

Medicamento já não autorizado

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

BEQVEZ 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ vetores genómicos/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Fidanacogene elaparovvec é um medicamento de terapia genética composto por uma cápside viral recombinante derivada do serótipo Rh74 (AAVRh74var) viral adeno-associado existente na natureza, portadora de um genoma que contém o transgene do fator IX (FIX) de coagulação humano modificado para ser uma variante (Pádua) do fator IX de elevada atividade, conhecida como FIX-R338L.

Fidanacogene elaparovvec é produzido em células renais embrionárias humanas através de tecnologia de DNA recombinante.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada ml de fidanacogene elaparovvec contém 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ vetores genómicos (gv).

Cada frasco para injetáveis contém um volume extraível de 1 ml.

A informação quantitativa do medicamento sobre a concentração real e o cálculo da dose do doente é apresentada na Ficha Informativa do Lote (LIS) que acompanha o medicamento para o tratamento.

O número total de frascos para injetáveis em cada embalagem corresponde à dose necessária para cada doente, dependendo do peso corporal do doente e da concentração real (ver secções 4.2 e 6.5).

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 4,55 mg de sódio por frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente acastanhada, com um pH entre 6,8 e 7,8 e uma osmolaridade de, aproximadamente, 348 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

BEQVEZ é indicado no tratamento da hemofilia B (deficiência congénita de fator IX) grave e moderadamente grave em doentes adultos sem história de inibidores do fator IX e sem anticorpos detetáveis contra a variante do AAV do serótipo Rh74.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser administrado num centro de tratamento qualificado por um médico com experiência no tratamento da hemofilia. Recomenda-se que este medicamento seja administrado num local onde estejam disponíveis pessoal e equipamento para tratar possíveis reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4).

Deve ser administrada uma dose profilática de substituição de fator IX antes da perfusão de fidanacogene elaparovect (ver secção 4.4).

Seleção dos doentes

A elegibilidade para o tratamento deve ser confirmada nas 8 semanas anteriores à perfusão, com os seguintes resultados de teste:

- negativo para anticorpos preexistentes contra AAVRh74var, avaliado por um meio de diagnóstico *in vitro* com marcação CE (DIV), que se destina a este fim. Se o meio de DIV com marcação CE não estiver disponível, deverá ser utilizado outro teste validado alternativo.
- ausência de doença hepática clinicamente significativa (ver secções 4.3 e 4.4).
- negativo para inibidores do fator IX, confirmado pelos antecedentes e por um teste < 0,6 Unidades Bethesda (UB).
- ausência de infeções ativas, quer agudas (tais como infeções respiratórias agudas ou hepatite aguda) quer crónicas não controladas (infeções crónicas ativas tais como hepatite B, hepatite C ou infeção pelo vírus da imunodeficiência humana [VIH]) (ver secção 4.3).

Posologia

A dose recomendada de BEQVEZ é uma dose única de 5×10^{11} vetores genómicos por kg (gv/kg) de peso corporal.

Para determinar a dose do doente, são necessários os seguintes passos de cálculo:

Cálculo do peso para a dose do doente

A dose de BEQVEZ baseia-se no índice de massa corporal (IMC) do doente expresso em kg/m².

Tabela 1. Ajuste do peso para a dose do doente de acordo com o IMC

IMC do doente	Ajuste do peso (kg) para a dose do doente
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Peso para a dose = Peso corporal real
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Determinar utilizando o seguinte cálculo: Peso para a dose (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{altura (m)}]^2$

Nota:

- O cálculo intermédio da altura (m²) NÃO deve ser arredondado.
- O peso para a dose deve ser arredondado para uma casa decimal.

Cálculo do volume da dose do doente em mililitros (ml)

Peso para a dose do doente em quilogramas (kg) $\times$ dose-alvo por quilograma (5×10^{11} gv/kg) = dose em gv que deve ser administrada

Dose em gv que deve ser administrada $\div$ Concentração real (gv/ml)* = volume da dose do doente em ml

*Para informações sobre a concentração real em gv por frasco para injetáveis, consulte a LIS que acompanha o medicamento.

Populações especiais

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de fidanacogene elaparvovec em doentes com compromisso hepático grave não foram estudadas. Fidanacogene elaparvovec é contraindicado em doentes com fibrose hepática avançada ou cirrose hepática avançada (ver secção 4.3) e não é recomendado para utilização em doentes com outras afeções hepatobiliares significativas (ver secção 4.4).

Doentes que são VHC positivo / VHB positivo / VIH positivo

Não é necessário ajuste da dose em doentes positivos para o vírus da hepatite C (VHC), positivos para o vírus da hepatite B (VHB) e/ou positivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH). Estão disponíveis dados limitados em doentes com infeções pelo VIH controladas e com história clínica de VHC e VHB ativos (ver secções 4.3 e 4.4).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal. A segurança e eficácia de BEQVEZ não foram estudadas em doentes com compromisso renal clinicamente relevante (creatinina > 2,0 mg/dl).

Idosos

A segurança e eficácia de fidanacogene elaparvovec em doentes com ≥ 63 anos de idade não foram estabelecidas. Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de fidanacogene elaparvovec em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para via intravenosa após diluição.

BEQVEZ é administrado sob a forma de perfusão intravenosa de uma dose única, ao longo de aproximadamente 60 minutos num volume de perfusão apropriado (ver secção 6.6).

Não perfundir sob a forma de perfusão rápida (*push*) ou bólus. No caso de uma reação à perfusão durante a administração, a velocidade de perfusão deve ser abrandada ou parada para garantir a tolerabilidade do doente. Se a perfusão for parada, poderá ser reiniciada com uma velocidade mais lenta, após resolução da reação à perfusão (ver secção 4.4).

Antes da administração, tem de confirmar se a identidade do doente corresponde ao identificador único do doente (ou seja, o número do lote) que consta nos frascos para injetáveis, embalagens interiores, embalagens exteriores e na documentação que os acompanha. O número total de frascos para injetáveis a administrar tem também de ser confirmado com a informação específica do doente na LIS.

Para instruções detalhadas sobre a preparação, administração, medidas a tomar em caso de exposição acidental e eliminação do medicamento, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções ativas, quer agudas quer crónicas não controladas (ver secção 4.4).

Fibrose hepática avançada ou cirrose hepática avançada (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Imunidade preexistente contra a AAVRh74var

A formação de anticorpos anti-AAVRh74var pode ocorrer após a exposição a um vírus muito semelhante ao vírus modificado. Antes da administração, a ausência de anticorpos anti-AAVRh74var tem de ser demonstrada utilizando um ensaio devidamente validado (ver secções 4.1 e 4.2).

Recomenda-se que recebam o tratamento o mais perto possível (p. ex., no prazo de 8 semanas) após um teste que confirme a ausência de anticorpos anti-AAVRh74var.

Avaliação pré-tratamento do estado hepatobiliar

A avaliação pré-tratamento do estado hepatobiliar deve confirmar a ausência de doença hepatobiliar clinicamente significativa, tal como definido por qualquer uma das seguintes condições:

- níveis de alanina transaminase (ALT), aspartato transaminase (AST) ou fosfatase alcalina (ALP) $> 2 \times$ limite superior do normal (LSN), tendo em conta que poderão ser necessárias, pelo menos, 2 determinações para interpretar a variabilidade ao longo do tempo (no máximo, no prazo de 4 semanas)
- bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN (no máximo, no prazo de 4 semanas)
- coagulopatia atual relacionada com o fígado, hipoalbuminemia, icterícia persistente, cirrose, hepatite viral ativa
- antecedentes de hipertensão portal, esplenomegalia ou encefalopatia hepática
- avaliação negativa quanto a fibrose (no máximo, 3 meses antes da perfusão)

No caso de anomalias hepáticas radiográficas e/ou elevações sustentadas de enzimas hepáticas, recomenda-se ponderar a consulta com um hepatologista para avaliar a elegibilidade para a administração de BEQVEZ.

Doentes com infeções ativas, quer agudas, quer crónicas não controladas

Não há experiência clínica com a administração de fidanacogene elaparovect em doentes com infeções agudas (como infeções respiratórias agudas ou hepatite aguda) ou infeções crónicas não controladas (como hepatite B crónica ativa). É possível que tais infeções agudas ou não controladas possam afetar a resposta a fidanacogene elaparovect e reduzir a sua eficácia e/ou causar reações adversas. O tratamento com fidanacogene elaparovect é contraindicado em doentes com tais infeções (ver secção 4.3). Se houver sinais ou sintomas de infeções ativas agudas ou crónicas não controladas, o tratamento com fidanacogene elaparovect tem de ser adiado até que a infeção seja resolvida ou controlada.

Estão disponíveis dados clínicos limitados em doentes com infeção pelo VIH controlada tratados com fidanacogene elaparovect.

Reações relacionadas com a perfusão

São possíveis reações à perfusão, incluindo reações de hipersensibilidade e anafilaxia, durante ou logo após a perfusão de fidanacogene elaparovect. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações à perfusão durante todo o período de perfusão e, pelo menos, por 3 horas após o término da perfusão. A velocidade de perfusão recomendada deve ser rigorosamente respeitada, de modo a garantir a tolerabilidade do doente. A suspeita de uma reação à perfusão requer o abrandamento ou interrupção imediata da perfusão (ver secção 4.2). Com base na avaliação clínica, o tratamento de reações à perfusão deve ser efetuado de acordo com as orientações para o controlo de reações alérgicas, incluindo a descontinuação e/ou a administração de tratamento apropriado.

Para minimizar o risco de reações de hipersensibilidade agudas, os doentes devem ser monitorizados de perto quanto a sinais e sintomas de reações à perfusão e de reações de hipersensibilidade agudas ou retardadas. Os doentes devem ser informados quanto aos sinais e sintomas precoces de reações de hipersensibilidade e devem ser aconselhados a entrarem em contacto com o seu médico e/ou procurar assistência médica de emergência, caso tenham uma reação relacionada com a perfusão.

Descontinuação de concentrados de fator IX

Após a perfusão de fidanacogene elaparovect, os doentes devem descontinuar a profilaxia assim que os níveis de atividade de FIX:C endógena forem considerados suficientes para prevenir hemorragias espontâneas.

Monitorização da atividade do fator IX e da função hepática

Após a administração de fidanacogene elaparovect, os doentes podem desenvolver uma elevação temporária e assintomática das transaminases (ver secção 4.8). Embora ainda não tenha sido estabelecida a etiologia exata das elevações, acredita-se que as elevações imunomediadas nas provas da função hepática (PFH) resultam de uma resposta desencadeada pela cápside de AAV, com a subsequente lise de hepatócitos e inflamação.

Os níveis de ALT/AST e de atividade do fator IX devem ser monitorizados após a administração de fidanacogene elaparovect (ver Tabela 2). Recomenda-se a monitorização da creatinofosfoquinase (CK) para avaliação de causas alternativas para as elevações da ALT (incluindo medicamentos ou agentes potencialmente hepatotóxicos, consumo de álcool ou exercício vigoroso). O tratamento com corticosteroides deve ser instituído em resposta a elevações das transaminases para controlar as reações hepáticas e prevenir ou mitigar a potencial redução da expressão do transgene (ver Tabela 3 e Tabela 4).

Durante os primeiros seis meses após a administração de BEQVEZ, o objetivo da monitorização hepática e do fator IX é detetar aumentos nas transaminases que podem ser sugestivos ou acompanhados por diminuição da atividade do fator IX e que podem indicar a necessidade de iniciar o tratamento com corticosteroides. Após os primeiros 6 meses de administração de BEQVEZ, a monitorização hepática e do fator IX destina-se a avaliar a função hepática e o risco de hemorragia.

Tabela 2. Monitorização recomendada da função hepática (ALT e AST) e da atividade do fator IX*

Janela temporal	Frequência da monitorização ^a
Semanas 1 a 12	Uma ou duas vezes por semana
Semanas 13 a 18	Semanalmente
Semanas 19 a 52 (fim do ano 1)	Nas semanas 24, 32, 42 e 52
Ano 2 até ao fim do ano 3 ^b	Trimestralmente
Ano 4 até ao fim do ano 6	Duas vezes por ano
Após o ano 6	Anualmente

- * Recomenda-se, sempre que possível, usar o mesmo laboratório para a monitoração ao longo do tempo, particularmente durante a janela temporal para a tomada de decisão sobre o tratamento com corticosteroides, para minimizar o impacto da variabilidade interlaboratorial.
- ^a Recomenda-se uma monitorização semanal, e conforme clinicamente indicado, durante o desmame dos corticosteroides. Poderá ser igualmente indicado ajustar a frequência da monitorização, dependendo da situação individual de cada doente.
- ^b Com início na semana 65.

Variabilidade dos testes para a atividade do factor IX

Relativamente à monitorização da atividade do fator IX, os resultados de um estudo de campo indicam variabilidade interlaboratorial entre os diferentes reagentes *one-stage* utilizados no estudo, com mais variabilidade nos níveis inferiores (0,025 UI/ml). Estes resultados suportam dados anteriores que demonstraram diferenças na atividade do fator IX da variante FIX-R338L transgénica em diferentes ensaios *one-stage* e ensaios cromogénicos, com uma atividade do fator IX consistentemente superior observada para os ensaios *one-stage* à base de sílica.

Recomenda-se, sempre que possível, usar o mesmo laboratório (ensaios cromogénicos ou *one-stage*) para a monitoração ao longo do tempo da atividade do fator IX, particularmente durante a janela temporal para a tomada de decisão sobre o tratamento com corticosteroides, para minimizar o impacto da variabilidade interlaboratorial.

Com base num estudo *in vitro*, a proteína da variante FIX-R338L transgénica do fidanacogene elaparovect de amostras de plasma de participantes não interferiu com a deteção da atividade do FIX de medicamentos à base de FIX derivado de plasma, recombinante ou recombinante com semivida prolongada que foram adicionados a amostras de plasma e avaliados com dois ensaios *one-stage* (Actin FSL e SynthASil), bem como um ensaio cromogénico com o kit Rox FIX. Neste estudo, não foram avaliados medicamentos à base de FIX recombinante peguillado. Sugere-se não utilizar o ensaio do tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) à base de sílica para a determinação da FIX:C na presença de medicamentos à base de FIX (recombinante). Deve ser consultada a informação do medicamento respetivo quanto às orientações em termos de monitorização quando se utilizam medicamentos à base de FIX (recombinante).

Iniciação e utilização de corticosteroides

O tratamento com corticosteroides deve ser iniciado se forem observadas elevações das transaminases ou decréscimo da atividade do fator IX, de modo a manter a expressão do transgene pelos hepatócitos transduzidos (ver Tabela 3 e Tabela 4). Existe informação limitada sobre o benefício de iniciar um novo ciclo de corticosteroides após os primeiros 6 meses de administração de BEQVEZ.

A Tabela 3 tem recomendações da redução gradual da dose dos corticosteroides orais (ou seja, prednisona/prednisolona) que será a primeira consideração para a supressão de anomalias laboratoriais hepáticas. Recomenda-se consultar a informação do medicamento do corticosteroide quanto aos riscos e às precauções necessárias. Na ausência de uma etiologia alternativa, o tratamento com corticosteroides para hepatite induzida pelo vetor é altamente recomendado, caso se verifique algum dos seguintes critérios:

Aumento das transaminases (ALT e AST)

- Valor da transaminase $2 \times$ LSN ou um único aumento $\geq 1,5$ vezes desde o último valor obtido antes da perfusão (ver secção 4.2).
- Aumentos consecutivos.

Diminuição da atividade do fator IX

- Uma única diminuição significativa que possa desencadear o risco de hemorragia, não associada a uma perfusão recente de fator IX exógeno ou a um inibidor do fator IX.
- Diminuições consecutivas, se ocorrerem durante os primeiros 120 dias após a perfusão.

Tabela 3. Regime terapêutico recomendado para os corticosteroides orais

Calendário (regime terapêutico com corticosteroides orais)	Prednisolona/prednisona (mg/dia)
Semana 1	~60 a 100, de acordo com o peso corporal
Semana 2	60*
Semana 3	40
Semana 4	30
Semana 5	30
Dose de manutenção até a ALT/AST regressar ao valor inicial	20
Redução gradual da dose até ser alcançado o valor inicial	Reduzir em 5 mg/dia até se alcançar 10 mg/dia e, em seguida, reduzir em 2,5 mg/semana até se alcançar 5 mg por dia.

* A subsequente redução gradual da dose de prednisolona/prednisona não deve ser iniciada antes da ALT e/ou AST ter diminuído durante, pelo menos, 2 colheitas consecutivas ou ter regressado, aproximadamente, aos níveis iniciais (pré-administração) e qualquer declínio da atividade do fator IX ter estabilizado.

Se não existirem evidências de resolução da elevação das transaminases ou da diminuição da atividade do fator IX após a primeira semana do tratamento com corticosteroides orais, deve ser considerada a utilização de uma associação de metilprednisolona intravenosa e corticosteroides orais e deve ser consultado um hepatologista, conforme necessário (ver Tabela 4).

Tabela 4. Regime de tratamento recomendado para a associação de corticosteroides intravenosos e orais

Calendário (regime terapêutico com corticosteroides)	Prednisolona/prednisona oral (mg/dia)	Metilprednisolona intravenosa (mg/dia)
Dias 1* a 3	Não aplicável (n/a)	1000
Dias 4 a 7	20	n/a
Semana 2	60	n/a
Semana 3	60	n/a
Semana 4	40	n/a
Semana 5	30	n/a
Semana 6	30	n/a
Semana 7	20	n/a
Semana 8	10	n/a
Semana 9	5	n/a

- Dia 1 do escalonamento do tratamento

Monitorização do desenvolvimento de inibidores do fator IX

Não estão disponíveis dados clínicos em doentes com inibidores do fator IX detetáveis e tratados com fidanacogene elaprovec. BEQVEZ não é indicado para utilização em doentes com história de inibidores do fator IX (ver secção 4.1).

Após a administração de BEQVEZ, os doentes devem ser monitorizados através de observações clínicas e testes laboratoriais apropriados quanto ao desenvolvimento de inibidores do fator IX. Deve ser efetuado um ensaio que detete inibidores do fator IX, se as hemorragias não estiverem controladas ou se os níveis de atividade do fator IX no plasma diminuírem.

Risco de malignidade relacionada com a integração do vetor no DNA das células do organismo

Uma vez que existe um risco teórico de transformação maligna resultando em cancro decorrente da integração mediada pelo AAV no DNA das células do hospedeiro, deve ser considerada uma

monitorização com seguimento regular e a longo prazo (ver seguimento a longo prazo).

Recomenda-se que doentes com fatores de risco preexistentes para carcinoma hepatocelular (como fibrose hepática, hepatite C ou hepatite B, esteatose hepática não alcoólica) sejam submetidos a rastreios ecográficos regulares do fígado e que sejam monitorizados regularmente quanto a aumentos da alfa-fetoproteína (AFP) anualmente durante, pelo menos, 5 anos após a administração de BEQVEZ (ver secção 4.3).

Caso ocorra uma malignidade, o titular da autorização de introdução no mercado deve ser contactado pelo profissional de saúde responsável pelo tratamento para obter instruções sobre a colheita de amostras do doente para um exame de uma potencial integração do vetor e análise do local de integração.

Medidas em relação à excreção de DNA transgénico

Os doentes do sexo masculino devem ser informados acerca da necessidade de medidas contraceptivas para os próprios e para as suas parceiras com potencial para engravidar. BEQVEZ não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar (ver secção 4.6).

BEQVEZ pode ser transmitido a outras pessoas, para além do doente que recebe o tratamento, através das excreções e secreções do doente (ver secção 5.2). A excreção (*shedding*) temporária do vetor de terapias genéticas à base de AAV administradas por via intravenosa ocorre principalmente através da urina e, em alguma extensão, através da saliva e muco.

Para minimizar o risco de transmissão a outras pessoas, os doentes devem ser instruídos sobre uma higienização apropriada das mãos quando entram em contacto com as suas excreções ou secreções.

Estas precauções devem ser seguidas durante 6 meses após a perfusão de BEQVEZ, especialmente no caso de gravidez ou imunodeficiência dos contactos próximos.

Risco de acontecimentos tromboembólicos

Em doentes com hemofilia B com fatores de risco preexistentes para acontecimentos tromboembólicos, tais como história de doença cardiovascular ou cardiometabólica, arteriosclerose, hipertensão, diabetes, idade avançada, o risco potencial de trombogenicidade pode ser maior após o tratamento.

Os doentes devem ser avaliados antes e depois da administração de fidanacogene elaparovect quanto a fatores de risco para trombose e fatores gerais de risco cardiovascular. Com base nos níveis de atividade do fator IX alcançados, os doentes devem ser aconselhados de acordo com o seu estado individual. Os doentes devem procurar assistência médica imediata se observarem sinais ou sintomas que possam indicar um acontecimento trombótico.

Doentes imunocomprometidos

Não foram incluídos doentes imunocomprometidos, incluindo doentes submetidos a tratamento imunossupressor nos 30 dias anteriores à perfusão com fidanacogene elaparovect, em estudos clínicos com fidanacogene elaparovect.

A segurança e eficácia deste medicamento nestes doentes não foram estabelecidas. A utilização em doentes imunocomprometidos é baseada na avaliação do profissional de saúde, levando em consideração a saúde geral do doente e o potencial para utilização de corticosteroides após o tratamento com fidanacogene elaparovect.

Utilização de concentrados de fator IX ou agentes hemostáticos após tratamento com fidanacogene elaparvovec

Após a administração de fidanacogene elaparvovec:

- Os concentrados de fator IX/agentes hemostáticos podem ser usados no controlo do contexto perioperatório e em caso de procedimentos invasivos, cirurgia, traumatismo ou hemorragias, de acordo com as orientações de tratamento atuais para o controlo da hemofilia e com base nos níveis atuais de atividade do fator IX no doente.
- Se os níveis de atividade do fator IX do doente forem consistentemente ≤ 2 UI/dl e o doente apresentar episódios recorrentes de hemorragia espontânea, os médicos devem considerar a utilização de concentrados de fator IX para minimizar tais episódios, de acordo com as orientações de tratamento atuais para o controlo da hemofilia. As articulações-alvo devem ser tratadas de acordo com as orientações de tratamento relevantes.

Ao monitorizar a atividade hemostática de um doente, consultar a secção 4.4 quanto às análises laboratoriais a realizar a seguir à perfusão de BEQVEZ.

Tratamento repetido e impacto para outras terapias mediadas por AAV

Ainda não se sabe se, ou sob quais condições, a terapia com fidanacogene elaparvovec pode ser repetida e até que ponto os anticorpos endógenos de reação cruzada desenvolvidos podem interagir com as cápsides dos vetores AAV usados por outras terapias genéticas, impactando potencialmente a eficácia do tratamento.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com este medicamento não podem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante. Estas informações constam do Cartão do Doente, que deve ser entregue ao doente após o tratamento.

Seguimento a longo prazo

Espera-se que os doentes sejam inscritos num registo para seguimento de doentes com hemofilia durante 15 anos após a perfusão, a fim de se compreender melhor a segurança e eficácia a longo prazo desta terapia genética.

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

BEQVEZ vai ser diluído com soluções que contêm sódio (ver secção 6.6) e isto deve ser levado em consideração em relação ao sódio total proveniente de todas as fontes que será administrado ao doente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Medicamentos ou substâncias hepatotóxicos

A experiência com a utilização de fidanacogene elaparvovec em doentes a receber medicamentos hepatotóxicos ou que usam substâncias hepatotóxicas é limitada. Deve proceder-se com precaução ao administrar substâncias medicinais e suplementos à base de plantas potencialmente hepatotóxicos e

álcool a doentes tratados com fidanacogene elaparovvec, uma vez que a eficácia de fidanacogene elaparovvec pode ficar reduzida e o risco de reações hepáticas graves pode aumentar após a administração de fidanacogene elaparovvec.

Antes da administração de fidanacogene elaparovvec, devem ser revistos os medicamentos concomitantes existentes do doente para determinar se devem ser modificados de modo a prevenir possíveis interações antecipadas.

Após a administração de fidanacogene elaparovvec, as terapêuticas concomitantes do doente devem ser monitorizadas, em especial durante o primeiro ano, e deve ser avaliada a necessidade de alterar medicamentos concomitantes com base na saúde e risco hepáticos do doente. Quando é iniciada uma medicação nova, recomenda-se uma monitorização apertada dos níveis de ALT e de atividade do fator IX (p. ex., entre semanal e quinzenalmente durante o primeiro mês) para avaliar os potenciais efeitos nos dois níveis.

Interações com medicamentos que podem reduzir ou aumentar as concentrações plasmáticas de corticosteroides

Medicamentos que podem reduzir ou aumentar a concentração plasmática de corticosteroides (p. ex., medicamentos que induzem ou inibem o citocromo P450 3A4) podem diminuir a eficácia do regime de corticosteroides ou aumentar os seus efeitos indesejáveis (ver secção 4.4).

Imunizações

Antes da perfusão com fidanacogene elaparovvec, deve existir a confirmação de que as vacinas do doente estão atualizadas. O esquema de vacinação do doente pode precisar de ser ajustado para acomodar a terapêutica imunomoduladora concomitante. Não devem ser administradas vacinas vivas a doentes durante uma terapêutica imunomoduladora.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade/embriofetais em animais para substantiar se a utilização em mulheres com potencial para engravidar e durante a gravidez pode ser prejudicial para o recém-nascido (risco teórico de integração do vetor viral nas células fetais por transmissão vertical). Além disso, não existem dados disponíveis para recomendar uma duração específica das medidas contraceptivas em mulheres com potencial para engravidar. Por conseguinte, BEQVEZ não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar.

Contraceção após administração em homens

Durante 6 meses após a administração de fidanacogene elaparovvec, os doentes tratados com potencial reprodutivo e as suas parceiras com potencial para engravidar têm de prevenir ou adiar a gravidez utilizando contraceção de barreira e evitar contacto com sêmen. Os homens tratados com fidanacogene elaparovvec não podem doar sêmen, para minimizar o risco potencial de transmissão paterna por linha germinal (ver secção 4.4).

Gravidez

Não existe experiência relativa à utilização deste medicamento durante a gravidez. Não foram realizados estudos de reprodução animal. Fidanacogene elaparovvec não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o fidanacogene elaparovvec é excretado no leite humano. Não pode ser excluído

qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. BEQVEZ não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não está disponível informação sobre os efeitos de fidanacogene elaparovect na fertilidade feminina ou masculina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da perfusão de fidanacogene elaparovect sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas poderão ser mínimos. Devido a potenciais reações adversas, tais como cefaleias e tonturas que têm ocorrido logo após a administração de fidanacogene elaparovect, os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado ao conduzir e utilizar máquinas até terem a certeza de que este medicamento não os afeta adversamente (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa notificada com maior frequência após a administração foi aumento das transaminases (43,3%).

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de fidanacogene elaparovect foi avaliada em 60 doentes que receberam a dose recomendada (5×10^{11} vetores genómicos/kg) em 2 estudos clínicos em regime aberto. As reações adversas identificadas com fidanacogene elaparovect estão apresentadas na Tabela 5.

As reações adversas estão listadas de acordo com a classificação por sistemas de órgãos e categorias de frequência MedDRA. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\,000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5. Lista tabelada de reações adversas ao fidanacogene elaparovect

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, Tonturas	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal**, Náuseas	Frequentes
Afeções hepatobiliares	Transaminases aumentadas*	Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, Astenia	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Creatinina sérica aumentada, Desidrogenase láctica sérica aumentada	Frequentes

* Inclui os termos alanina transaminase (ALT) aumentada, aspartato transaminase (AST) aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, função hepática anormal, prova da função hepática anormal, transaminases aumentadas.

** Inclui dor abdominal e dor epigástrica.

Descrição de reações adversas selecionadas

Alterações hepáticas laboratoriais

Quarenta e três dos 60 (71,7%) doentes tiveram elevações da ALT e 44 dos 60 (73,3%) doentes tiveram elevações da AST. Trinta e sete dos 60 (61,7%) doentes com elevações da ALT também tiveram elevações da AST. A mediana do tempo até ao aparecimento da primeira elevação da ALT foi

de 39 dias (amplitude: 2 a 2186 dias) e a mediana do tempo até à resolução da primeira elevação da ALT foi de 13 dias (amplitude: 4 a 1373 dias). Todos os episódios de elevação da ALT (52/52) de todos os participantes (36/36) que começaram nos primeiros 120 dias a seguir à perfusão de fidanacogene elaparovect resolveram-se. Trinta e um participantes tiveram 58 episódios de elevação da ALT após o dia 120 e 83% dos episódios tinham-se resolvido até ao momento do corte dos dados. Dos não resolvidos, apenas 3 permaneceram > LSN.

Trinta e um dos 60 (51,7%) doentes receberam corticosteroides. O tempo médio para o início dos corticosteroides foi de 46 dias. A duração média do tratamento com corticosteroides foi de 112 dias (intervalo: 41 a 276 dias). Entre os doentes que receberam corticosteroides (n = 31), nenhum doente teve elevações da ALT ou da bilirrubina de Grau 3 ou superior, tal como ilustrado na Tabela 6 a seguir.

Tabela 6. Número (%) de doentes com elevação da ALT ou da bilirrubina e alteração do grau da elevação antes do início dos corticosteroide e após a cessação do tratamento com corticosteroides

	N = 31* n (%)		
Elevação da ALT ≥ Grau 3 antes do tratamento com corticosteroides[^]	0 (0%)		
Elevação da ALT ≥ Grau 3 após a cessação do tratamento com corticosteroides^{&}	0 (0%)		
Elevação da bilirrubina ≥ Grau 3 antes do tratamento com corticosteroides[^]	0 (0%)		
Elevação da bilirrubina ≥ Grau 3 após a cessação do tratamento com corticosteroides^{&}	0 (0%)		
	Após a cessação do tratamento com corticosteroides^{&}		
Antes do tratamento com corticosteroides	Normal	Grau 1	Grau 2
Elevação da ALT			
Normal	16 (51,6%)	4 (12,9%)	0
Grau 1	8 (25,8%)	2 (6,5%)	0
Grau 2	1 (3,2%)	0	0
Elevação da bilirrubina			
Normal	28 (90,3%)	3 (9,7%)	0
Grau 1	0	0	0

* Participantes que receberam corticosteroides.

[^] Os últimos resultados da ALT e da bilirrubina antes do início do tratamento com corticosteroides.

[&] Os resultados máximos da ALT e da bilirrubina após a cessação do tratamento com corticosteroides.

Graus CTCAE para a elevação da ALT: Grau 1: > LSN a $3,0 \times$ LSN, se o valor inicial era normal; $1,5$ a $3,0 \times$ valor inicial, se o valor inicial era anormal. Grau 2: > $3,0$ a $5,0 \times$ LSN, se o valor inicial era normal; > $3,0$ a $5,0 \times$ valor inicial, se o valor inicial era anormal. Grau 3: > $5,0$ a $20,0 \times$ LSN, se o valor inicial era normal; > $5,0$ a $20,0 \times$ valor inicial, se o valor inicial era anormal. Grau 4: > $20,0 \times$ LSN, se o valor inicial era normal; > $20,0 \times$ valor inicial, se o valor inicial era anormal.

Graus CTCAE para a elevação da bilirrubina: Grau 1: > LSN a $1,5 \times$ LSN, se o valor inicial era normal; $1,0$ a $1,5 \times$ valor inicial, se o valor inicial era anormal. Grau 2: > $1,5$ a $3,0 \times$ LSN, se o valor inicial era normal; > $1,5$ a $3,0 \times$ valor inicial, se o valor inicial era anormal. Grau 3: > $3,0$ a $10,0 \times$ LSN, se o valor inicial era normal; > $3,0$ a $10,0 \times$ valor inicial, se o valor inicial era anormal. Grau 4: > $10,0 \times$ LSN, se o valor inicial era normal; > $10,0 \times$ valor inicial, se o valor inicial era anormal.

Imunogenicidade

A administração de fidanacogene elaparovvec tem o potencial para gerar imunidade na forma de anticorpos neutralizantes contra a cápside do vetor, o transgene (fator IX derivado do vírus) e de uma resposta celular contra as células transduzidas que produzem o fator IX.

Nenhum doente desenvolveu inibidores do fator IX durante os estudos clínicos com fidanacogene elaparovvec. Atualmente, não existem dados sobre a eficácia de fidanacogene elaparovvec quando utilizado em doentes com antecedentes de inibidores do fator IX.

Foi observado um aumento sustentado de anticorpos neutralizantes anti-AAVRh74var após a administração de fidanacogene elaparovvec em todos os indivíduos que participaram em estudos clínicos e para os quais foi realizada a avaliação de anticorpos neutralizantes. No estudo de Fase 3, o título médio de anticorpos neutralizantes anti-AAVRh74var na semana 52 era de 28 531,10 e, em geral, permanecia elevado na avaliação da semana 156.

Doentes tratados com fidanacogene elaparovvec foram testados quanto às respostas imunes celulares a um *pool* de cápside global e um *pool* de fator IX global utilizando um ensaio IFN- γ ELISpot. Os resultados do ELISpot não revelaram uma tendência de resposta presumível das células T (com base num ELISpot positivo), como uma função do tempo durante o período de 1 ano pós-perfusão nos estudos clínicos de Fase 3 ou de Fase 1/2.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não estão disponíveis dados de estudos clínicos relativos à sobredosagem com fidanacogene elaparovvec. Recomenda-se uma observação clínica rigorosa e a monitorização de parâmetros laboratoriais (incluindo bioquímica clínica e hematologia) quanto à presença de uma resposta imune sistémica (ver secção 4.4). É aconselhável tratamento sintomático e de suporte, conforme considerado necessário pelo médico assistente, em caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hemorrágicos, código ATC: <ainda não atribuído>

Mecanismo de ação

Fidanacogene elaparovvec é uma terapia genética concebida para introduzir uma cópia funcional da variante Pádua de elevada atividade do gene do fator IX (FIX-R338L) nas células transduzidas, para atuar na causa monogénica da hemofilia B.

Fidanacogene elaparovvec é um vetor de AAV recombinante não replicante que utiliza a cápside de AAVRh74var para introduzir um transgene de fator IX humano estável. A cápside de AAVRh74var tem a capacidade de transduzir hepatócitos, o local natural da síntese de fator IX. O gene do fator IX presente em fidanacogene elaparovvec foi concebido para residir predominantemente sob a forma de DNA episomal dentro das células transduzidas e a expressão do transgene é desencadeada por um promotor específico do fígado, o que resulta na expressão contínua, sustentada e específica do tecido da proteína do fator IX.

A terapêutica com fidanacogene elaparovect resulta em atividade mensurável do fator IX derivado do vetor.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de fidanacogene elaparovect foi avaliada num estudo de Fase 3, multicêntrico, em regime aberto (C0371002, N = 45). O estudo incluiu doentes adultos do sexo masculino com idade entre os 18 e 62 anos com hemofilia B moderadamente grave a grave (atividade do fator IX $\leq 2\%$) que eram negativos para anticorpos neutralizantes para AAVRh74var e que receberam uma dose única intravenosa de 5×10^{11} gv/kg de peso corporal de fidanacogene elaparovect. Os doentes vão prosseguir com o seguimento pós-perfusão durante um total de 6 anos por doente. Todos os doentes concluíram um estudo preliminar com, pelo menos, 6 meses de duração para a recolha de dados sobre perfusão e hemorragia de linha de base, e no qual os doentes receberam profilaxia como prática clínica corrente. Estes dados serviram como controlo para a comparação com os dados da eficácia pós-perfusão de fidanacogene elaparovect.

O estudo excluiu doentes com infeção ativa pelo vírus da hepatite B ou C, ALT/AST/ALP $> 2 \times$ LSN, bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN, doença hepática ou biliar instável e fibrose hepática significativa. Trinta e três de 45 (73,3%) doentes eram caucasianos, 7 (15,6%) eram asiáticos, 1 (2,2%) era negro ou afro-americano e 4 (8,9%) não foram classificados.

O parâmetro de avaliação da eficácia primário era a taxa de hemorragias anualizada (ABR; *annualised bleeding rate*) para o total de hemorragias (tratadas e não tratadas) desde a semana 12 até ao mês 15 *versus* a prática clínica corrente com um regime de substituição de fator IX profilático, comparando os valores pré e pós-perfusão de fidanacogene elaparovect.

Os parâmetros de avaliação secundários incluíam a ABR para hemorragias tratadas, a taxa de perfusões anualizada (AIR; *annualised infusion rate*) de fator IX exógeno e o consumo de FIX anualizado, todos medidos entre a semana 12 e o mês 15. O nível de atividade do fator IX derivado do vetor é apresentado até aos 36 meses.

ABR e utilização anualizada de fator IX exógeno

A ABR_{total} coligida no período preliminar antes da perfusão do vetor enquanto os doentes estavam a receber a prática clínica corrente com um regime profilático foi de 4,50 (IC 95%: 1,84; 7,16) e a ABR_{total} entre a semana 12 e o mês 15 pós-perfusão de fidanacogene elaparovect foi de 1,44 (IC 95%: 0,57; 2,31). Fidanacogene elaparovect resultou numa diminuição estatisticamente significativa da ABR_{total} (diferença entre tratamentos e IC 95%: -3,06 [-5,34; -0,78], p bilateral = 0,0084) comparado com a profilaxia com fator IX.

Seis de 45 (13,3%) doentes retomaram a profilaxia com fator IX após a perfusão com fidanacogene elaparovect (motivo principal: 5 devido a FIX:C baixa e 1 devido à frequência das hemorragias), com o tempo até ao remício a variar entre 5,1 meses a 20,5 meses.

Os resultados da eficácia de fidanacogene elaparovect no que diz respeito a ABR_{total}, ABR_{tratadas}, ABR_{total} de tipos específicos (espontâneas, articulares, articulações-alvo), AIR e o consumo anualizado de FIX estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Estudo C0371002: taxa de hemorragias anualizada, perfusões de fator anualizadas e consumo de fator IX anualizado

	Profilaxia com fator IX (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
ABR_{total}*		
Estimativa baseada em modelo (IC 95%)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Diferença entre tratamentos (IC 95%)		-3,06 (-5,34; -0,78)
Valor de p para a diferença entre		0,0084

	Profilaxia com fator IX (N = 45)	BEQVEZ (N = 45)
tratamentos		
Redução percentual (IC 95%)		68,0% (44,3%; 81,7%)
n (%) de doentes sem qualquer hemorragia	13 (28,9)	28 (62,2)
ABR_{tratadas}		
Estimativa baseada em modelo (IC 95%)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Diferença entre tratamentos (IC 95%)		-2,61 (-4,27; -0,96)
Valor de p para a diferença entre tratamentos		0,0020
Redução percentual (IC 95%)		78,2% (51,6%; 90,1%)
n (%) de doentes sem qualquer hemorragia	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{total} de hemorragias espontâneas		
Estimativa baseada em modelo (IC 95%)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
Valor de p para a diferença entre tratamentos		0,0191
Redução percentual (IC 95%)		78,9% (56,0%; 89,9%)
n (%) de doentes sem qualquer hemorragia	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{total} de hemorragias articulares		
Estimativa baseada em modelo (IC 95%)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
Valor de p para a diferença entre tratamentos		0,0100
Redução percentual (IC 95%)		77,2% (57,4%; 87,8%)
n (%) de doentes sem qualquer hemorragia	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{total} de hemorragias de articulações-alvo		
Estimativa baseada em modelo (IC 95%)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
Valor de p para a diferença entre tratamentos		0,0372
Redução percentual (IC 95%)		84,8% (68,8%; 92,6%)
n (%) de doentes sem qualquer hemorragia	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Média (DP)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Mediana (Q1, Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Redução percentual		92,3%
n (%) de doentes sem qualquer perfusão	0	29 (64,4)
Consumo de fator IX anualizado (UI/kg)		
Média (DP)	3168,56 (1635,545)	239,39 (539,617)
Mediana (Q1, Q3)	2350,07 (2010,78; 4353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Redução percentual		92,4%

* Os acontecimentos hemorrágicos que ocorreram após o retomar da profilaxia foram incluídos na análise da semana 12 ao mês 15.

O período de análise foi da semana 12 ao mês 15 após a perfusão de BEQVEZ. Nenhum participante abandonou o estudo antes do mês 15.

Estimativas da ABR baseadas em modelo e valor de p bilateral para a diferença entre tratamentos derivadas de um modelo linear generalizado (MLG) de medidas repetidas com distribuição binomial negativa e função de ligação identidade.

Redução percentual da ABR de um MLG de medidas repetidas com distribuição binomial negativa e função de ligação logarítmica.

ABR_{total} = Taxa de Hemorragias Anualizada para todas as hemorragias (tratadas e não tratadas com fator IX, excluindo hemorragias procedimentais).

ABR_{tratadas} = Taxa de Hemorragias Anualizada para as hemorragias tratadas (tratadas com fator IX, excluindo hemorragias procedimentais). IC = intervalo de confiança.

AIR = Taxa de Perfusões Anualizada (por qualquer motivo, incluindo perfusões perioperatórias).

Atividade do fator IX

Da semana 12 em diante, os níveis de fator IX permaneceram estáveis. O nível de atividade do fator IX ao longo do tempo por ensaio é apresentado na Tabela 8.

Tabela 8. Estudo C0371002: atividade do fator IX ao longo do tempo por ensaio

				Alteração em relação ao início do estudo ^s		
Visita	n	Média (DP)	Mediana (mín., máx.)	Média dos MQ (EP) ^a	IC 95% ^a	Valor p unilateral ^a
Ensaio one-stage (reagente SynthASil)*						
Semana 12	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
Mês 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
Mês 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
Mês 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
Mês 36	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001
Ensaio one-stage (reagente Actin-FSL)						
Semana 12	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
Mês 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
Mês 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
Mês 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
Mês 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001
Ensaio cromogénico						
Semana 12	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
Mês 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
Mês 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001
Mês 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
Mês 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Todas as amostras colhidas nos 7 dias seguintes (14 dias se fosse utilizado um medicamento com semivida prolongada) à terapêutica de substituição de FIX exógeno não eram elegíveis.

Se um participante retirasse o consentimento, desistisse antecipadamente do estudo ou retomasse a profilaxia com FIX, então, as avaliações nas visitas a seguir à retirada/desistência/reinício eram imputadas como 1,9% com base na intensidade da sua doença no início do estudo (0,9% se grave e 1,9% se moderadamente grave).

* Ensaio one-stage à base de sílica

^s A FIX:C no início do estudo era imputada com base no nível reportado de intensidade da doença no início do estudo. Se o participante estava na categoria “grave” (FIX:C < 1%), a FIX:C no início do estudo era imputada como 0,9%. Se o participante estava na categoria “moderadamente grave” (FIX:C 1% a ≤ 2%), a FIX:C no início do estudo era imputada como 1,9%.

^a Média dos mínimos quadrados (MQ), erro padrão (EP), IC 95% e valor de p unilateral derivados de um modelo misto linear de medições repetidas (MMRM) em que o participante era o efeito aleatório e a visita do estudo era o efeito fixo. Visitas do estudo com n ≥ 10 foram incluídas no modelo.

As proporções de participantes do estudo C0371002 que alcançaram os limiares específicos de nível de atividade do fator IX ao longo do tempo e por ensaio estão apresentadas na Tabela 9.

No mês 15, 85% dos doentes (33 de 39) estavam dentro ou acima do intervalo “ligeira” (atividade do FIX $\geq 5\%$) com base no ensaio *one-stage* SynthASil e 67% e 71% com base no ensaio *one-stage* Actin-FSL e no ensaio cromogénico, respetivamente. No mês 24, 82% dos doentes (32 de 39) estavam dentro ou acima do intervalo “ligeira” (atividade do FIX $\geq 5\%$) com base no ensaio *one-stage* SynthASil e 71% e 69% com base no ensaio *one-stage* Actin-FSL e no ensaio cromogénico, respetivamente.

Tabela 9. Participantes que alcançaram uma determinada categoria de atividade do fator IX no estudo C0371002 ao longo do tempo

Visita	Categoria de FIX:C	BEQVEZ (N = 45)		
		Ensaio <i>one-stage</i> (reagente SynthASil)* n (%)	Ensaio <i>one-stage</i> (reagente Actin FSL) n (%)	Ensaio cromogénico n (%)
Semana 12	Total	44	44	44
	0 - < 5%	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5 - < 15%	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15 - < 40%	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40 - < 150%	10 (22,7)	0	0
	$\geq 150\%$	0	0	0
Mês 6	Total	39	41	40
	0 - < 5%	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	5 - < 15%	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	15 - < 40%	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	40 - < 150%	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	$\geq 150\%$	0	0	0
Mês 15	Total	39	39	38
	0 - < 5%	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	5 - < 15%	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	15 - < 40%	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	40 - < 150%	9 (23,1)	2 (5,1)	3 (7,9)
	$\geq 150\%$	0	0	0
Mês 24	Total	39	38	39
	0 - < 5%	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5 - < 15%	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15 - < 40%	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40 - < 150%	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	$\geq 150\%$	0	0	0
Mês 36	Total	13	13	13
	0 - < 5%	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	5 - < 15%	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	15 - < 40%	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	40 - < 150%	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	$\geq 150\%$	0	0	0

Todas as amostras colhidas nos 7 dias seguintes (14 dias se fosse utilizado um medicamento com semivida prolongada) à terapêutica de substituição de FIX exógeno não eram elegíveis.

Se um participante retirasse o consentimento, desistisse cedo do estudo ou retomasse a profilaxia com FIX, então, as avaliações nas visitas a seguir à retirada/desistência/reinício eram imputadas como 1,9% com base na intensidade da sua doença no início do estudo (0,9% se grave e 1,9% se moderadamente grave).

* Ensaio *one-stage* à base de sílica.

Efeito a longo prazo

No estudo C0371002, a eficácia permaneceu estável durante o ano 2 até ao ano 4 após a perfusão de fidanacogene elaparovect (Tabela 10).

Tabela 10. Resumo da ABR_{total}, AIR e consumo de fator IX anualizado ao longo do tempo*

	Ano 2 (mês 15 ao mês 24) (N = 44)	Ano 3 (mês 24 ao mês 36) (N = 40)	Ano 4 (mês 36 ao mês 48) (N = 15)	Seguimento global [#] (N = 45)
ABR_{total}				
Número (%) de doentes sem qualquer hemorragia	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Média (DP)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Mediana (mín., máx.)	0,00 (0,0; 5,6)	0,00 (0,0; 8,2)	0,00 (0,0; 2,6)	0,00 (0,0; 9,9)
AIR				
Número (%) de doentes sem qualquer perfusão	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Média (DP)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Mediana (mín., máx.)	0,00 (0,0; 92,4)	0,00 (0,0; 81,2)	0,00 (0,0; 18,3)	0,00 (0,0; 53,3)
Consumo de FIX anualizado (UI/kg)				
Média (DP)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Mediana (mín., máx.)	0,00 (0,0; 4402,7)	0,00 (0,0; 2752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2304,8)
Número de participantes que reiniciaram a profilaxia com FIX (n)	1	0	0	6 ^s

* Os doentes tiveram durações variáveis de seguimento pós-perfusão de fidanacogene elaparovect, e as taxas de hemorragia e perfusão foram anualizadas dentro de cada período de tempo.

[#] Da Semana 12 até 30 de agosto de 2023

^s Cinco (5) participantes reiniciaram a profilaxia com FIX entre o mês 5 e o mês 15.

Se o regime de profilaxia com FIX era reiniciado para um doente, então o período de tempo após o reinício do regime profilático era excluído do cálculo do parâmetro de avaliação da ABR, mas continuava a ser incluído no cálculo da AIR.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com BEQVEZ em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da deficiência congénita de fator IX (hemofilia B). Ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica.

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os níveis de DNA do vetor de fidanacogene elaparovect foram medidos e quantificados no sangue e em várias matrizes de excreção, utilizando um ensaio de reação em cadeia da polimerase quantitativo

(PCRq). Este ensaio é sensível e específico para o DNA do vetor de fidanacogene elaparovvec, mas também era capaz de detetar fragmentos de DNA.

Farmacocinética clínica e excreção

A excreção de vetor após a perfusão de fidanacogene elaparovvec foi avaliada em 60 doentes em múltiplos pontos temporais em estudos clínicos (C0371005/C0371003 e C0371002). O DNA de vetor foi excretado em células mononucleares do sangue periférico (CMSP), saliva, urina, sêmen e soro/plasma. Em geral, os níveis máximos de DNA de vetor ocorreram durante as primeiras duas semanas após a perfusão. As concentrações de pico mais elevadas de DNA de vetor foram encontradas no soro/plasma comparado com outras matrizes líquidas (saliva, urina, sêmen). No plasma (medido apenas no C0371002), foi observada uma concentração de pico média de DNA de vetor de $2,008 \times 10^9$ gv/ml. A concentração de pico média de DNA de vetor em qualquer matriz de excreção foi de $6,261 \times 10^6$ gv/ml.

A depuração completa do DNA de vetor foi definida como a existência de 3 resultados negativos (ou seja, abaixo do limite de quantificação; ALQ) consecutivos. O DNA de vetor foi completamente depurado no soro, plasma, saliva e sêmen numa média de 1-4 meses após a perfusão, tendo as CMSP sido o fluido mais lento a depurar completamente, com uma média de 12 meses. Na urina, a concentração de pico de DNA de vetor foi atingida muito lentamente em relação ao plasma e diminuiu até à sua depuração completa no prazo médio de 4 semanas após a perfusão. Entre os estudos, o tempo máximo observado para a depuração completa do DNA de vetor na saliva, urina e sêmen foi de 105, 87 e 154 dias, respetivamente.

Para melhor caracterizar o material excretado, foram testadas amostras de saliva, sêmen e urina de um subconjunto de 17 doentes no estudo C0371002 com tratamento com nuclease (MNase) antes da extração do DNA. O tratamento com nuclease digere o DNA de vetor livre de forma a que este não possa ser quantificado, garantindo que o material que é quantificado após a digestão é apenas DNA viral encapsulado. Após o tratamento com nuclease e subsequente extração do DNA, a quantidade de fidanacogene elaparovvec foi determinada por PCRq. Na saliva, as concentrações médias foram semelhantes até à semana 2 entre os subgrupos com tratamento com MNase e sem tratamento com MNase, ao passo que todos os participantes tinham concentrações ALQ na semana 9. No sêmen, as concentrações médias eram cerca de 33% inferiores no subgrupo com tratamento com MNase até à semana 3 e ALQ para todos os participantes na semana 11. Na urina, as concentrações médias eram cerca de 30% inferiores no subgrupo com tratamento com MNase até 72 horas pós-perfusão e eram ALQ para todos os participantes na semana 2.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade geral

Não foram observados achados adversos num estudo de toxicidade geral de dose única intravenosa com 90 dias de duração em macacos *cynomolgus* com doses de até 5×10^{12} gv/kg (10 vezes a dose humana recomendada). Num estudo de biodistribuição em macacos, foram colhidos 22 tecidos, 30 e 92 dias após o tratamento. Os níveis mais elevados de DNA de vetor foram encontrados no fígado, com níveis cerca de 20 vezes superiores aos encontrados no baço, o órgão com os segundos níveis mais abundantes de DNA genómico. Constatou-se muito pouca distribuição para os testículos.

Genotoxicidade

Num estudo de integração do vetor com 2 anos de duração em macacos *cynomolgus* aos quais se administrou 5×10^{12} gv/kg (10 vezes a dose humana recomendada), não houve indicação de que a integração do DNA do vetor no DNA das células hospedeiras tivesse resultado em alteração da função hepática, ou hiperplasia e carcinoma hepatocelulares durante o período até 2 anos. O perfil de integração foi considerado benigno, uma vez que as integrações foram geralmente aleatórias com uma baixa frequência que era inferior às estimativas da taxa de mutação espontânea publicadas para o

figado e devido à ausência de expansão clonal significativa. Não foram estabelecidos dados de segurança não clínicos para além dos 2 anos.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade. Os resultados da análise do local de integração realizada em macacos *cynomolgus* e em cães com hemofilia B indicaram um perfil benigno e não se encontraram evidências de expansão clonal. Não se encontraram evidências de hiperplasia hepatocelular em macacos autopsiados no dia 92 ou no ano 2, nem em ratinhos no estudo com 1 ano de duração.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Não foram realizados estudos dedicados de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento, incluindo avaliações embriofetais e da fertilidade, com fidanacogene elaparvovec, uma vez que os homens constituem a maioria da população de doentes a ser tratada com fidanacogene elaparvovec. O potencial para transmissão por linha germinal foi avaliado em coelhos macho e o vetor já não era detetável no sêmen, 5 meses após a administração.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Di-hidrogenofosfato sódico mono-hidratado (E339)

Hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado (E339)

Cloreto de sódio

Poloxâmero 188

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis congelados por abrir

3 anos

Frascos para injetáveis descongelados por abrir

Os frascos para injetáveis congelados na embalagem interior demoram até 1 hora a descongelar à temperatura ambiente (até 30 °C). O tempo total à temperatura ambiente entre a retirada dos frascos para injetáveis da conservação em condições de congelação até ao início da preparação da dose não deve exceder as 3 horas.

Uma vez descongelado, o medicamento não deve voltar a ser congelado e pode ser conservado refrigerado entre 2 °C e 8 °C na embalagem interior durante 24 horas.

Solução para perfusão diluída

Após diluição com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) com 0,25% de albumina sérica humana (HSA), a estabilidade química e física em uso foi demonstrada para 24 horas entre 2 °C

e 30 °C. A administração da dose de fidanacogene elaparovect ao doente deve ser concluída nas 24 horas a seguir à preparação da dose.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar entre -90 °C e -60 °C e transportar entre -100 °C e -60 °C. As embalagens de origem retiradas da conservação em condições de congelação (-90 °C a -60 °C) podem ser conservadas à temperatura ambiente (até 30 °C) durante um máximo de 5 minutos para transferir entre ambientes com temperatura ultrabaixa.

Conservar na vertical na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após descongelação e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

BEQVEZ é fornecido num frasco para injetáveis de copolímero de olefina cíclica de 2 ml com uma rolha elastomérica e uma cápsula de fecho *snap-fit*. Cada frasco para injetáveis contém um volume suficiente para garantir 1 ml de volume extraível.

O número total de frascos para injetáveis em cada embalagem terminada corresponde à dose necessária para cada doente, dependendo do peso corporal do doente e da concentração real, e é fornecido na embalagem e na LIS. A embalagem terminada vai consistir de frascos para injetáveis, que estão dentro da embalagem interior, por sua vez colocada dentro da embalagem exterior (embalagem específica do doente).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

BEQVEZ deve ser transportado dentro das instalações em contentores fechados, inquebráveis e à prova de derrames.

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.

BEQVEZ deve ser manuseado aseticamente em condições estéreis.

Deve ser utilizado equipamento de proteção individual (incluindo luvas, óculos de segurança, bata e manguitos) durante a preparação ou administração de BEQVEZ.

Descongelação

- Conservar na embalagem de origem para evitar a luz solar direta e a exposição à luz ultravioleta.
- Conservar BEQVEZ na vertical na embalagem de origem.
- Retirar a embalagem interior da embalagem exterior.
- Descongelar os frascos para injetáveis de BEQVEZ na vertical dentro da embalagem interior durante 1 hora à temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).
- Os frascos para injetáveis podem ser rodados suavemente, mas não agitados ou invertidos.
- O tempo total à temperatura ambiente entre a retirada dos frascos para injetáveis da conservação em condições de congelação até ao início da preparação da dose não deve exceder as 3 horas.

- Antes de utilizar, inspecionar visualmente os frascos para injetáveis quanto à presença de partículas e de descoloração. Garantir que não estão presentes cristais de gelo visíveis na solução. Não utilizar frascos para injetáveis que contêm partículas visíveis. A solução descongelada no frasco para injetáveis deve parecer límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente acastanhada.
- Os frascos para injetáveis não devem voltar a ser congelados.

Preparação antes da administração

Este medicamento é preparado para perfusão intravenosa através de diluição em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) com 0,25% de albumina sérica humana (HSA).

Preparação da solução de solvente (solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml [0,9%] com 0,25% de HSA)

- A HSA utilizada para a preparação deste medicamento tem de estar disponível comercialmente. Recomenda-se a utilização de HSA a 20% p/v ou 25% p/v.
- Calcular o volume de HSA necessário para alcançar uma concentração final de 0,25% p/v de HSA num volume de perfusão final de 200 ml.
- Calcular o volume de medicamento necessário para o tratamento específico para cada doente.
 - Consultar a LIS que acompanha o medicamento quanto a informação sobre a concentração de vetores genómicos por frasco para injetáveis e os passos de cálculo do medicamento.
 - Nota: a concentração de vetores genómicos declarada na LIS é a concentração real para cada frasco para injetáveis, a qual deve ser utilizada para os cálculos de preparação da dose.
- Calcular o volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) necessário para se obter um volume de perfusão final de 200 ml quando combinada com o medicamento e a HSA.
- Misturar o volume calculado de HSA com o volume calculado de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) num recipiente apropriado para perfusão intravenosa.
- Misturar a solução de solvente com suavidade. Não agitar. Incubar a solução de solvente no recipiente para perfusão à temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) durante, pelo menos, 10 minutos antes de adicionar BEQVEZ.

Preparação da solução para perfusão

- Antes de administrar, inspecionar visualmente o medicamento descongelado quanto à presença de partículas. Não utilizar frascos para injetáveis que contenham partículas visíveis.
- Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma única utilização.
- Extrair o volume calculado de BEQVEZ dos frascos para injetáveis utilizando uma técnica assética e componentes esterilizados.
- Combinar o volume extraído de BEQVEZ com a solução de solvente (cloreto de sódio a 0,9% com 0,25% de HSA) para um volume de perfusão total de 200 ml.
- Misturar a solução para perfusão com suavidade. Não agitar.

- A solução para perfusão deve atingir a temperatura ambiente antes de ser administrada ao doente.

Administração da solução para perfusão

- Para via intravenosa.
- Não perfundir sob a forma de perfusão rápida (*push*) ou bólus.
- Poderá ser utilizado um filtro intravenoso de 0,2 µm em linha para a administração.
- A solução para perfusão deve ser administrada ao doente durante cerca de 60 minutos.
- No caso de uma reação à perfusão durante a administração, a velocidade de perfusão deve ser abrandada ou interrompida (ver secção 4.4).

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

A exposição acidental a BEQVEZ tem de ser evitada. No caso de exposição cutânea, a área afetada tem de ser limpa meticulosamente com água e sabão, de acordo com os procedimentos locais. No caso de exposição ocular, a área afetada tem de ser irrigada meticulosamente com água durante, pelo menos, 15 minutos.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e os materiais descartáveis que possam ter entrado em contacto com BEQVEZ (p. ex., frascos para injetáveis, todos os materiais utilizados para a injeção, incluindo agulhas, e qualquer medicamento não utilizado) têm de ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre resíduos farmacêuticos.

Todos os derrames de BEQVEZ têm de ser limpos com compressas de gaze absorventes e a área do derrame tem de ser desinfetada com solução de lixívia seguida de toalhetes embebidos em álcool. Todos os materiais de limpeza têm de ser ensacados em sacos duplos e eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o tratamento de resíduos farmacêuticos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1838/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 24 de julho de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de BEQVEZ em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) tem de chegar a acordo com a Autoridade Competente Nacional quanto ao conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educacional tem como objetivo fornecer informação sobre a utilização segura de BEQVEZ e informar sobre riscos importantes associados a BEQVEZ.

O TAIM deverá assegurar que, em cada Estado-Membro onde BEQVEZ é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores passíveis de prescrever, utilizar ou supervisionar a administração de BEQVEZ têm acesso e/ou recebem o seguinte pacote educativo. Esses documentos serão traduzidos no idioma local para garantir a compreensão das medidas de mitigação propostas por médicos e doentes:

- Material Educacional para Médicos
- Pacote Informativo para o Doente

O **Material Educacional para Médicos** consiste em:

- O Resumo das Características do Medicamento
- O Guia para Profissionais de Saúde
- O Guia do Doente
- O Cartão do Doente

O Guia para Profissionais de Saúde:

- Os doentes devem ser selecionados para tratamento com BEQVEZ com base na ausência de anticorpos preexistentes contra a AAVRh74var utilizando um ensaio validado e no estado de saúde hepática com base em dados laboratoriais e imagiológicos.
- Destina-se a informar acerca de riscos importantes identificados de hepatotoxicidade e dos riscos potenciais importantes de desenvolvimento de inibidores do fator IX, acontecimentos tromboembólicos, risco de malignidade relacionada com a integração do vetor no DNA das células do organismo, transmissão a terceiros (transmissão horizontal) e transmissão por linha germinal e informação em falta sobre a segurança a longo prazo e detalhes sobre como estes riscos podem ser minimizados.
- Antes de se tomar uma decisão em termos de tratamento, o profissional de saúde deve conversar com o doente sobre os riscos, benefícios e incertezas de BEQVEZ quando está a apresentar BEQVEZ como uma opção terapêutica, incluindo:
 - Que não foram identificados fatores preditivos para respondedores fracos ou nulos. Os doentes que não respondem continuam, ainda assim, expostos aos riscos a longo prazo.
 - Que os efeitos a longo prazo não podem ser previstos.

- Que não existem planos para readministrar o medicamento a doentes que não respondem ou que perderam a resposta.
- Lembrar aos doentes a importância da inscrição num registo para seguimento dos efeitos a longo prazo.
- Que a utilização de BEQVEZ vai exigir, em alguns casos, a coadministração de corticosteroides para controlar os danos hepáticos que este medicamento poderá induzir. Isto exige uma monitorização adequada dos doentes e a ponderação cuidadosa de outras terapêuticas concomitantes, suplementos à base de plantas e/ou álcool para minimizar o risco de hepatotoxicidade e um efeito terapêutico potencialmente reduzido de BEQVEZ.
- Que o doente deve ser testado por rotina quanto ao desenvolvimento de inibidores do fator IX após o tratamento com BEQVEZ.
- Que o doente vai receber o guia do doente e o cartão do doente, fornecidos pelo profissional de saúde.

O Pacote Informativo para o Doente consiste em:

- O Folheto Informativo para o Doente
- O Guia do Doente
- O Cartão do Doente

O Guia do Doente:

- Importância de compreender na íntegra os benefícios e os riscos do tratamento com BEQVEZ, o que se sabe e o que ainda se desconhece sobre os efeitos a longo prazo, relacionados com a segurança e a eficácia.
- Por conseguinte, antes de se tomar uma decisão sobre iniciar a terapêutica, o médico vai conversar com o doente sobre o seguinte:
 - Que BEQVEZ vai, em alguns casos, necessitar de cotratamento com corticosteroides para controlar os danos hepáticos que este medicamento pode produzir e que o médico vai garantir que os doentes estão disponíveis para análises ao sangue regulares para verificar as respostas a BEQVEZ e avaliar a função hepática. Os doentes devem informar o profissional de saúde acerca da utilização atual de corticosteroides ou de outros imunossuppressores. Se o doente não puder tomar corticosteroides, o médico poderá recomendar medicamentos alternativos para controlar os problemas a nível hepático.
 - Que nem todos os doentes podem beneficiar do tratamento com BEQVEZ e que os motivos para isto não foram estabelecidos. Os doentes que não respondem ao tratamento continuam, mesmo assim, expostos aos riscos a longo prazo de BEQVEZ.
 - Detalhes sobre como os riscos potenciais importantes de desenvolvimento de inibidores do fator IX, acontecimentos tromboembólicos, risco de malignidade relacionada com a integração do vetor no DNA das células do organismo, transmissão a terceiros (transmissão horizontal) e transmissão por linha germinal podem ser identificados e minimizados através da monitorização regular, tal como recomendado pelos médicos.
 - O doente deve procurar assistência médica imediatamente no caso de quaisquer sintomas sugestivos de um acontecimento tromboembólico.

- Os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras devem utilizar contraceção de barreira durante seis meses após a administração de BEQVEZ.
- Que BEQVEZ tem um componente de vetor viral e que pode estar associado a um risco acrescido de tumores malignos. É necessária monitorização hepática regular durante, pelo menos, 5 anos após o tratamento com BEQVEZ em doentes com fatores de riscos preexistentes para carcinoma hepatocelular.
- Os doentes não podem doar sangue, sémen, órgãos, tecidos e células para transplante.
- Que o doente deve trazer sempre consigo o Cartão do Doente e que este deve ser mostrado a qualquer médico ou enfermeiro, sempre que o doente tiver uma consulta médica.
- A importância de participar no registo de doentes para a vigilância a longo prazo durante 15 anos.

O Cartão do Doente:

- Este cartão destina-se a informar os profissionais de saúde de que o doente recebeu BEQVEZ para a hemofilia B.
- O doente deve mostrar o cartão do doente ao médico ou enfermeiro sempre que tiver uma consulta.
- O doente deve procurar assistência médica no caso de quaisquer sintomas sugestivos de um acontecimento tromboembólico.
- Que o doente deve fazer análises ao sangue e exames regularmente, tal como indicado pelo seu médico.
- O cartão deve alertar os profissionais de saúde para o facto de que o doente poderá ser submetido a tratamento com corticosteroides para minimizar o risco de hepatotoxicidade com BEQVEZ.
- O doente não pode doar sangue, sémen, ou órgãos, tecidos e células para transplante.
- Os doentes do sexo masculino devem garantir que utilizam um método contraceptivo de barreira durante 6 meses após terem recebido BEQVEZ.
- **Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudos de Eficácia Pós-Autorização (PAES): Para caracterizar mais aprofundadamente a eficácia e a segurança a longo prazo de BEQVEZ em adultos com hemofilia B (deficiência congénita de fator IX) grave e moderadamente grave sem história de inibidores do fator IX e sem anticorpos detetáveis contra a variante de AAV do serótipo Rh74, o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados finais do Estudo baseado em registos C0371007, de acordo com um protocolo acordado.	31 dezembro 2045
Estudos de Eficácia Pós-Autorização (PAES): Para caracterizar mais aprofundadamente a eficácia e a segurança a longo prazo de BEQVEZ em adultos com hemofilia B grave e moderadamente grave, o Titular da AIM deve apresentar os resultados finais do estudo C0371017, que inclui doentes que foram tratados com BEQVEZ em todos os ensaios clínicos promovidos pelo Titular da AIM.	31 março 2040

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para confirmar a eficácia e a segurança de BEQVEZ em adultos com hemofilia B (deficiência congénita de fator IX) grave e moderadamente grave sem história de inibidores do fator IX e sem anticorpos detetáveis contra a variante de AAV do serótipo Rh74, o Titular da AIM deve apresentar os resultados interinos (6 anos de dados) do estudo principal C0371002 com 45 participantes que receberam uma dose calculada utilizando a concentração real do lote e, pelo menos, 34 meses de dados de doentes que receberam uma dose com base na dosagem da concentração nominal.	31 dezembro 2028
Para confirmar a segurança e a eficácia de BEQVEZ em adultos com hemofilia B (deficiência congénita de fator IX) grave e moderadamente grave sem história de inibidores do fator IX e sem anticorpos detetáveis contra a variante de AAV do serótipo Rh74, o Titular da AIM deve apresentar os resultados finais (5 anos de dados) do estudo de seguimento a longo prazo C0371003 com 14 participantes que receberam 5×10^{11} vetores genómicos por kg (gv/kg) de peso corporal.	31 janeiro 2025

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

BEQVEZ 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ vetores genómicos/ml concentrado para solução para perfusão
fidanacogene elaparovect

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ vetores genómicos de fidanacogene elaparovect em 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém di-hidrogenofosfato sódico mono-hidratado (E339), hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado (E339), cloreto de sódio, poloxâmero 188 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

Consultar a concentração real e a Ficha Informativa do Lote para o cálculo da dose do doente.

Concentração real gv/ml

Número de frascos para injetáveis frascos para injetáveis. Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de volume utilizável.

Embalagem específica para o doente que contém uma quantidade suficiente de frascos para injetáveis para a dose de cada doente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após diluição.

Apenas para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Conservar na vertical na embalagem de origem para proteger da luz.

Após descongelar, não voltar a congelar. Consultar o folheto informativo para informação adicional sobre conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.
Eliminar em conformidade com as orientações locais sobre resíduos farmacêuticos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1838/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

BEQVEZ 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ vetores genómicos/ml concentrado para solução para perfusão
fidanacogene elaparovect

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ vetores genómicos de fidanacogene elaparovect em 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém di-hidrogenofosfato sódico mono-hidratado (E339), hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado (E339), cloreto de sódio, poloxâmero 188 e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

Consultar a concentração real e a Ficha Informativa do Lote para o cálculo da dose do doente.

Concentração real gv/ml

Número de frascos para injetáveis frascos para injetáveis. Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de volume utilizável.

Embalagem específica para o doente que contém uma quantidade suficiente de frascos para injetáveis para a dose de cada doente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após diluição.

Apenas para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Conservar na vertical na embalagem de origem para proteger da luz.

Após descongelar, não voltar a congelar. Consultar o folheto informativo para informação adicional sobre conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.
Eliminar em conformidade com as orientações locais sobre resíduos farmacêuticos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1838/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (CONCENTRADO)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

BEQVEZ 0,79-1,21 $\times 10^{13}$ vetores genômicos/ml concentrado estéril
fidanacogene elaparovect
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NA FICHA INFORMATIVA DO LOTE (LIS) INCLUÍDA EM CADA ENVIO PARA UM DOENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO

BEQVEZ $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vetores genómicos/ml concentrado para solução para perfusão fidanacogene elaparovect

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vetores genómicos de fidanacogene elaparovect em 1 ml.

A concentração real indicada a seguir deve ser utilizada para calcular a dose do doente.

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE E DOSE DO MEDICAMENTO

CÁLCULO DA DOSE DO DOENTE

Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de volume utilizável.

A dose recomendada de BEQVEZ é uma dose única de 5×10^{11} vetores genómicos por kg (gv/kg) de peso corporal, administrada sob a forma de uma perfusão intravenosa após diluição

Peso do doente (kg): _____ Altura (m): _____ IMC (kg/m^2): _____

Para determinar a dose do doente, são necessários os seguintes passos de cálculo:

1. Cálculo do peso para a dose do doente

A dose de BEQVEZ baseia-se no índice de massa corporal (IMC) do doente expresso em kg/m^2 .

Ajuste do peso para a dose do doente de acordo com o IMC

IMC do doente	Ajuste do peso para a dose do doente
$\leq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	Peso para a dose = Peso corporal real
$> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	Determinar utilizando o seguinte cálculo: Peso para a dose (kg) = $30 \text{ kg}/\text{m}^2 \times [\text{altura (m)}]^2$

Nota:

- O cálculo intermédio da altura (m^2) NÃO deve ser arredondado.
- O peso para a dose deve ser arredondado para uma casa decimal.

2. Cálculo do volume da dose do doente em mililitros (ml)

Peso para a dose do doente em kg $\times$ dose por quilograma (5×10^{11} gv/kg) = dose em gv que deve ser administrada

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

Dose em gv que deve ser administrada $\div$ Concentração real (gv/ml) = volume da dose do doente em ml

_____ gv ÷ _____ (gv/ml) = _____ ml

4. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

5. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Guarde este documento e tenha-o disponível na preparação para a administração de BEQVEZ.

6. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

7. PRAZO DE VALIDADE E OUTRAS INFORMAÇÕES ESPECÍFICAS SOBRE O LOTE

INFORMAÇÃO SOBRE O LOTE FORNECIDO

O lote seguinte foi fabricado e incluído neste envio:

Número do Lote

Número de Frascos para Injetáveis

Concentração Real (vetores genómicos/ml)

Prazo de Validade

8. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.

Eliminar em conformidade com as orientações locais sobre resíduos farmacêuticos.

9. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

10. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

11. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1838/001

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

BEQVEZ 0,79-1,21 × 10¹³ vetores genómicos/ml concentrado para solução para perfusão fidanacogene elaparovvec

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.
- O seu médico dar-lhe-á um Cartão do Doente. Leia-o com atenção e siga as instruções que nele constam.

O que contém este folheto:

1. O que é **BEQVEZ** e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado **BEQVEZ**
3. Como é administrado **BEQVEZ**
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar **BEQVEZ**
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é BEQVEZ e para que é utilizado

BEQVEZ é um medicamento de terapia genética que contém a substância ativa fidanacogene elaparovvec. Um medicamento de terapia genética atua fornecendo um gene ao corpo para corrigir um defeito genético.

BEQVEZ é utilizado para o tratamento da hemofilia B (deficiência congénita de fator IX) grave e moderadamente grave em adultos que não têm inibidores (no presente ou no passado) do fator IX e que não têm anticorpos contra o vetor viral, ou seja, o AAV do serótipo Rh74var.

As pessoas com hemofilia B nascem com uma forma alterada de um gene necessário para fabricar fator IX, uma proteína indispensável para que o sangue coagule e assim parar qualquer hemorragia. As pessoas com hemofilia B têm níveis insuficientes de fator IX e têm tendência para episódios de hemorragia interna ou externa.

Como BEQVEZ funciona

A substância ativa de BEQVEZ, fidanacogene elaparovvec, fornece uma versão funcional do gene do fator IX ao organismo para corrigir o defeito genético que causa os problemas hemorrágicos. O gene é integrado num vírus que foi modificado para que não se possa espalhar pelo organismo, mas que é capaz de fornecer uma cópia do gene do fator IX às células do fígado. Isto permite às células do fígado produzirem a proteína do fator IX e aumentar os níveis de fator IX funcional no sangue. Isto ajuda o sangue a coagular melhor e evita ou reduz os episódios de hemorragia.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado BEQVEZ

BEQVEZ não lhe pode ser administrado

- se tem alergia ao fidanacogene elaparovvec ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- se tem uma infecção ativa, quer seja uma infecção aguda (de curta duração) ou crónica (de longa duração) que não está controlada com medicamentos (ver secção 2, Advertências e precauções).
- se tem fibrose hepática avançada (cicatrização e espessamento dos tecidos do fígado) ou cirrose hepática avançada (cicatrização devido a lesões de longa duração do fígado) (ver secção 2, Advertências e precauções).

Se alguma das situações acima se aplica a si, ou se não tem a certeza sobre alguma delas, fale com o seu médico antes de receber BEQVEZ.

Advertências e precauções

O seu médico vai efetuar vários testes antes de lhe ser administrado BEQVEZ.

Análises de anticorpos no sangue

O seu médico vai realizar uma análise ao sangue para ver se tem anticorpos (proteínas) direcionados contra o tipo de vírus utilizado para produzir este medicamento. Estes anticorpos podem impedir o correto funcionamento do medicamento.

Análises para verificar a função hepática

O fator IX é produzido nas células do fígado após o tratamento com BEQVEZ. Fale com o seu médico se tem ou teve quaisquer problemas de fígado.

Este medicamento pode causar um aumento de determinadas enzimas (proteínas que se podem encontrar no sangue) que o fígado produz normalmente quando é danificado.

Para decidir se este medicamento é adequado para si, o seu médico vai efetuar análises para verificar o estado do seu fígado antes de iniciar o tratamento. Estas incluem:

- Análises ao sangue para verificar o seu nível de enzimas hepáticas e de bilirrubina (um produto da degradação dos glóbulos vermelhos).
- Testes para confirmar a presença de fibrose (cicatrização e espessamento dos tecidos) no seu fígado).

Fale com o seu médico sobre o que pode fazer para melhorar e manter o estado do seu fígado, incluindo estar consciente de como outros medicamentos que possa tomar podem afetar o fígado (ver secção 2, “Outros medicamentos e BEQVEZ”).

Após tratamento com BEQVEZ

Efeitos indesejáveis relacionados com a perfusão

Podem ocorrer efeitos indesejáveis relacionados com a perfusão, incluindo reações de hipersensibilidade (alérgicas), durante ou logo após ter recebido a perfusão (gota a gota numa veia) de BEQVEZ. O seu médico vai monitorizá-lo durante a perfusão e durante, pelo menos, 3 horas após ter recebido a perfusão.

Os sintomas de efeitos indesejáveis relacionados com a perfusão podem incluir tensão arterial baixa, febre, palpitações, náuseas, vômitos, arrepios ou dor de cabeça. Informe o seu médico **imediatamente** se tiver estes ou quaisquer outros sintomas durante ou logo após a perfusão do tratamento.

Dependendo dos seus sintomas, a perfusão poderá ser abrandada ou interrompida. Se a perfusão for interrompida, pode ser reiniciada com uma velocidade mais baixa quando a reação à perfusão estiver resolvida. O seu médico poderá também ponderar se deve receber medicamentos para o ajudar a controlar a reação à perfusão.

Análises ao sangue regulares

Após o tratamento com BEQVEZ, o seu médico vai continuar a vigiar a sua saúde. É importante que converse com o seu médico sobre o agendamento destas análises ao sangue, para que possam ser realizadas conforme necessário. Durante o primeiro ano, o seu médico vai repetir as análises das enzimas hepáticas e do fator IX uma ou duas vezes por semana durante as primeiras 12 semanas, semanalmente entre as semanas 13 e 18 e nas semanas 24, 32, 42 e 52. Daí em diante, entre o ano 2 e o final do ano 3, as análises serão realizadas trimestralmente, passando para duas vezes por ano entre o ano 4 e o final do ano 6, e anualmente após o ano 6.

Enzimas hepáticas

BEQVEZ vai desencadear uma resposta do seu sistema imunitário (as defesas naturais do organismo). Isto pode levar a um nível aumentado no sangue de determinadas enzimas hepáticas, chamadas transaminases. O seu médico vai monitorizar os seus níveis de enzimas hepáticas a intervalos regulares, para garantir que o medicamento está a funcionar como devia:

- Se tiver uma aumento das enzimas hepáticas, poderá realizar análises ao sangue com mais frequência para verificar os níveis das suas enzimas hepáticas, até regressarem ao normal.
- Se necessário, o seu médico poderá realizar testes adicionais para eliminar outras causas para um aumento das enzimas hepáticas, em consulta com um especialista em doenças hepáticas.
- Medicamento adicional: poderá precisar de tomar outro medicamento (corticosteroides) durante 2 meses ou mais após iniciar o tratamento, para controlar aumentos das transaminases ou uma redução da atividade do fator IX detetados em análises laboratoriais. O seu médico poderá ajustar a dose deste medicamento, dependendo da sua resposta e dos resultados das análises ao sangue.

Níveis de fator IX

O seu médico irá verificar regularmente os seus níveis de fator IX para ver se o tratamento com BEQVEZ foi bem-sucedido. Se tiver um aumento nas enzimas hepáticas ou se precisar de tomar outro medicamento (p. ex., corticosteroides), vai realizar análises ao sangue mais frequentemente para verificar os seus níveis de fator IX, até as enzimas hepáticas regressarem ao normal ou parar de tomar o outro medicamento.

Anticorpos neutralizantes contra a proteína do fator IX (inibidores do fator IX)

Após lhe ser administrado BEQVEZ, existe um risco de o seu organismo desenvolver anticorpos neutralizantes contra o fator IX, o que pode impedir o fator IX de funcionar adequadamente. O seu médico vai verificar a existência destes anticorpos no seu sangue, se não for possível controlar os episódios hemorrágicos.

Risco de malignidade potencialmente associado a BEQVEZ

O tratamento com BEQVEZ vai inserir DNA novo nas suas células do fígado. Embora não existam evidências de estudos clínicos com BEQVEZ, este DNA pode, em teoria, integrar-se no DNA das células hepáticas ou no DNA de outras células do organismo. Isto pode contribuir para um risco de cancro, tal como o cancro do fígado (carcinoma hepatocelular). Por isso, deve falar sobre isto com o seu médico.

Após o tratamento com BEQVEZ, espera-se que se inscreva num estudo de seguimento para ajudar a estudar o efeito a longo prazo do tratamento durante 15 anos, quão bem continua a funcionar e quaisquer efeitos indesejáveis que possam estar relacionados com o tratamento. No caso de cancro, o seu médico irá colher uma amostra do seu tumor (biopsia) para verificar se BEQVEZ foi inserido no DNA das células.

Se for um doente com fatores de risco preexistentes para carcinoma hepatocelular (p. ex., tem fibrose hepática ou hepatite B, hepatite C ou fígado gordo [doença do fígado gordo não alcoólica]), o seu

médico vai monitorizar regularmente (p. ex., todos os anos) a sua saúde hepática a longo prazo durante, pelo menos, 5 anos após ter recebido BEQVEZ e efetuar os seguintes exames:

- Ecografia anual ao fígado, e
- Análise ao sangue anual para verificar se existem aumentos da alfa-fetoproteína.

Risco de coágulos de sangue anormais

O fator IX é uma proteína necessária para a formação de coágulos estáveis no sangue. Após o tratamento com BEQVEZ, os seus níveis de proteína do fator IX devem aumentar. Em alguns doentes, podem aumentar para níveis superiores ao intervalo normal durante algum tempo.

Níveis anormalmente elevados de fator IX podem fazer com que o seu sangue coagule anormalmente, aumentando o risco de coágulos de sangue, por exemplo, nos pulmões (tromboembolia pulmonar) ou num vaso sanguíneo das pernas (trombose venosa ou arterial). Poderá estar em risco de coagulação do sangue anormal se tiver problemas preexistentes no coração ou vasos sanguíneos (p. ex., antecedentes de doença cardíaca [doença cardiovascular], artérias espessadas ou rígidas [arteriosclerose], tensão arterial elevada [hipertensão] ou se é diabético ou tem mais de 50 anos de idade).

Consulte o seu médico imediatamente se notar sinais de coagulação anormal, tais como dor súbita no peito, falta de ar, aparecimento súbito de fraqueza muscular, perda de sensação e/ou equilíbrio, estado de vigilância diminuído, dificuldade em falar ou inchaço numa ou ambas as pernas.

Doentes imunocomprometidos ou doentes com VIH ou outras infeções

Se está imunocomprometido (quando o seu sistema imunitário está enfraquecido, resultando numa redução da capacidade para combater infeções), está a ser submetido ou vai ser submetido a um tratamento imunossupressor, ou se tem infeção pelo VIH ou outra infeção nova ou recente, o seu médico vai decidir se está em condições de receber BEQVEZ. A utilização de BEQVEZ está contraindicada em doentes com infeções ativas, quer sejam infeções agudas (de curta duração) ou crónicas (de longa duração) que não estejam controladas com medicamentos (ver secção 2 BEQVEZ não lhe pode ser administrado).

Utilização de outros tratamentos para a hemofilia

Após a utilização de BEQVEZ, fale com o seu médico sobre se ou quando deve parar os seus outros tratamentos para a hemofilia e desenvolver um plano de tratamento do que fazer em caso de cirurgia, traumatismo, hemorragias ou quaisquer procedimentos que possam potencialmente aumentar o risco de hemorragia. É muito importante que prossiga com a sua monitorização e consultas médicas para se determinar se precisa de fazer outros tratamentos para controlar a hemofilia.

Fale imediatamente com o seu médico em caso de episódios hemorrágicos não controlados ou recorrentes.

Voltar a receber terapia genética no futuro

Após receber BEQVEZ, o seu sistema imunitário vai produzir anticorpos contra as proteínas existentes na cápsula do vírus associado a adenovírus (AAV) de BEQVEZ. Ainda não se sabe se, ou em que condições, a terapia com BEQVEZ pode ser repetida. Se o seu organismo for exposto ao medicamento uma segunda vez, desconhece-se se estes anticorpos irão reconhecer o vírus e impedir o medicamento de funcionar. Desconhece-se igualmente se, ou em que condições, a utilização subsequente de outra terapia genética com AAV poderá ser possível.

Evitar as doações de sangue e doações para transplante

A substância ativa de BEQVEZ pode ser excretada temporariamente através do seu sangue, sêmen ou resíduos corporais, um processo chamado “excreção” (ou *shedding*, em inglês) (ver também a secção 2 “Utilização de contraceção”).

Para garantir que pessoas sem hemofilia B não são expostas ao DNA existente em BEQVEZ, não pode doar sangue, sêmen, ou órgãos, tecidos e células para transplante depois de ter sido tratado com BEQVEZ.

Crianças e adolescentes

BEQVEZ não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade porque ainda não foi estudado nesta população.

Outros medicamentos e BEQVEZ

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos e/ou suplementos à base de plantas, pois podem afetar o correto funcionamento deste medicamento.

Alguns medicamentos, suplementos à base de plantas ou o álcool afetam o fígado, o que pode ter impacto na resposta a este medicamento e aumentar o risco de lesões hepáticas. Deve informar o seu médico sobre novos medicamentos que comece a tomar depois do tratamento uma vez que estes medicamentos podem afetar o seu fígado.

Depois do tratamento com BEQVEZ, pode necessitar de tratamento com corticosteroides (ver secção 2 Advertências e precauções). Como os corticosteroides podem afetar o sistema imunitário do organismo, as vacinas poderão não funcionar corretamente. É importante que receba as suas vacinas antes de lhe ser administrado BEQVEZ. O seu médico poderá ajustar o calendário de vacinação e poderá recomendar que não receba determinadas vacinas enquanto estiver a fazer tratamento com corticosteroides. O tratamento com corticosteroides também pode ser afetado por outros medicamentos. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber BEQVEZ.

- BEQVEZ não é recomendado em mulheres que podem engravidar ou que estão grávidas. Não se sabe se BEQVEZ pode ser utilizado de forma segura nestas doentes, pois os efeitos na gravidez e no feto são desconhecidos.
- BEQVEZ não está recomendado durante a gravidez. Desconhece-se se este medicamento pode ser nefasto para o seu feto quando lhe é administrado durante a sua gravidez.
- BEQVEZ não deve ser utilizado durante a amamentação. Desconhece-se se este medicamento é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Utilização de contraceção

Os doentes do sexo masculino devem garantir que utilizam um método contraceutivo de barreira durante 6 meses após receber o tratamento com BEQVEZ e as parceiras têm que evitar o contacto com o sêmen durante este período. Não devem igualmente doar sêmen após receber o tratamento.

Isto destina-se a prevenir o risco teórico de que o gene do fator IX proveniente do tratamento com BEQVEZ do pai seja transmitido a um filho ou à parceira sexual do doente com consequências desconhecidas. Fale com o seu médico sobre quais são os métodos contraceuticos apropriados.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pessoas que receberam BEQVEZ sentiram efeitos indesejáveis, tais como dores de cabeça e tonturas temporárias, que podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se tiver estes tipos de efeitos indesejáveis, deve proceder com cautela até ter a certeza de que não afetam adversamente a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

BEQVEZ contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrado BEQVEZ

O tratamento será administrado num hospital ou centro de tratamento de hemofilia, por um médico com experiência no tratamento de distúrbios da coagulação.

O seu médico vai calcular a quantidade de tratamento que vai receber, de acordo com o seu peso (5×10^{11} gv/kg). O tratamento com BEQVEZ consiste em uma única perfusão (gota a gota) numa veia. A perfusão vai demorar 1 hora a ser administrada. A sua perfusão poderá ter que ser mais lenta se tiver sintomas de uma reação à perfusão (ver secção 2, Advertências e precauções).

Medicamento adicional de que poderá precisar

O seu médico poderá dar-lhe outro medicamento (corticosteroides) para modular a resposta imune do organismo contra o vírus. Tome este medicamento de acordo com as instruções do médico. Também lhe poderão dar tratamento com fator IX antes da sua perfusão.

Descontinuação do tratamento com fator IX exógeno

Podem passar várias semanas até que seja alcançada uma melhoria no controlo hemorrágico após a perfusão de BEQVEZ.

O seu médico vai monitorizar regularmente os níveis de atividade do fator IX no seu sangue, ou seja, uma ou duas vezes por semana nas primeiras 12 semanas e a intervalos regulares daí em diante e decidir se e quando deve receber, reduzir ou parar a sua terapêutica com fator IX exógeno (ver secção 2, Advertências e precauções).

Caso tenha dúvidas sobre a utilização de BEQVEZ, fale com o seu médico.

Se lhe for administrado mais BEQVEZ do que deveria

É improvável que receba demasiado deste medicamento, visto que a dose é administrada no hospital. Contudo, se lhe for administrado demasiado BEQVEZ, o seu médico poderá solicitar mais análises ao sangue e tratá-lo conforme necessário.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Níveis aumentados de transaminases (enzimas hepáticas) detetados em análises ao sangue.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Dor de cabeça
- Dor de barriga (abdominal)
- Tonturas
- Enjoos (náuseas)
- Febre (pirexia)
- Enfraquecimento (astenia)
- Níveis aumentados de creatinina (um produto da degradação dos músculos) detetados em análises ao sangue

- Níveis aumentados de desidrogenase láctica (um marcador de danos nos tecidos) detetados em análises ao sangue

Fale com o seu médico ou enfermeiro se desenvolver quaisquer efeitos indesejáveis.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar BEQVEZ

A informação que se segue destina-se aos profissionais de saúde que vão preparar e administrar o medicamento.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

BEQVEZ tem de ser conservado na vertical e na embalagem de origem para proteger da luz.

Conservar entre -90°C e -60°C e transportar entre -100°C e -60°C . As embalagens retiradas da conservação em condições de congelação (-90°C a -60°C) podem ser conservadas à temperatura ambiente (até 30°C) durante um máximo de 5 minutos para transferir entre ambientes com temperatura ultrabaixa.

Após descongelar, não voltar a congelar.

Os frascos para injetáveis congelados na embalagem interior demoram até 1 hora a descongelar à temperatura ambiente (até 30°C). O tempo total à temperatura ambiente entre a retirada dos frascos para injetáveis da conservação em condições de congelação até ao início da preparação da dose não deve exceder as 3 horas.

Uma vez descongelado, o medicamento não deve voltar a ser congelado e pode ser conservado refrigerado entre 2°C e 8°C na embalagem interior durante 24 horas. O prazo de validade após a diluição é de 24 horas.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de BEQVEZ

- A substância ativa é fidanacogene elaparovect. Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém uma concentração aproximada de $0,79-1,21 \times 10^{13}$ vetores genómicos/ml.
- Os outros componentes são di-hidrogenofosfato sódico mono-hidratado (E339), hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado (E339), cloreto de sódio, poloxâmico 188 e água para preparações injetáveis (ver secção 2 “BEQVEZ contém sódio”).

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.

Qual o aspeto de BEQVEZ e conteúdo da embalagem

BEQVEZ é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

BEQVEZ é fornecido num frasco para injetáveis de plástico de 2 ml com um volume extraível de 1 ml.

Quando é descongelado, BEQVEZ é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente acastanhada.

BEQVEZ é fornecido numa caixa de cartão que contém o número de frascos para injetáveis necessário para a dose de um único doente.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

Espanha

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Importante: consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de utilizar.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

BEQVEZ deve ser transportado dentro das instalações em contentores fechados, inquebráveis e à prova de derrames.

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.

BEQVEZ deve ser manuseado aseticamente em condições estéreis.

Deve ser utilizado equipamento de proteção individual (incluindo luvas, óculos de segurança, bata e manguitos) durante a preparação ou administração de BEQVEZ.

Descongelamento

- Conservar na embalagem de origem para evitar a luz solar direta e a exposição à luz ultravioleta.
- Conservar BEQVEZ na vertical na embalagem de origem.
- Retirar a embalagem interior da embalagem exterior.
- Descongelar os frascos para injetáveis de BEQVEZ na vertical dentro da embalagem interior durante 1 hora à temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).
- Os frascos para injetáveis podem ser rodados suavemente, mas não agitados ou invertidos.
- O tempo total à temperatura ambiente entre a retirada dos frascos para injetáveis da conservação em condições de congelamento até ao início da preparação da dose não deve exceder as 3 horas.
- Antes de utilizar, inspecionar visualmente os frascos para injetáveis quanto à presença de partículas e de descoloração. Garantir que não estão presentes cristais de gelo visíveis na solução. Não utilizar frascos para injetáveis que contêm partículas visíveis. A solução descongelada no frasco para injetáveis deve parecer límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente acastanhada.
- Os frascos para injetáveis não devem voltar a ser congelados.

Preparação antes da administração

Este medicamento é preparado para perfusão intravenosa através de diluição em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) com 0,25% de albumina sérica humana (HSA).

Preparação da solução de solvente (solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml [0,9%] com 0,25% de HSA)

- A HSA utilizada para a preparação deste medicamento tem de estar disponível comercialmente. Recomenda-se a utilização de HSA a 20% p/v ou 25% p/v.
- Calcular o volume de HSA necessário para alcançar uma concentração final de 0,25% p/v de HSA num volume de perfusão final de 200 ml.
- Calcular o volume de medicamento necessário para o tratamento específico para cada doente.
 - Consultar a Ficha Informativa do Lote (LIS) que acompanha o medicamento quanto a informação sobre a concentração de vetores genómicos por frasco para injetáveis e os passos de cálculo do medicamento.
 - Nota: a concentração de vetores genómicos declarada na LIS é a concentração real para cada frasco para injetáveis, a qual deve ser utilizada para os cálculos de preparação da dose.
- Calcular o volume de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) necessário para se obter um volume de perfusão final de 200 ml quando combinada com o medicamento e a HSA.

- Misturar o volume calculado de HSA com o volume calculado de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) num recipiente apropriado para perfusão intravenosa.
- Misturar a solução de solvente com suavidade. Não agitar. Incubar a solução de solvente no recipiente para perfusão à temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) durante, pelo menos, 10 minutos antes de adicionar BEQVEZ.

Preparação da solução para perfusão

- Antes de administrar, inspecionar visualmente o medicamento descongelado quanto à presença de partículas. Não utilizar frascos para injetáveis que contêm partículas visíveis.
- Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma única utilização.
- Extrair o volume calculado de BEQVEZ dos frascos para injetáveis utilizando uma técnica assética e componentes esterilizados.
- Adicionar o volume extraído de BEQVEZ com a solução de solvente (cloreto de sódio a 0,9% com 0,25% de HSA) para um volume de perfusão total de 200 ml.
- Misturar a solução para perfusão com suavidade. Não agitar.
- A solução para perfusão deve atingir a temperatura ambiente antes de ser administrada ao doente.

Administração da solução para perfusão

- Para via intravenosa.
- Não perfundir sob a forma de perfusão rápida (*push*) ou bólus.
- Poderá ser utilizado um filtro intravenoso de 0,2 µm em linha para a administração.
- A solução para perfusão deve ser administrada ao doente durante cerca de 60 minutos.
- No caso de uma reação à perfusão durante a administração, a velocidade de perfusão deve ser abrandada ou parada (ver secção 4.4).

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

A exposição acidental a BEQVEZ tem de ser evitada. No caso de exposição cutânea, a área afetada tem de ser limpa meticulosamente com água e sabão, de acordo com os procedimentos locais. No caso de exposição ocular, a área afetada tem de ser irrigada meticulosamente com água durante, pelo menos, 15 minutos.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e os materiais descartáveis que possam ter entrado em contacto com BEQVEZ (p. ex., frascos para injetáveis, todos os materiais utilizados para a injeção, incluindo agulhas, e qualquer medicamento não utilizado) têm de ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre resíduos farmacêuticos.

Todos os derrames de BEQVEZ têm de ser limpos com compressas de gaze absorventes e a área do derrame tem de ser desinfetada com solução de lixívia seguida de toalhetes embebidos em álcool. Todos os materiais de limpeza têm de ser ensacados em sacos duplos e eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o tratamento de resíduos farmacêuticos.