mehtieg biex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' 0.25% w/v HSA f'volum ta' infuzjoni finali ta' 200 mL.
- Ikkalkula l-volum tal-prodott medicinali mehtieg ghat-trattament specifiku ghall-pazjent.
 - Ara l-Folja ta' Informazzjoni dwar il-Lott (LIS) mehmuzza ghal informazzjoni li ghandha x'taqsam mal-konċentrazzjoni tal-genomi vetturi ghal kull kunjett, u ghall-passi tal-kalkolu tal-prodott medicinali.
 - Nota: Il-konċentrazzjoni tal-genomi vetturi fuq l-LIS hija l-konċentrazzjoni attwali ta' kull kunjett li ghandha tintuza ghall-kalkoli tal-preparazzjoni tad-doza.
- Ikkalkula l-volum ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ghall-injezzjoni mehtieg biex jinkiseb volum ta' infuzjoni finali ta' 200 mL meta kkombinat mal-prodott medicinali u l-HSA.
- Żid il-volum ikkalkulat ta' HSA mal-volum ikkalkulat ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni ghall-injezzjoni f'kontenitur xieraq ghall-infuzjoni gol-vini.
- Hallat is-soluzzjoni tad-dilwent bil-mod. Thawdux. Inkuba s-soluzzjoni tad-dilwent fil-kontenitur tal-infuzjoni f'temperatura ambjentali (15 °C sa 30° C) ghal mill-inqas 10 minuti qabel ma żżid BEQVEZ.

Preparazzjoni tas-soluzzjoni ghall-infuzjoni

- Spezzjona l-prodott indewweb viżwalment ghal frak qabel l-ghoti. Tuzax kunjetti li jkun fihom frak viżibbli.
- Kull kunjett huwa ghall-użu ta' darba biss.
- Ohrog il-volum ikkalkulat ta' BEQVEZ mill-kunjetti bl-użu ta' teknika asettika u komponenti sterili.
- Żid il-volum estratt ta' BEQVEZ mas-soluzzjoni tad-dilwent (0.9% sodium chloride ma' 0.25% HSA) ghal volum totali tal-infuzjoni ta' 200 mL.
- Hallat is-soluzzjoni ghall-infuzjoni bil-mod. Thawdux.
- Is-soluzzjoni ghall-infuzjoni ghandha tigi ekwilibrata ghat-temperatura ambjentali qabel ma tinghata lill-pazjent.

L-ghoti tas-soluzzjoni ghall-infuzjoni

- Għal użu għol-vini.
- Tagħtix l-infużjoni bħala push jew bolus għol-vini.
- Jista' jintuża filtru għal għol-vini integrat għol-pajp ta' 0.2 µm għall-ghoti.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tingħata lill-pazjent fuq perjodu ta' madwar 60 minuta.
- F'każ ta' reazzjoni għall-infużjoni waqt l-ghoti, ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas jew titwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

L-esponiment aċċidentali għal BEQVEZ għandu jiġi evitat. F'każ ta' esponiment tal-ġilda, iż-żona affettwata għandha titnaddaf sewwa bis-sapun u l-ilma skont il-proċeduri lokali. F'każ ta' esponiment tal-ghajnejn, iż-żona affettwata għandha titlaħlaħ sew bl-ilma għal mill-inqas 15-il minuta.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża u materjal li jintrema li setgħu gew f'kuntatt ma' BEQVEZ (eż., kunjetti, il-materjali kollha użati għall-injezzjoni, inklużi labar u kwalunkwe prodott mhux użat) għandhom jintremew kif jitolbu l-liġijiet lokali għall-iskart farmaċewtiku.

It-tixrid kollu ta' BEQVEZ għandu jintmesaħ b'pad ta' garża assorbenti u ż-żona tat-tixrid għandha tiġi diżinfettata billi tuża soluzzjoni ta' blic segwita minn imsielaħ bl-alkoħol. Il-materjali kollha tat-tindif għandhom jitpoġġew f'boroż doppji u jintremew skont il-linji gwida lokali għall-immaniġġjar tal-iskart farmaċewtiku.