

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSELOÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10<sup>13</sup> vektorgenom/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### 2.1 Általános leírás

A fidanakogén elaparovcek egy génterápiás készítmény, amely egy, a természetben előforduló adenoasszociált virális Rh74 szerotípusból (AAVRh74var) származó rekombináns virális kapszidból áll, amely tartalmazza a humán IX-es koagulációs faktor (FIX) transzgénjét, amelyet a FIX-R338L-ként ismert, magas aktivitású IX-es faktorrá (Padua) módosítottak.

A fidanakogén elaparovceket humán embrionális vesesejtekben állítják elő rekombináns DNS-technológiával.

### 2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

0,79–1,21 × 10<sup>13</sup> vektorgenomot (vg) tartalmaz a fidanakogén elaparovcek milliliterenként.

1 ml kinyerhető térfogat injekciós üvegenként.

A tényleges koncentrációra vonatkozó mennyiségi információk és a betegnek beadandó dózis kiszámításának módja a gyógyszerhez mellékelt gyártási tétel adatlapon (Lot Information Sheet, LIS) szerepelnek.

Az egyes dobozokban lévő injekciós üvegek teljes száma megfelel az egyes betegek számára szükséges dózishoz, a beteg testtömegétől és a tényleges koncentrációtól függően (lásd 4.2 és 6.5 pont).

#### Ismert hatású segédanyag

4,55 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy enyhén barnás oldat, amelynek pH-ja 6,8–7,8 közötti, ozmolaritása pedig körülbelül 348 mOsm/l.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A BEQVEZ a súlyos és közepesen súlyos, B típusú hemofília (veleszületett IX-es faktor-hiány) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél korábban nem mutattak ki IX-es faktor-inhibitor-antitestet és akiknél nem mutathatók ki az AAV variáns Rh74 szerotípus elleni antitestek.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelés alkalmazását erre alkalmas klinikai központokban kell végeznie a hemofília kezelésében jártas orvosnak. Ezt a gyógyszert olyan környezetben kell beadni, ahol az infúzióval kapcsolatos reakciók kezelésére azonnal rendelkezésre áll a szakszemélyzet és a felszerelés (lásd 4.4 pont).

A fidanakogén elaparovok-infúziót megelőzően, profilaktikusan egy dózis IX-es faktor pótló készítményt kell beadni (lásd 4.4 pont).

### Betegek kiválasztása

A kezelésre való alkalmasságot az infúzió beadását megelőző 8 héten belül a következő vizsgálati eredményekkel kell megerősíteni:

- negatív eredmény a már meglévő AAVRh74var elleni antitesteket kimutató vizsgálatban, amelyet az ilyen célnak megfelelő, CE-jelöléssel ellátott *in vitro* diagnosztikai (IVD) eszközzel végeztek. Ha nem áll rendelkezésre CE-jelöléssel ellátott IVD eszköz, akkor egy másik, validált tesztet kell alkalmazni.
- nem áll fenn klinikailag jelentős májbetegség (lásd 4.3 és 4.4 pont).
- nem mutattak ki IX-es faktor-inhibitor antitesteket korábban, és a titer 0,6 Bethesda-egység alatti.
- nem állnak fenn aktív fertőzések, akár akut (például akut légúti fertőzések vagy akut hepatitis), akár kontrollálatlan, krónikus (például aktív krónikus hepatitis B-, hepatitis C- vagy humán immundeficiencia vírus- [HIV] fertőzés) (lásd 4.3 pont).

### Adagolás

A BEQVEZ javasolt dózisa egyszeri  $5 \times 10^{11}$  vektorgenom/ttkg (vg/ttkg).

A beteg számára szükséges dózis meghatározásához az alábbi számítási lépésekre van szükség:

#### A dózis meghatározásához használt testtömeg-érték kiszámítása

A BEQVEZ dózist a beteg  $\text{kg/m}^2$ -ben megadott testtömegindexe (BMI) alapján kell kiszámítani.

#### **1. táblázat. A beteg testtömegének korrigálása a BMI alapján**

| Beteg BMI-je             | A dózis meghatározásához a beteg testtömegéből származó korrigált érték (kg)                                                                                   |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ | A dózis meghatározásához használt testtömeg-érték = Tényleges testtömeg                                                                                        |
| $> 30 \text{ kg/m}^2$    | Meghatározás az alábbi képlet segítségével:<br>A dózis meghatározásához használt testtömeg-érték (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{testmagasság (m)}]^2$ |

Megjegyzés:

- A testmagasság négyzeteként kapott értéket ( $\text{m}^2$ ) NE kerekítse.
- A dózis meghatározásához használt testtömeg-értéket 1 tizedesjegyre kell kerekíteni.

#### A betegnek beadandó dózis térfogatának kiszámítása milliliterben (ml)

A dózis meghatározásához használt testtömeg-érték kilogrammban (kg)  $\times$  kilogrammonkénti céldózis ( $5 \times 10^{11}$  vg/kg) = a beadandó dózis vg-ben

A beadandó dózis vg-ben  $\div$  tényleges koncentráció (vg/ml)\* = betegnek beadandó dózis térfogata ml-ben

\*A vektorgenom injekciós üvegenkénti tényleges koncentrációját lásd a melléklet LIS-en.

## Különleges betegcsoportok

### Májkárosodás

A fidanakogén elaparovok biztonságosságát és hatásosságát súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A fidanakogén elaparovok ellenjavallt előrehaladott májfibrózisban vagy előrehaladott májcirrózisban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont), és nem ajánlott az alkalmazása egyéb jelentős hepatobiliáris betegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

### HCV-pozitív/HBV-pozitív/HIV-pozitív betegek

Hepatitis C vírus- (HCV) pozitív, hepatitis B vírus- (HBV) pozitív és/vagy humán immundeficiencia vírus- (HIV) pozitív betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. A kontrollált állapotú HIV-fertőzött betegek és korábban aktív HCV- és HBV-fertőzésen átesett betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. A BEQVEZ biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták klinikailag releváns vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatininszint > 2,0 mg/dl).

### Idősek

A fidanakogén elaparovok biztonságosságát és hatásosságát 65 éves betegek esetében nem igazolták. Nincs szükség a dózis módosítására idős betegeknél.

### Gyermekek és serdülők

A fidanakogén elaparovok biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

## Az alkalmazás módja

Hígítás utáni intravénás alkalmazásra.

A BEQVEZ-t egyszeri intravénás infúzióként alkalmazzák, körülbelül 60 perces, megfelelő térfogatú infúzióként (lásd 6.6 pont).

Tilos intravénás lökés (push) vagy bólus formájában beadni. Amennyiben a beadás során infúziós reakció lép fel, az infúzió beadási sebességét csökkenteni kell vagy az infúziót le kell állítani a tolerálhatóság biztosítása érdekében. Ha az infúziót leállították, az infúziós reakció megszűnésekor kisebb sebességgel újra lehet kezdeni (lásd 4.4 pont).

A beadás előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik az injekciós üvegeken, belső és külső dobozokon, valamint a mellékelt dokumentumokban szereplő egyedi betegadatokkal (pl. tételszám). Az alkalmazandó injekciós üvegek teljes számát szintén le kell ellenőrizni a LIS-en szereplő betegspecifikus adatok segítségével.

Az előkészítésre, a beadásra, a véletlen expozíció esetén szükséges intézkedésekre és az megsemmisítésre vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Akut vagy nem kontrollált, krónikus, aktív fertőzések (lásd 4.4 pont).

Előrehaladott májfibrózis vagy előrehaladott májcirrózis (lásd 4.4 pont).

#### 4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevéét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

##### Az AAVRh74var elleni meglévő immunitás

A módosított vírushoz nagyon hasonló vírus expozícióját követően az AAVRh74var ellen antitestek jöhetnek létre. A beadás előtt megfelelően validált teszttel bizonyítani kell, hogy nincsenek az AAVRh74var elleni antitestek (lásd 4.1 és 4.2 pont). Az AAVRh74var elleni antitestek hiányát megerősítő antitestvizsgálat után javasolt, hogy a betegek a lehető leghamarabb megkapják az infúziót (pl. 8 héten belül).

##### A hepatobiliáris állapot kezelés előtti értékelése

A hepatobiliáris állapot kezelés előtti értékelése során meg kell erősíteni, hogy nem áll fenn klinikailag jelentős hepatobiliáris betegség, amelyet az alábbiak valamelyikével definiálunk:

- A glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) vagy az alkalikus foszfatáz (ALP) szintek a normálérték felső határánál (ULN)  $> 2 \times$  értékűek, szem előtt tartva, hogy legalább 2 mérésre lehet szükség az időbeli (legfeljebb 4 héten belüli) variabilitás értelmezéséhez.
- Bilirubinszint  $> 1,5 \times$  ULN (legfeljebb 4 héten belül).
- Jelenleg fennálló, májműködéssel kapcsolatos koagulopátia, hypoalbuminémia, tartós sárgaság, cirrózis vagy aktív vírusos hepatitis.
- Portális hipertónia, szplenomegalia vagy hepatikus encefalopátia a kórtörténetben.
- Negatív eredményű fibrozisértékelés (az infúzió beadását megelőző legfeljebb 3 hónapban).

A máj radiológiai vizsgálattal igazolt rendellenességei és/vagy tartós májenzimszint-emelkedés esetén hepatológussal való konzultáció megfontolása javasolt a BEQVEZ-kezelésre való alkalmasság megítélése érdekében.

##### Aktív (akut vagy nemkontrollált, krónikus) fertőzésekben szenvedő betegek

Nincs klinikai tapasztalat a fidanakogén elaparovok adásával kapcsolatban akut fertőzésekben (például akut légúti fertőzésekben vagy akut hepatitiszben) vagy nem kontrollált, krónikus fertőzésekben (például aktív, krónikus hepatitisz B-ben) szenvedő betegeknél. Lehetséges, hogy az ilyen akut vagy nem kontrollált fertőzések befolyásolhatják a fidanakogén elaparovokra adott választ és csökkenthetik annak hatásosságát és/vagy mellékhatásokat okozhatnak. Ilyen fertőzésekben szenvedő betegeknél a fidanakogén elaparovok-kezelés ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Ha akut vagy nem kontrollált, krónikus, aktív fertőzések jelei vagy tünetei észlelhetők, a fidanakogén elaparovok-kezelést el kell halasztani, amíg a fertőzés meg nem szűnik vagy azt nem kontrollálják.

A fidanakogén elaparovokkal kezelt, kontrollált állapotú, HIV-fertőzésben szenvedő betegekről korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre.

## Infúziós reakciók

A fidanakogén elaparovok-infúzió beadása során vagy röviddel azután infúziós reakciók, így túlérzékenységi reakciók és anafilaxia alakulhatnak ki. A betegek állapotát az infúziós reakciók észlelése érdekében szorosan monitorozni kell az infúzió beadásának időtartama alatt és az infúzió befejezése után még legalább 3 órán át. Az ajánlott infúziós sebességet szigorúan be kell tartani a tolerálhatóság biztosítása érdekében. Infúziós reakció gyanúja esetén szükséges lehet az infúzió beadásának lassítása vagy azonnali leállítása (lásd 4.2 pont). Az infúziós reakció kezelését az allergiás reakciók kezelésére vonatkozó irányelvek alapján kell végezni, a klinikai megítélés alapján, ami magában foglalja a fidanakogén elaparovok-kezelés abbahagyását és/vagy megfelelő kezelés alkalmazását.

Az akut túlérzékenységi reakciók kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket szorosan monitorozni kell az infúziós reakciók és az akut vagy késleltetett túlérzékenységi reakciók jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai jeleiről és tüneteiről, és tanácsolni kell nekik, hogy lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal és/vagy kérjenek azonnali orvosi segítséget, ha infúziós reakciót tapasztalnak.

### A IX-es faktor koncentrátumok alkalmazásának leállítása

A fidanakogén elaparovok-infúziót követően a betegeknél abba kell hagyni a profilaxist, amint az endogén IX-es-faktor-aktivitás (FIX:C) szintjét elegendőnek ítélik a spontán vérzés megelőzéséhez.

### A IX-es faktor aktivitás és a májfunkció monitorozása

A fidanakogén elaparovok beadása után a transzaminázszintek átmeneti és tünetmentes emelkedése alakulhat ki a betegeknél (lásd 4.8 pont). Bár az emelkedések pontos etiológiája még nem ismert, úgy gondolják, hogy a májfunkciós laborértékek immummediált emelkedését az AAV-kapszid által kiváltott válasz és a hepatociták azt követő lízise és gyulladás okozza.

A fidanakogén elaparovok beadását követően monitorozni kell a GPT-/GOT- és a IX-es faktor aktivitási szintjét (lásd 2. táblázat). A kreatin-foszfokináz (CPK) monitorozása javasolt a GPT-emelkedés további okainak felméréséhez (beleértve a potenciálisan hepatotoxikus gyógyszereket vagy vegyületeket, az alkoholfogyasztást és a megerőltető testmozgást). A transzaminázszint emelkedése esetén kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni a májreakciók szabályozása és a transzgénexpresszió esetleges csökkenésének megelőzése vagy mérséklése érdekében (lásd 3. és 4. táblázat).

A BEQVEZ alkalmazását követő első hat hónapban a májfunkció és a IX-es faktor monitorozásának célja a transzaminázszintek emelkedésének észlelése, amely csökkent IX-es faktor aktivitásra utalhat vagy azzal együtt jelentkezhet, és a kortikoszteroid-kezelés megkezdésének szükségességét jelezheti. A BEQVEZ alkalmazás utáni első 6 hónap elteltével a májfunkció és a IX-es faktor monitorozásának célja a máj állapotának és a vérzésveszélynek az értékelése.

### **2. táblázat. A májfunkció (GPT, GOT)\* és a IX-es faktor aktivitásának javasolt monitorozása\***

| <b>Időkeret</b>                      | <b>Monitorozás gyakorisága<sup>a</sup></b> |
|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1–12. hét                            | Hetente egyszer vagy kétszer               |
| 13–18. hét                           | Hetente                                    |
| 19–52. hét (1. év végén)             | 24., 32., 42. és 52. héten                 |
| 2. évtől a 3. év végéig <sup>b</sup> | Negyedévente                               |
| 4. évtől a 6. év végéig              | Évente kétszer                             |
| 6. év után                           | Évente                                     |

\* Javasolt, hogy amikor lehetséges, ugyanabban a laboratóriumban történjen a monitorozás, különösen a kortikoszteroid-kezeléssel kapcsolatos döntéshozatal időszakában, a laboratóriumok közötti variabilitás hatásának minimalizálása érdekében.

<sup>a</sup> A kortikoszteroidok dózisének fokozatos csökkentése során heti, illetve a klinikailag indokolt gyakoriságú monitorozás ajánlott. A beteg egyéni helyzetétől függően a monitorozás gyakoriságának módosítása is indokolt lehet.

<sup>b</sup> A 65. héttől kezdődően.

#### A IX-es faktor aktivitását mérő vizsgálatok variabilitása

A IX-es faktor aktivitásának monitorozását illetően egy helyszíni vizsgálat eredményei a vizsgálatban használt különböző egylépéses reagensek esetében laboratóriumok közötti variabilitásra utalnak; a IX-es faktor alacsonyabb aktivitási szintjein nagyobb volt a variabilitás (0,025 NE/ml). Ezek az eredmények alátámasztják azokat a korábbi adatokat, melyek különbséget mutattak ki a transzgén eredetű IX-es faktor R338L (FIX-R338L) variánsából származó IX-es faktor aktivitásában a különböző egylépcsős és kromogén tesztekkel mérve, a szilícium-dioxid alapú egylépcsős tesztek során pedig konzisztensen magasabb IX-es faktor aktivitást figyeltek meg.

Javasolt, hogy amikor lehetséges, ugyanabban a laboratóriumban (kromogén vagy egylépéses tesztek) történjen a IX-es faktor aktivitásának monitorozása, különösen a kortikoszteroid-kezeléssel kapcsolatos döntés meghozásakor, a laboratóriumok közötti variabilitás hatásának minimalizálása érdekében.

Egy *in vitro* vizsgálat alapján a fidanakogén elaparovveket kapó betegek plazmamintáiban található FIX-R338L transzgénvariáns fehérje nem zavarta a plazmaeredetű, rekombináns vagy a rekombináns, nyújtott felezési idejű IX-es faktor készítményből származó IX-es faktor aktivitásnak a kimutatását, amelyeket a plazmamintákba keverték és két egylépéses teszttel (Actin FSL és SynthASil), valamint egy Rox IX-es faktor termék használatával végzett kromogén teszttel értékelték. Glikol-pegilált, rekombináns IX-es faktor készítményeket nem értékelték a vizsgálat során. Javasolt a szilícium-dioxid alapú, aktivált parciális tromboplastin idő (aPTT) tesztek használatának mellőzése a (rekombináns) IX-es faktor készítmények FIX:C mérésekor. Az ezen (rekombináns) IX-es faktor készítmények monitorozására vonatkozó irányelvekért olvassa el az adott készítmény kísérőiratait.

#### Kortikoszteroid-kezelés megkezdése és alkalmazása

Az aminoszázszint emelkedése vagy a IX-es faktor aktivitásának csökkenése esetén a transzdukált hepatociták transzgénexpressziójának fenntartása érdekében kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni (lásd 3. és 4. táblázat). A BEQVEZ beadása utáni első 6 hónap elteltével történő új kortikoszteroid-kezelés megkezdésének előnyeivel kapcsolatban korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

A szájon át alkalmazott kortikoszteroidok (azaz prednizon/prednizolon) dózisének javasolt fokozatos csökkentése a 3. táblázatban látható; ezt kell először mérlegelni a májműködésre vonatkozó rendellenes laborértékek normalizálása céljából. A kockázatokra és a szükséges óvintézkedésekre vonatkozó információkért javasolt megtekinteni a kortikoszteroid készítmény kísérőiratait. Alternatív etiológia hiányában a vektor-indukálta hepatitisz kezelésére erősen javasolt a kortikoszteroid-kezelés abban az esetben, ha az alábbi feltételek bármelyike teljesül:

Emelkedett transzaminázszint (GPT, GOT)

- A transzamináz érték  $2 \times \text{ULN}$  vagy  $\geq 1,5$ -szeres egyszeri emelkedés az infúzió előtt mért utolsó érték óta (lásd 4.2 pont).
- Folyamatos emelkedés.

Csökkenő IX-es faktor aktivitás

- Egyszeri jelentős csökkenés, amely kiválthatja a vérzés kockázatát, és amely nem köthető nemrégiben alkalmazott, kívülről bevitt IX-es faktor-készítményhez vagy IX-es faktor-inhibitor-antitesthez.
- Folyamatos csökkenés, ha az infúziót követő első 120 napban történik.

**3. táblázat. A szájon át alkalmazott kortikoszteroid ajánlott adagolási rendje**

| Adagolási időpont<br>(szájon át alkalmazott kortikoszteroid-kezelés<br>adagolási rendje) | Prednizolon/prednizon (mg/nap)                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. hét                                                                                   | ~60–100 a testtömegtől függően                                                                                                                      |
| 2. hét                                                                                   | 60*                                                                                                                                                 |
| 3. hét                                                                                   | 40                                                                                                                                                  |
| 4. hét                                                                                   | 30                                                                                                                                                  |
| 5. hét                                                                                   | 30                                                                                                                                                  |
| Fenntartó dózis a GPT-/GOT-szint kiindulási<br>értékre történő visszatéréséig            | 20                                                                                                                                                  |
| A dózis csökkentése a kiindulási érték elérése<br>után                                   | A dózis csökkentése naponta 5 mg-mal, amíg<br>eléri a 10 mg/nap dózist, majd a dózis<br>csökkentése hetente 2,5 mg-mal 5 mg/nap dózis<br>eléréséig. |

\* A prednizolon/prednizon ezt követő dóziscsökkentését nem szabad addig elkezdni, amíg a GPT- és/vagy GOT-érték nem csökkent legalább 2 egymást követő laborvizsgálat során, vagy nem tért vissza megközelítőleg a kiindulási (beadás előtti) szintekre, valamint a IX-es faktor aktivitásának csökkenése nem állt meg.

Ha nincs bizonyíték a transzaminázszint emelkedésének vagy a IX-es faktor aktivitáscsökkenésének megszűnésére a szájon át alkalmazott kortikoszteroidokkal végzett kezelés első hetét követően, megfontolandó intravénásan alkalmazott metilprednizolon és szájon át alkalmazott kortikoszteroidok kombinált alkalmazása, illetve szükség esetén hepatológus szakorvossal történő konzultáció (lásd 4. táblázat).

**4. táblázat. Ajánlott adagolási rend intravénásan és szájon át alkalmazott kortikoszteroidok kombinált alkalmazásához**

| Adagolási időpont<br>(szájon át alkalmazott<br>kortikoszteroid adagolási<br>rendje) | Szájon át alkalmazott<br>prednizolon/prednizon<br>(mg/nap) | Intravénásan alkalmazott<br>metilprednizolon<br>(mg/nap) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1*–3. nap                                                                           | nem alkalmazható (n/a)                                     | 1000                                                     |
| 4–7. nap                                                                            | 20                                                         | n/a                                                      |
| 2. hét                                                                              | 60                                                         | n/a                                                      |
| 3. hét                                                                              | 60                                                         | n/a                                                      |
| 4. hét                                                                              | 40                                                         | n/a                                                      |
| 5. hét                                                                              | 30                                                         | n/a                                                      |
| 6. hét                                                                              | 30                                                         | n/a                                                      |
| 7. hét                                                                              | 20                                                         | n/a                                                      |
| 8. hét                                                                              | 10                                                         | n/a                                                      |
| 9. hét                                                                              | 5                                                          | n/a                                                      |

\* A kezeléseszkálázó 1. napja.

**A IX-es faktor-inhibitor-antitest kialakulásának monitorozása**

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok olyan, fidaszintű elaparovokkal kezelt betegeknél, akiknél IX-es faktor-inhibitor-antitestek mutathatók ki. A BEQVEZ alkalmazása nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetükben IX-es faktor-inhibitor-antitestek előfordulása szerepel (lásd 4.1 pont).

A IX-es faktor-inhibitor-antitestek észlelése érdekében a betegek állapotát megfelelő klinikai obszervációval és laboratóriumi tesztek segítségével monitorozni kell a BEQVEZ beadását követően. A IX-es faktor-inhibitor-antitestek kimutatása érdekében tesztet kell végezni, amennyiben a vérzés nem kontrollált vagy a plazma IX-es faktor-aktivitási szintje csökken.

### A szomatikus sejtek DNS-ébe történő vektorintegráció következtében kialakuló rosszindulatú daganatos betegségek kockázata

Mivel a vektor gazdasejtek DNS-ébe történő AAV-mediálta integrációjából adódó rosszindulatú elváltozások okozta daganat elméleti kockázata fennáll, ezért fontolóra kell venni a hosszú távú, rendszeres utánkövető ellenőrzéseket (lásd Hosszú távú utánkövetés).

Azoknál a betegeknél, akiknél fennállnak a hepatocelluláris karcinóma rizikófaktorai (például májfibrózis, hepatitisz C vagy B betegség, nem alkoholos zsírmáj) rendszeres májultrahang-vizsgálat javasolt, és a BEQVEZ beadását követően legalább 5 évig, évente ellenőrizni kell az alfa-fetoprotein (AFP) szintet az emelkedés észlelése érdekében (lásd 4.3 pont).

Rosszindulatú daganatos betegség esetén a kezelőorvosnak fel kell vennie a kapcsolatot a forgalomba hozatali engedély jogosultjával, hogy utasításokat kérjen a potenciális vektorintegráció vizsgálatának és az integrációs hely elemzésének érdekében, a betegről gyűjtendő mintákkal kapcsolatosan.

### A transzgén DNS ürítésével kapcsolatos intézkedések

A férfi betegeket tájékoztatni kell arról, hogy önmaguknak vagy fogamzóképes női partnereiknek fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A BEQVEZ alkalmazása fogamzóképes nők esetében nem ajánlott (lásd 4.6 pont).

A BEQVEZ a kezelésben részesülő betegen kívül más személynek is átadható a beteg salakanyagain és testnedvein keresztül (lásd 5.2 pont). Az intravénásan beadott AAV-alapú génterápiák vektorainak átmeneti ürítése elsősorban a vizelettel, valamint bizonyos mértékig a nyállal és nyákkal történik.

A más személyekre történő átvitel kockázatának minimalizálása érdekében a betegnek be kell tartani a megfelelő kézhigiénés szabályokat a beteg salakanyagaival és testnedveivel történő közvetlen érintkezés esetén.

Ezeket az óvintézkedéseket a BEQVEZ-infúziót követő 6 hónapban be kell tartani, különösen, ha a közvetlen környezetében terhes vagy immunkompromittált személyek vannak.

### A tromboembóliás események kockázata

Azoknál a B típusú hemofiliás betegeknél, akiknél a tromboembóliás események rizikófaktorai – mint például kardiovaszkuláris vagy kardiometabolikus betegség, arterioszklerózis, hipertónia, cukorbetegség, előrehaladott életkor – már fennállnak, a trombogenitás potenciális kockázata nagyobb lehet a kezelést követően.

A fidanakogén elaparovok beadása előtt és után a betegek állapotát értékelni kell a trombózis kockázati tényezői és az általános kardiovaszkuláris kockázati tényezők alapján. Az elért IX-es faktor aktivitási szintek alapján a betegeket egyéni állapotuknak megfelelően el kell látni tanácsokkal. A betegeknél azonnal orvoshoz kell fordulniuk, ha olyan jelet vagy tünetet észlelnek, amely trombotikus eseményre utalhat.

### Immunkompromittált betegek

A fidanakogén elaparovokkal végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be immunkompromittált betegeket, beleértve olyan betegeket, akik a fidanakogén elaparovok-infúziót megelőző 30 napon belül immunszuppresszív kezelésben részesültek.

A gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát ezeknél a betegeknél nem igazolták. Az immunkompromittált betegeknél történő alkalmazás az egészségügyi szakemberek megítélésén alapul, figyelembe véve a beteg általános egészségi állapotát és a fidanakogén elaparovok-kezelés utáni esetleges kortikoszteroid-kezelést.

## IX-es faktor-koncentrátumok vagy vérzéscsillapító szerek alkalmazása a fidanakogén elaparovok-kezelés után

A fidanakogén elaparovok beadását követően:

- A IX-es faktor-koncentrátumok/vérzéscsillapító szerek a perioperatív időszak alatt, valamint invazív beavatkozások, műtétek, trauma vagy vérzések esetén alkalmazhatók, a hemofília kezelésére vonatkozó aktuális kezelési irányelvekkel összhangban, és a beteg aktuális IX-es faktor aktivitási szintje alapján.
- Ha a beteg IX-es faktor aktivitási szintje tartósan  $\leq 2$  NE/dl, és a betegnél visszatérő spontán vérzéses epizódok jelentkeztek, az orvosoknak mérlegelni kell a IX-es faktor-koncentrátumok alkalmazását az ilyen epizódok minimalizálása érdekében, a hemofília kezelésére vonatkozó aktuális kezelési irányelvekkel összhangban. A célzúleteket a vonatkozó kezelési irányelveknek megfelelően kell kezelni.

A betegek hemosztatikus aktivitásának monitorozása során a BEQVEZ-infúziót követő laboratóriumi vizsgálatokra vonatkozóan lásd a 4.4 pontot.

## Ismételt kezelés és az egyéb AAV-mediált terápiára gyakorolt hatás

Még nem ismert, hogy a fidanakogén elaparovok-kezelés megismételhető-e, illetve ha igen, akkor milyen feltételek mellett, és hogy a kialakult endogén keresztreakciót adó antitestek milyen mértékben léphetnek kölcsönhatásba az egyéb génterápiák által használt AAV-vektorok kapszidjaival, ami potenciálisan befolyásolhatja a kezelés hatásosságát.

## Vér-, szerv-, szövet- és sejtadományozás

Az ezzel a készítménnyel kezelt betegek nem adhatnak vért, szerveket, szöveteket és sejteket transzplantáció céljából. Ezt az információt a betegkártya tartalmazza, amelyet a kezelést követően a betegnek át kell adni.

## Hosszú távú utánekövetés

A betegeket várhatóan bevonják egy olyan utánekövető vizsgálatba, amely ezen génterápia hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának alátámasztása érdekében, 15 éven keresztül követi a hemofiliás betegeket.

## Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A BEQVEZ-t nátriumot tartalmazó oldattal kell hígítani (lásd 6.6 pont), ezért ezt figyelembe kell venni a betegnek beadott, összes forrásból származó, teljes nátriummennyiség megállapításakor.

## **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

## Hepatotoxikus gyógyszerek vagy anyagok

A fidanakogén elaparovok hepatotoxikus gyógyszereket kapó vagy hepatotoxikus anyagokat használó betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak. A fidanakogén elaparovok-kezelésben részesülő betegeknél gondosan kell eljárni potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerek, gyógynövénykészítmények és alkohol alkalmazásakor, mivel ezek csökkenthetik a fidanakogén elaparovok hatásosságát és növelhetik a súlyos májreakciók kockázatát a fidanakogén elaparovok alkalmazását követően.

A fidanakogén elaparovok beadása előtt a beteg egyidejűleg alkalmazott gyógyszereit ellenőrizni kell annak megállapítása érdekében, hogy szükséges-e módosítani a kezelést a várható kölcsönhatások megelőzése érdekében.

A betegek egyidejűleg alkalmazott gyógyszereit a fidanakogén elaparovok beadása után, különösen az első év során monitorozni kell, és a beteg májának állapota és a kockázat alapján értékelni kell, hogy szükséges-e az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek módosítása. Új gyógyszeres kezelés megkezdésekor a GPT és a IX-es faktor aktivitási szintjének szoros monitorozása (pl. hetente vagy kéthetente az első hónapban) javasolt a két paraméterre gyakorolt esetleges hatások felmérése érdekében.

#### Kölcsönhatások a kortikoszteroidok plazmakoncentrációját potenciálisan csökkentő vagy növelő gyógyszerekkel

Azok a gyógyszerek, amelyek csökkenthetik vagy növelhetik a kortikoszteroidok plazmakoncentrációját (pl. a citokróm P450 3A4 enzimet serkentő vagy gátló gyógyszerek), csökkenthetik a kortikoszteroid-kezelés hatásosságát vagy fokozhatják azok mellékhatásait (lásd 4.4 pont).

#### Védőoltások

A fidanakogén elaparovok-infúzió előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg védőoltásai naprakészek. Előfordulhat, hogy a beteg oltási rendjét módosítani kell az egyidejű immunmoduláns terápia miatt. Immunmoduláns terápia alatt élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat nem szabad beadni a betegeknek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők

Állatoknál nem végeztek célzott termékenységi/embriofoetális vizsgálatokat annak alátámasztására, hogy a fogamzóképes nőknél és a terhesség alatt történő alkalmazás káros lehet-e az újszülöttre nézve (a vírusvektor magzati sejtekbe való integrálódásának elméleti kockázata vertikális átvitel révén). Továbbá nem állnak rendelkezésre adatok ahhoz, hogy a fogamzásgátló módszerek alkalmazásának időtartamára vonatkozóan ajánlást adhassunk fogamzóképes nők esetében. Ezért a BEQVEZ alkalmazása nem javasolt fogamzóképes nőknél.

#### Fogamzásgátlás a beadást követően férfiaknál

A fidanakogén elaparovok beadását követő 6 hónapig a kezelést kapott, nemzőképes férfiaknak és fogamzóképes női partnereiknek mechanikus fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a terhesség megelőzése vagy elhalasztása érdekében, és kerülniük kell az ondóval való érintkezést. A fidanakogén elaparovokkal kezelt férfiak nem adhatnak spermát, ezzel minimálisra csökkentve az apai csírvonallal történő átvitel lehetséges kockázatát (lásd 4.4 pont).

#### Terhesség

A gyógyszer terhesség alatt történő alkalmazásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Állatkísérletes reprodukciós vizsgálatokat nem végeztek. A fidanakogén elaparovok alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a fidanakogén elaparovok kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A BEQVEZ nem alkalmazható a szoptatás alatt.

## Termékenység

Nem áll rendelkezésre információ a fidanakogén elaparovok férfi vagy női termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A fidanakogén elaparovok kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A fidanakogén elaparovok beadása után röviddel fellépő lehetséges mellékhatások, például fejfájás és szédülés miatt a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy gépjárművezetés és gépek kezelése során óvatossággal járjanak el, amíg meg nem bizonyosodnak arról, hogy ez a gyógyszer nem okoz mellékhatásokat náluk (lásd 4.8 pont).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A beadást követően leggyakrabban jelentett mellékhatás a transzaminázszintek emelkedése (43,3%) volt.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A fidanakogén elaparovok biztonságosságát két nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban értékelték 60 betegnél, akik a javasolt dózist ( $5 \times 10^{11}$  vektorgenom/ttkg) kapták. A fidanakogén elaparovok alkalmazásakor azonosított mellékhatásokat az 5. táblázat sorolja fel.

A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszerei és gyakorisági kategóriái szerint osztályoztuk. A gyakorisági kategóriákat az alábbi megegyezés szerint alkalmazták: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákban a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint sorolták fel.

#### **5. táblázat. A fidanakogén elaparovok alkalmazásakor előforduló mellékhatások táblázatos felsorolása**

| MedDRA szervrendszerei kategória                         | Mellékhatás                                                                          | Gyakoriság     |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                      | Fejfájás,<br>Szédülés                                                                | Gyakori        |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                   | Abdominalis fájdalom**,<br>Hányinger                                                 | Gyakori        |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                   | Emelkedett transzaminázszintek*                                                      | Nagyon gyakori |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Láz,<br>Aszténia                                                                     | Gyakori        |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei            | Emelkedett kreatininszint a vérben,<br>Emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben | Gyakori        |

\* Beleértve az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT) szintet, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT) szintet, emelkedett májenzimszinteket, kóros májfunkciót, kóros májfunkciós laboreredményeket, emelkedett transzaminázszinteket.

\*\* Beleértve a hasi fájdalmat és gyomortáji fájdalmat.

## Kiválasztott mellékhatások leírása

### Kóros májfunkciós laboratóriumi vizsgálati leletek

A 60 beteg közül 43 (71,7%) esetében volt emelkedett a GPT-szint és a 60 beteg közül 44 (73,3%) esetében emelkedett a GOT-szint. A 60-ból 37 (61,7%) betegnél fordult elő a GPT szintjének emelkedése mellett a GOT szintjének emelkedése is. Az első GPT-szint-emelkedés kialakulásáig eltelt idő medián értéke 39 nap volt (tartomány: 2–2186 nap), az első GPT-szint-emelkedés megszűnéséig eltelt idő medián értéke pedig 13 nap volt (tartomány: 4–1373 nap). A fidanakogén elaparovok infúziót követő 120 napon belül kezdődött minden GPT-szint-emelkedéses epizód (52/52) megszűnt az összes résztvevőnél (36/36). A 120. nap után 31 résztvevőnél összesen 58 GPT-szint-emelkedéses epizód fordult elő, és az epizódok 83%-a az adatbázis lezárásának időpontjában már megszűnt. A meg nem szűnt esetek közül csak 3 betegnél maradt az érték > ULN.

A 60 beteg közül 31 (51,7%) kapott kortikoszteroidokat. A kortikoszteroid-kezelés indításáig eltelt átlagos idő 46 nap volt. A kortikoszteroid-kezelés átlag időtartama 112 nap (tartomány: 41–276 nap) volt.

A kortikoszteroidot kapó betegek (n = 31) közül egyetlen beteg sem tapasztalt 3. vagy magasabb fokozatú GPT- vagy bilirubinszint-emelkedést, ahogy az alább, a 6. táblázatban látható.

**6. táblázat. GPT- vagy bilirubinszint-emelkedést mutató betegek száma (%) és az emelkedés kortikoszteroid-kezelés megkezdése előtti és a kortikoszteroid-kezelés abbahagyása utáni fokának változása**

|                                                                                                    | N = 31 <sup>*</sup><br>n (%)                                         |                |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| ≥3. fokú GPT-szint-emelkedés a kortikoszteroid-kezelés előtt <sup>^</sup>                          | 0 (0%)                                                               |                |                |
| ≥3. fokú GPT-szint-emelkedés a kortikoszteroid-kezelés abbahagyását követően <sup>&amp;</sup>      | 0 (0%)                                                               |                |                |
| ≥3. fokú bilirubinszint-emelkedés a kortikoszteroid-kezelés előtt <sup>^</sup>                     | 0 (0%)                                                               |                |                |
| ≥3. fokú bilirubinszint-emelkedés a kortikoszteroid-kezelés abbahagyását követően <sup>&amp;</sup> | 0 (0%)                                                               |                |                |
|                                                                                                    | <b>Kortikoszteroid-kezelés abbahagyását követően<sup>&amp;</sup></b> |                |                |
| <b>A kortikoszteroid-kezelés előtt</b>                                                             | <b>Normális</b>                                                      | <b>1. fokú</b> | <b>2. fokú</b> |
| <b>GPT-szint-emelkedés</b>                                                                         |                                                                      |                |                |
| Normális                                                                                           | 16 (51,6%)                                                           | 4 (12,9%)      | 0              |
| 1. fokú                                                                                            | 8 (25,8%)                                                            | 2 (6,5%)       | 0              |
| 2. fokú                                                                                            | 1 (3,2%)                                                             | 0              | 0              |
| <b>Bilirubinszint-emelkedés</b>                                                                    |                                                                      |                |                |
| Normális                                                                                           | 28 (90,3%)                                                           | 3 (9,7%)       | 0              |
| 1. fokú                                                                                            | 0                                                                    | 0              | 0              |

<sup>\*</sup> Kortikoszteroidot kapott résztvevők.

<sup>^</sup> A kortikoszteroid-kezelés megkezdése előtti utolsó GPT- és bilirubinértékek.

<sup>&</sup> A kortikoszteroid-kezelés abbahagyását követően mért legmagasabb GPT- és bilirubinértékek.

A GPT-emelkedés CTCAE-fokozatai: 1. fokozat: >ULN – 3,0 × ULN, ha a kiindulási érték a normál tartományba esett; 1,5–3,0 × kiindulási érték, ha a kiindulási érték kóros volt. 2. fokozat: >3,0–5,0 × ULN, ha a kiindulási érték a normál tartományba esett; >3,0–5,0 × kiindulási érték, ha a kiindulási érték kóros volt. 3. fokozat: >5,0–20,0 × ULN, ha a kiindulási érték a normál tartományba esett; >5,0–20,0 × kiindulási érték, ha a kiindulási érték kóros volt. 4. fokozat: >20,0 × ULN, ha a kiindulási érték a normál tartományba esett; >20,0 × kiindulási érték, ha a kiindulási érték kóros volt. A bilirubinszint-emelkedés CTCAE-fokozatai: 1. fokozat: >ULN – 1,5 × ULN, ha a kiindulási érték a normál tartományba esett; 1,0–1,5 × kiindulási érték, ha a kiindulási érték kóros volt. 2. fokozat: >1,5–3,0 × ULN, ha a kiindulási érték a

normál tartományba esett;  $>1,5-3,0 \times$  kiindulási érték, ha a kiindulási érték kóros volt. 3. fokozat:  $>3,0-10,0 \times$  ULN, ha a kiindulási érték a normál tartományba esett;  $>3,0-10,0 \times$  kiindulási érték, ha a kiindulási érték kóros volt. 4. fokozat:  $>10,0 \times$  ULN, ha a kiindulási érték a normál tartományba esett;  $>10,0 \times$  kiindulási érték, ha a kiindulási érték kóros volt.

### Immunogenitás

A fidanakogén elaparovok beadása potenciálisan immunitás kialakulását okozhatja a vektor kapszidja, a transzgén (virális eredetű IX-es faktor) ellen termelt neutralizáló antitestek formájában, valamint a IX-es faktort termelő transzdukált sejtek elleni celluláris válasz formájában.

A fidanakogén elaparovokkal végzett klinikai vizsgálatok során egyetlen betegnél sem alakultak ki IX-es faktor-inhibitor-antitestek. Jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok a fidanakogén elaparovok hatásosságára vonatkozóan olyan betegeknél, akik kórtörténetében IX-es faktor-inhibitor-antitestek termelődése szerepel.

Minden olyan alanyról, akik részt vettek a klinikai vizsgálatokban és akiknél elvégezték a neutralizáló antitestek vizsgálatát, az AAVRh74var elleni neutralizáló antitestek szintjének tartós emelkedését figyelték meg a fidanakogén elaparovok beadását követően. A III. fázisú klinikai vizsgálatban a neutralizáló AAVRh74var elleni antitestek titerének átlagértéke az 52. héten 28 531,10 volt, és általában emelkedett maradt a 156. heti értékeléskor.

A fidanakogén elaparovokkal kezelt betegeknél IFN- $\gamma$  ELISpot teszttel vizsgálták a teljes kapszid- és a teljes IX-es faktor-poolra adott sejtes immunválaszokat. Az ELISpot eredményei az infúziót követő 1 éves időszak alatt sem a III. fázisú, sem az I./II. fázisú klinikai vizsgálatokban nem mutatták ki feltételezett T-sejtes válaszra vonatkozó tendenciát (pozitív ELISpot alapján) az idő függvényében.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

A fidanakogén elaparovok túladagolására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálatokból származó adatok. Ajánlott a szoros klinikai megfigyelés és a laboratóriumi paraméterek monitorozása (a klinikai kémiai és hematológiai paramétereket is ideértve) a szisztémás immunválasz észlelése érdekében (lásd 4.4 pont). Túladagolás esetén a kezelőorvos által szükségesnek ítélt tüneti és szupportív kezelés javasolt.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterapiás csoport: Véralvadási faktorok, ATC kód: még nincs meghatározva

### Hatásmechanizmus

A fidanakogén elaparovok egy génterápiás készítmény, amelyet úgy alakítottak ki, hogy a IX-es faktort kódoló gén magas aktivitású Padua-variánsának (FIX-R338L) egy funkcionális kópiáját a transzdukált sejtekbe juttassa a B típusú hemofília monogén kiváltó okának kezelése érdekében.

A fidanakogén elaparovok egy nem replikálódó rekombináns AAV vektor, amely az AAVRh74var kapszid segítségével a humán IX-es faktor stabil transzgénjének bejuttatására szolgál. Az AAVRh74var kapszid képes a IX-es faktor szintézise természetes helyének, a hepatocitáknak a transzdukciójára. A fidanakogén elaparovokban lévő IX-es faktor gént úgy tervezték, hogy a transzdukált sejtekben túlnyomórészt episzómális DNS formában maradjon, és a transzgén

expresszióját májspecifikus promóter irányítsa, ami a IX-es faktor fehérje szövetspecifikus, folyamatos és tartós expresszióját eredményezi.

A fidanakogén elaparovok-kezelés vektoreredetű IX-es véralvadási faktor mérhető aktivitását eredményezi.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A fidanakogén elaparovok hatásosságát egy nyílt elrendezésű, több helyszínen végzett, III. fázisú vizsgálatban (C0371002, N = 45) értékelték. A vizsgálatba közepesen súlyos vagy súlyos B típusú hemofiliában (IX-es faktor aktivitás  $\leq 2\%$ ) szenvedő felnőtt, 18–62 éves férfi betegeket vontak be, akik negatívak voltak az AAVRh74var ellenes neutralizáló antitestekre (nAb) és akik egyszeri intravénás infúzió formájában  $5 \times 10^{11}$  vg/ttkg dózisban fidanakogén elaparovokat kaptak. A betegek utánpótlása az infúzió beadását követően minden betegenél összesen 6 évig fog folytatódni. Minden beteg részt vett egy legalább 6 hónapos bevezető vizsgálatban, amely során rögzítették a vérzéssel és az infúzióval kapcsolatos kiindulási adatokat, és amely során a betegek a szokásos rutin profilaxisban részesültek. Ezen adatok szolgáltak kontrollként a fidanakogén elaparovok-infúzió után mért hatásossági adatokkal való összehasonlítás során.

A vizsgálatból kizárták azon betegeket, akiknek aktív hepatitisz B- vagy C-fertőzése volt, a GPT/GOT/ALP  $> 2 \times \text{ULN}$ , a bilirubin  $> 1,5 \times \text{ULN}$ , nem stabil máj- vagy epeúti megbetegedése vagy jelentős májfibrózis volt. A 45 betegből 33 (73,3%) fehérbőrű, 7 (15,6%) ázsiai, 1 (2,2%) feketebőrű vagy afroamerikai volt, valamint 4 (8,9%) betegnél nem jelentették a rasszbeli hovatartozást.

Az elsődleges hatásossági végpont az összes vérzésre vonatkozó (kezelt és nem kezelt), egy évre vetített vérzési gyakoriság (ABR) a 12. héttől a 15. hónapig terjedő időszakban, összehasonlítva a szokásos IX-es faktort pótló profilaktikus terápiával, a fidanakogén elaparovok-infúzió előtt és azt követően.

A másodlagos végpontok közé tartozott a kezelt vérzésekre vonatkozó ABR, az exogén IX-es faktor-infúziók egy évre vetített száma (annualised infusion rate, AIR) és az egy évre vetített IX-es faktor-felhasználás, mind a 12. héttől a 15. hónapig. A vektoreredetű IX-es faktor aktivitási szintjét legfeljebb 36 hónapig mérték.

#### ABR és az exogén IX-es faktor egy évre vetített felhasználása

A bevezető időszakban a vektor infúziójának beadása előtt, szokásos rutin profilaxis alkalmazása alatt gyűjtött ABR<sub>összes</sub> 4,50 (95%-os CI: 1,84; 7,16), a fidanakogén elaparovok-infúziót követően a 12. héttől a 15. hónapig pedig az ABR<sub>összes</sub> 1,44 (95%-os CI: 0,57; 2,31) volt. A fidanakogén elaparovok az ABR<sub>összes</sub> statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte (kezelések közötti különbség és 95%-os CI: -3,06 [-5,34; -0,78], kétoldalas p = 0,0084) a IX-es faktor profilaxissal összehasonlítva.

A 45 beteg közül 6 (13,3%) esetében a fidanakogén elaparovok-infúziót követően visszatértek a IX-es faktor profilaxis alkalmazására (elsődleges oka: 5 esetben alacsony FIX:C, és 1 esetben a vérzés gyakorisága miatt), az újbóli alkalmazásig eltelt idő 5,1 hónap és 20,5 hónap közötti volt.

A fidanakogén elaparovok hatásossági eredményei – az ABR<sub>összes</sub>, ABR<sub>kezelt</sub>, specifikus vérzéstípusokra (spontán, izületi, célizületi) vonatkozó ABR<sub>összes</sub>, az AIR és az egy évre vonatkozó IX-es-faktor felhasználás – 7. táblázatban láthatók.

**7. táblázat C0371002 vizsgálat: az egy évre vetített vérzési gyakoriság, a faktor-infúziók egy évre vetített száma és az egy évre vetített IX-es faktor-felhasználás**

|                                                              | <b>IX-es faktor-profilaxis<br/>(N = 45)</b> | <b>BEQVEZ<br/>(N = 45)</b> |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|
| <b>ABR<sub>összes</sub> *</b>                                |                                             |                            |
| Modell alapú becslés (95%-os CI)                             | 4,50 (1,84; 7,16)                           | 1,44 (0,57; 2,31)          |
| Kezelések közötti különbség (95%-os CI)                      |                                             | -3,06 (-5,34; -0,78)       |
| A kezelések közötti különbség p-értéke                       |                                             | 0,0084                     |
| Százalékos csökkenés (95%-os CI)                             |                                             | 68,0% (44,3%; 81,7%)       |
| Vérzést nem tapasztaló betegek száma (%)                     | 13 (28,9)                                   | 28 (62,2)                  |
| <b>ABR<sub>kezelt</sub></b>                                  |                                             |                            |
| Modell alapú becslés (95%-os CI)                             | 3,34 (1,70; 4,98)                           | 0,73 (0,23; 1,23)          |
| Kezelések közötti különbség (95%-os CI)                      |                                             | -2,61 (-4,27; -0,96)       |
| A kezelések közötti különbség p-értéke                       |                                             | 0,0020                     |
| Százalékos csökkenés (95%-os CI)                             |                                             | 78,2% (51,6%; 90,1%)       |
| Vérzést nem tapasztaló betegek száma (%)                     | 16 (35,6)                                   | 33 (73,3)                  |
| <b>Spontán vérzésre vonatkozó ABR<sub>összes</sub></b>       |                                             |                            |
| Modell alapú becslés (95%-os CI)                             | 3,23 (0,91; 5,56)                           | 0,68 (0,19; 1,18)          |
| A kezelések közötti különbség p-értéke                       |                                             | 0,0191                     |
| Százalékos csökkenés (95%-os CI)                             |                                             | 78,9% (56,0%; 89,9%)       |
| Vérzést nem tapasztaló betegek száma (%)                     | 18 (40,0)                                   | 35 (77,8)                  |
| <b>Ízületi vérzésre vonatkozó ABR<sub>összes</sub></b>       |                                             |                            |
| Modell alapú becslés (95%-os CI)                             | 3,73 (1,32; 6,14)                           | 0,85 (0,33; 1,38)          |
| A kezelések közötti különbség p-értéke                       |                                             | 0,0100                     |
| Százalékos csökkenés (95%-os CI)                             |                                             | 77,2% (57,4%; 87,8%)       |
| Vérzést nem tapasztaló betegek száma (%)                     | 20 (44,4)                                   | 31 (68,9)                  |
| <b>Célizületi vérzésre vonatkozó ABR<sub>összes</sub></b>    |                                             |                            |
| Modell alapú becslés (95%-os CI)                             | 2,54 (0,28; 4,80)                           | 0,39 (0,02; 0,75)          |
| A kezelések közötti különbség p-értéke                       |                                             | 0,0372                     |
| Százalékos csökkenés (95%-os CI)                             |                                             | 84,8% (68,8%; 92,6%)       |
| Vérzést nem tapasztaló betegek száma (%)                     | 37 (82,2)                                   | 39 (86,7)                  |
| <b>AIR</b>                                                   |                                             |                            |
| Átlag (SD)                                                   | 58,83 (29,056)                              | 4,54 (10,026)              |
| Medián (Q1; Q3)                                              | 52,58 (46,81; 71,22)                        | 0,00 (0,00; 3,77)          |
| Százalékos csökkenés                                         |                                             | 92,3%                      |
| Infúziót nem kapó betegek száma (%)                          | 0                                           | 29 (64,4)                  |
| <b>Egy évre vetített IX-es faktor felhasználás (NE/ttkg)</b> |                                             |                            |
| Átlag (SD)                                                   | 3168,56 (1635,545)                          | 239,39 (539,617)           |
| Medián (Q1; Q3)                                              | 2350,07 (2010,78; 4353,49)                  | 0,00 (0,00; 177,09)        |
| Százalékos csökkenés                                         |                                             | 92,4%                      |

\* A profilaxis újrakezdése után jelentkező vérzéses eseményeket a 12. héttől a 15. hónapig tartó elemzésbe vonták be. Az elemzési időszak a BEQVEZ-infúzió beadását követő 12. héttől a 15. hónapig tartott. Egyetlen résztvevő sem lépett ki a vizsgálatból a 15. hónap előtt.

A kezelések közötti különbségre vonatkozó modellalapú ABR-bebecslések és kétoldalas p-érték egy negatív binomiális eloszlású és identitáskapcsolati függvénnyel rendelkező, ismételt méréses generalizált lineáris modellből (GLM). Az ABR százalékos csökkenése egy negatív binomiális eloszlású és log link függvénnyel rendelkező, ismételt méréses GLM-ből.

ABR<sub>összes</sub> = egy évre vetített vérzési gyakoriság az összes vérzésre vonatkozóan (IX-es faktorról kezelt és nem kezelt, kivéve a beavatkozásokból adódó vérzéseket).

ABR<sub>kezelt</sub> = egy évre vetített vérzési gyakoriság a kezelt vérzésre vonatkozóan (IX-es faktorról kezelt, kivéve a beavatkozásokból adódó vérzéseket), CI = konfidenciaintervallum.

AIR = egy évre vetített infúziós gyakoriság (bármely okból, beleértve a perioperatív infúziókat is).

### IX-es faktor-aktivitás

A 12. héttől kezdve a IX-es faktor szintjei stabilak maradtak. A IX-es faktor aktivitási szintjét az idő előrehaladtával a 8. táblázat mutatja be.

**8. táblázat C0371002 vizsgálat: a IX-es faktor aktivitása az idő előrehaladtával tesztenként**

|                                              |    |                   |                       | Változás a kiindulási értékhez képest <sup>s</sup> |                        |                                 |
|----------------------------------------------|----|-------------------|-----------------------|----------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Vizit                                        | n  | Átlag (SD)        | Medián (min.; max.)   | LS átlag (SE) <sup>^</sup>                         | 95%-os CI <sup>^</sup> | Egyoldalas p-érték <sup>^</sup> |
| <b>Egylépcsős teszt (SynthASil reagens)*</b> |    |                   |                       |                                                    |                        |                                 |
| 12. hét                                      | 44 | 27,79<br>(15,226) | 26,45<br>(3,2; 68,6)  | 26,63<br>(2,671)                                   | (21,39; 31,87)         | <0,0001                         |
| 6. hónap                                     | 39 | 27,64<br>(21,373) | 23,20<br>(0,9; 99,7)  | 26,25<br>(2,679)                                   | (21,00; 31,51)         | <0,0001                         |
| 15. hónap                                    | 39 | 26,17<br>(25,100) | 22,50<br>(0,9; 119,0) | 24,70<br>(2,678)                                   | (19,44; 29,95)         | <0,0001                         |
| 24. hónap                                    | 39 | 26,47<br>(25,092) | 22,90<br>(0,9; 123,4) | 24,66<br>(2,688)                                   | (19,38; 29,93)         | <0,0001                         |
| 36. hónap                                    | 13 | 23,83<br>(19,165) | 21,80<br>(0,9; 74,8)  | 25,47<br>(3,021)                                   | (19,54; 31,40)         | <0,0001                         |
| <b>Egylépcsős teszt (Actin-FSL reagens)</b>  |    |                   |                       |                                                    |                        |                                 |
| 12. hét                                      | 44 | 13,58<br>(8,047)  | 13,58<br>(1,7; 35,1)  | 12,53<br>(1,806)                                   | (8,99; 16,08)          | <0,0001                         |
| 6. hónap                                     | 41 | 13,08<br>(11,170) | 10,10<br>(0,6; 55,0)  | 11,93<br>(1,808)                                   | (8,38; 15,47)          | <0,0001                         |
| 15. hónap                                    | 39 | 13,96<br>(15,403) | 10,20<br>(0,9; 69,8)  | 12,57<br>(1,810)                                   | (9,02; 16,12)          | <0,0001                         |
| 24. hónap                                    | 38 | 15,70<br>(16,392) | 12,85<br>(0,9; 87,3)  | 13,81<br>(1,818)                                   | (10,24; 17,37)         | <0,0001                         |
| 36. hónap                                    | 13 | 14,57<br>(12,473) | 12,50<br>(0,9; 47,6)  | 16,88<br>(2,049)                                   | (12,86; 20,90)         | <0,0001                         |
| <b>Kromogén teszt</b>                        |    |                   |                       |                                                    |                        |                                 |
| 12. hét                                      | 44 | 13,91<br>(9,302)  | 12,05<br>(1,4; 36,3)  | 12,78<br>(1,561)                                   | (9,71; 15,84)          | <0,0001                         |
| 6. hónap                                     | 40 | 14,81<br>(12,988) | 10,30<br>(0,9; 57,7)  | 13,04<br>(1,569)                                   | (9,96; 16,12)          | <0,0001                         |
| 15. hónap                                    | 38 | 15,19<br>(16,647) | 10,00<br>(0,9; 74,2)  | 13,60<br>(1,571)                                   | (10,52; 16,69)         | <0,0001                         |
| 24. hónap                                    | 39 | 14,61<br>(16,648) | 9,60<br>(0,9; 80,3)   | 13,07<br>(1,582)                                   | (9,96; 16,17)          | <0,0001                         |
| 36. hónap                                    | 13 | 11,62<br>(10,549) | 10,10<br>(0,9; 40,8)  | 10,45<br>(1,958)                                   | (6,61; 14,29)          | <0,0001                         |

Az exogén IX-es faktor pótló készítmény alkalmazását követő 7 napban (14 nap, ha nyújtott felezési idejű készítményt alkalmaztak) gyűjtött minták nem voltak alkalmasak.

Ha egy résztvevő visszavonta a beleegyezését, korán kilépett a vizsgálatból vagy visszatért a IX-es faktor profilaxishoz, akkor a beleegyezés visszavonását/kilépést/profilaxishoz visszatérést követő viziteken végzett értékeléseket 1,9%-nak számították a betegség kiindulási súlyossági foka alapján (0,9%, ha súlyos, és 1,9%, ha közepesen súlyos).

\* Szilícium-dioxid alapú egylépcsős teszt

<sup>S</sup> A IX-es faktor kiindulási koagulációs aktivitását (FIX:C) a betegség kiinduláskor jelentett súlyossági foka szerint számították be. Ha a résztvevő a súlyos kategóriába tartozott (FIX:C <1%), a kiindulási FIX:C-t 0,9%-nak vették. Ha a résztvevő a közepesen súlyos kategóriába tartozott (FIX:C 1 – ≤ 2%), a kiindulási FIX:C-t 1,9%-nak vették.

<sup>A</sup> A legkisebb négyzetek (LS) átlaga, a standard hiba (SE), a 95%-os CI és az egyoldalas p-érték ismételt mérések lineáris kevert hatású modellből (MMRM) származnak, ahol a résztvevő a random hatás, a vizsgálati vizit pedig a fix hatás. A modell az n ≥ 10 vizsgálati viziteket tartalmazta.

A C0371002-es vizsgálatban részt vevők azon aránya, akik az idő múlásával elérték a IX-es faktor aktivitási szintjének adott küszöbértékeit, a 9. táblázatban látható.

A 15. hónapra a betegek 85%-a (33/39) volt az enyhe tartományban vagy a felett (IX-es faktor aktivitása ≥ 5%) az egylépcsős SynthASil teszt alapján, illetve 67%-uk és 71%-uk az egylépcsős Actin FSL teszt és a kromogén teszt alapján. A 24. hónapra a betegek 82%-a (32/39) volt az enyhe tartományban vagy a felett (IX-es faktor aktivitása ≥ 5%) az egylépcsős SynthASil teszt alapján, illetve 71%-uk és 69%-uk az egylépcsős Actin FSL teszt és a kromogén teszt alapján.

**9. táblázat. A IX-es faktor aktivitási szint egyes kategóriáit az idő múlásával elérő résztvevők a C0371002-es vizsgálatban**

|                  |                 | BEOVÉZ<br>(N = 45)                                   |                                                     |                         |
|------------------|-----------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|
| Vizit            | FIX:C-kategória | Egylépcsős teszt<br>(SynthASil<br>reagens)*<br>n (%) | Egylépcsős teszt<br>(Actin FSL<br>reagens)<br>n (%) | Kromogén teszt<br>n (%) |
| <b>12. hét</b>   | <b>Összesen</b> | <b>44</b>                                            | <b>44</b>                                           | <b>44</b>               |
|                  | 0 – < 5%        | 1 (2,3)                                              | 8 (18,2)                                            | 9 (20,5)                |
|                  | 5 – < 15%       | 8 (18,2)                                             | 19 (43,2)                                           | 19 (43,2)               |
|                  | 15 – < 40%      | 25 (56,8)                                            | 17 (38,6)                                           | 16 (36,4)               |
|                  | 40 – < 150%     | 10 (22,7)                                            | 0                                                   | 0                       |
|                  | ≥ 150%          | 0                                                    | 0                                                   | 0                       |
| <b>6. hónap</b>  | <b>Összesen</b> | <b>39</b>                                            | <b>41</b>                                           | <b>40</b>               |
|                  | 0 – < 5%        | 4 (10,3)                                             | 9 (22,0)                                            | 8 (20,0)                |
|                  | 5 – < 15%       | 4 (10,3)                                             | 22 (53,7)                                           | 19 (47,5)               |
|                  | 15 – < 40%      | 25 (64,1)                                            | 8 (19,5)                                            | 10 (25,0)               |
|                  | 40 – < 150%     | 6 (15,4)                                             | 2 (4,9)                                             | 3 (7,5)                 |
|                  | ≥ 150%          | 0                                                    | 0                                                   | 0                       |
| <b>15. hónap</b> | <b>Összesen</b> | <b>39</b>                                            | <b>39</b>                                           | <b>38</b>               |
|                  | 0 – < 5%        | 6 (15,4)                                             | 13 (33,3)                                           | 11 (28,9)               |
|                  | 5 – < 15%       | 9 (23,1)                                             | 12 (30,8)                                           | 14 (36,8)               |
|                  | 15 – < 40%      | 15 (38,5)                                            | 12 (30,8)                                           | 10 (26,3)               |
|                  | 40 – < 150%     | 9 (23,1)                                             | 2 (5,1)                                             | 3 (7,9)                 |
|                  | ≥ 150%          | 0                                                    | 0                                                   | 0                       |
| <b>24. hónap</b> | <b>Összesen</b> | <b>39</b>                                            | <b>38</b>                                           | <b>39</b>               |
|                  | 0 – < 5%        | 7 (17,9)                                             | 11 (28,9)                                           | 12 (30,8)               |
|                  | 5 – < 15%       | 7 (17,9)                                             | 12 (31,6)                                           | 14 (35,9)               |
|                  | 15 – < 40%      | 18 (46,2)                                            | 13 (34,2)                                           | 10 (25,6)               |
|                  | 40 – < 150%     | 7 (17,9)                                             | 2 (5,3)                                             | 3 (7,7)                 |
|                  | ≥ 150%          | 0                                                    | 0                                                   | 0                       |
| <b>36. hónap</b> | <b>Összesen</b> | <b>13</b>                                            | <b>13</b>                                           | <b>13</b>               |
|                  | 0 – < 5%        | 2 (15,4)                                             | 2 (15,4)                                            | 4 (30,8)                |
|                  | 5 – < 15%       | 3 (23,1)                                             | 6 (46,2)                                            | 6 (46,2)                |
|                  | 15 – < 40%      | 7 (53,8)                                             | 4 (30,8)                                            | 2 (15,4)                |
|                  | 40 – < 150%     | 1 (7,7)                                              | 1 (7,7)                                             | 1 (7,7)                 |
|                  | ≥ 150%          | 0                                                    | 0                                                   | 0                       |

Az exogén IX-es faktor-pótló-terápiát követő 7 napban (14 nap, ha nyújtott felezési idejű készítményt alkalmaztak) gyűjtött minták nem voltak alkalmasak.

Ha egy résztvevő visszavonta a beleegyezését, korán kilépett a vizsgálatból vagy visszatért a IX-es faktor profilaxishoz, akkor a beleegyezés visszavonását/kilépést/profilaxishoz visszatérést követő viziteken végzett értékeléseket a betegség kiindulási súlyossági foka alapján számították (0,9%, ha súlyos, és 1,9%, ha közepesen súlyos).

\* Szilícium-dioxid alapú egylépcsős teszt

### Hosszú távú hatás

A C0371002 vizsgálatban a hatásosság stabil maradt a fidanakogén elaparovvek-infúziót követő 2. évtől a 4. évig (10. táblázat).

**10. táblázat. Az ABR<sub>összes</sub>, AIR és az egy évre vetített IX-es faktor felhasználás az idő előrehaladtával\***

|                                                                     | <b>2. év (15. hónap – 24. hónap)<br/>(N = 44)</b> | <b>3. év (24. hónap – 36. hónap)<br/>(N = 40)</b> | <b>4. év (36. hónap – 48. hónap)<br/>(N = 15)</b> | <b>Teljes<br/>utánkövetés<sup>#</sup><br/>(N = 45)</b> |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>ABR<sub>összes</sub></b>                                         |                                                   |                                                   |                                                   |                                                        |
| Vérzést nem tapasztaló betegek száma (%)                            | 33 (84,6)                                         | 27 (79,4)                                         | 13 (86,7)                                         | 27 (60,0)                                              |
| Átlag (SD)                                                          | 0,39 (1,110)                                      | 0,61 (1,624)                                      | 0,29 (0,776)                                      | 1,09 (2,208)                                           |
| Medián (min.; max.)                                                 | 0,00 (0,0; 5,6)                                   | 0,00 (0,0; 8,2)                                   | 0,00 (0,0; 2,6)                                   | 0,00 (0,0; 9,9)                                        |
| <b>AIR</b>                                                          |                                                   |                                                   |                                                   |                                                        |
| Infúziót nem kapott betegek száma (%)                               | 33 (75,0)                                         | 29 (72,5)                                         | 12 (80,0)                                         | 25 (55,6)                                              |
| Átlag (SD)                                                          | 6,52 (18,697)                                     | 4,90 (14,871)                                     | 1,40 (4,691)                                      | 4,84 (11,085)                                          |
| Medián (min.; max.)                                                 | 0,00 (0,0; 92,4)                                  | 0,00 (0,0; 81,2)                                  | 0,00 (0,0; 18,3)                                  | 0,00 (0,0; 53,3)                                       |
| <b>Egy évre vetített IX-es faktor felhasználás (NE/ttkg)</b>        |                                                   |                                                   |                                                   |                                                        |
| Átlag (SD)                                                          | 301,34 (852,206)                                  | 219,01 (570,946)                                  | 56,28 (186,122)                                   | 230,51 (498,669)                                       |
| Medián (min.; max.)                                                 | 0,00 (0,0; 4402,7)                                | 0,00 (0,0; 2752,5)                                | 0,00 (0,0; 724,7)                                 | 0,00 (0,0; 2304,8)                                     |
| <b>A IX-es faktor profilaxishoz visszatérő résztvevők száma (n)</b> | 1                                                 | 0                                                 | 0                                                 | 6 <sup>s</sup>                                         |

\* A betegeknél változó hosszúságú volt az utánkövetés a fidanakogén elaparovvek-infúziót követően, és a vérzési és infúziós gyakoriságokat egy évre vetítve adták meg mindegyik időszakban.

<sup>#</sup> 12. héttől 2023. augusztus 30-ig

<sup>s</sup> Öt (5) résztvevő tért vissza a IX-es faktor-profilaxisra az 5. és 15. hónap között.

Ha egy beteg visszatért a IX-es faktor-profilaxis alkalmazásához, akkor a profilaxishoz való visszatérést követő időszakot kizárták az ABR végpontszámításából, viszont az AIR kalkulációjába beleszámított.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a BEQVEZ vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a kongenitális IX-es faktor-deficiencia (B típusú hemofília) kezelése indikációban. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

### Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fidanakogén elaparovok vektor DNS-szinteket a vérben és az ürítésének különböző közegeiben mérték és mennyiségileg meghatározták kvantitatív polimeráz láncreakció (qPCR) vizsgálat segítségével. Ez a vizsgálat a fidanakogén elaparovok vektor DNS-ére érzékeny és specifikus, de DNS-fragmensek kimutatására is alkalmas.

### Klinikai farmakokinetika és ürülés

A fidanakogén elaparovok-infúziót követően 60 betegnél értékelték a vektor ürülését különböző időpontokban, a klinikai vizsgálatokban (C0371005/C0371003 és C0371002). A vektor-DNS a vér perifériás mononukleáris sejtjeivel (PBMC), nyállal, vizelettel, ondóval és szérummal/plazmával ürült. A vektor-DNS szintjének maximuma általában az infúziót követő első két hétben volt. A legmagasabb vektor-DNS csúcskoncentrációt a szérumban/plazmában mutatták ki a többi folyékony közeghez képest (nyál, vizelet, ondó). A vektor-DNS plazmában (melyet kizárólag a C0371002 vizsgálatban mértek) megfigyelt átlagos csúcskoncentrációja  $2,008 \times 10^9$  vg/ml volt. Az ürítés bármely közegében a vektor-DNS átlagos csúcskoncentrációja  $6,261 \times 10^6$  vg/ml volt.

A vektor-DNS teljes kiürülését 3 egymást követő negatív (azaz a kimutatási határ alatti) eredményként határozták meg. A vektor-DNS teljes kiürülése a szérumból, plazmából, nyálból és ondóból az infúziót követően átlagosan 1–4 hónap alatt történt meg, a leglassabban a PBMC-ből ürült ki teljesen, átlagosan 12 hónap alatt. A vizeletben a vektor-DNS csúcskoncentrációja a plazmához képest nagyon alacsony volt, és az infúzió beadását követő átlagosan 4 hét alatt csökkent a teljes kiürülés szintjére. A különböző vizsgálatokban a vektor-DNS teljes kiürülésének maximális megfigyelt ideje a nyálban 105 nap, a vizeletben 87 nap, az ondóban pedig 154 nap volt.

Az ürített anyag további jellemzése céljából a C0371002 vizsgálat egy, 17 beteget tartalmazó alcsoportjától gyűjtött nyál-, ondó- és vizeletmintákat a DNS kivonása előtt nukleáz-kezelés (MNáz) használatával tesztelték. A nukleáz-kezelés elemesztí a szabadon lebegő vektor-DNS-t, így azt nem lehet mennyiségileg meghatározni, ezzel biztosítják, hogy az emésztés után kizárólag a kapszulába zárt virális DNS kerül meghatározásra. A nukleáz-kezelés és az azt követő DNS-extrakció után a fidanakogén elaparovok mennyiségét qPCR-rel mérték. A nyálban az átlagkoncentrációk a 2. hétig hasonlóak voltak az MNáz-zal kezelt és az MNáz-kezelés nélküli alcsoportok között, míg a 9. hétre az összes résztvevőnél kimutatási határ alatti koncentrációt mértek. Az ondóban az átlagkoncentrációk a 3. hétig körülbelül 33%-kal alacsonyabbak voltak az MNáz-zal kezelt alcsoportban, a 11. hétre pedig az összes résztvevőnél a kimutatási határ alatti értéket mértek. A vizeletben az MNáz-zal kezelt alcsoportban az átlagkoncentrációk körülbelül 30%-kal voltak alacsonyabbak az infúziót követő 72 óráig, a 2. hétre pedig az összes résztvevő esetében a kimutatási határ alatti értéket mértek.

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

### Általános toxicitás

Egy makákókon végzett, 90 napos, egyszeri intravénás adagolású, általános toxicitási vizsgálatban nem figyeltek meg nemkívánatos hatásokat legfeljebb  $5 \times 10^{12}$  vg/ttkg dózisig (az ajánlott humán dózis 10-szerese). Egy majmokkal végzett, biológiai eloszlást értékelő vizsgálat során 22 szövetmintát gyűjtöttek 30 és 92 nappal a kezelést követően. A vektor-DNS legmagasabb szintjét a májban találták, ahol körülbelül 20-szor nagyobb mennyiségben volt jelen, mint a lépben, amely a genomi DNS-t második legnagyobb mennyiségben tartalmazó szerv. Nagyon alacsony biológiai eloszlást találtak a herékkel illetően.

### Genotoxicitás

Egy 2 éves vektorintegrációs vizsgálatban, amely során makákók  $5 \times 10^{12}$  vg/ttkg (az ajánlott humán dózis 10-szerese) dózisban kapták a készítményt, a 2 év alatt nem volt arra utaló jel, hogy a vektor DNS-ének a gazdasejt DNS-ébe történő integrációja megváltozott májfunkciót, hepatocelluláris hiperpláziát vagy karcinómát okozott volna. Az integrációs profilt jóindulatúnak tekintették, mivel az

integrációk általában random módon, alacsony gyakorisággal történtek, mely gyakoriság a közzétett, májra vonatkozó spontán mutációs ráta becslések alatt volt, valamint mert nem történt jelentős klonális expanszió. A 2 éven túli alkalmazásra vonatkozó nem klinikai biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

### Karcinogenitás

Nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat. Az integrációs helyek makákókon és B típusú hemofiliás kutyákon végzett elemzésének eredményei jóindulatú profilra utalnak, valamint nem találtak bizonyítékot klonális expanszióra. Sem a 92 napos, sem a 2 éves nekropszia során majmoknál, sem pedig az 1 éves vizsgálat során egereknél nem találtak hepatocelluláris hiperpláziára utaló bizonyítékot.

### Reproduktív és fejlődési toxicitás

Nem végeztek célzott reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatokat, beleértve az embrionális-magzati és termékenységi vizsgálatokat, mivel a fidanakogén elaparovokkal kezelendő betegpopuláció többségét férfiak teszik ki. A csíravonallal történő átvitel lehetőségét hím nyulaknál értékelték, és a vektor a beadást követő 5. hónapban már nem volt kimutatható az ondóban.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (E339)  
dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (E339)  
nátrium-klorid  
poloxamer 188  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Bontatlan fagyasztott injekciós üvegek

3 év

#### Bontatlan injekciós üvegek kiolvasztás után

A fagyasztott injekciós üvegek a belső csomagolásukban szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) 1 óra alatt olvadnak ki. Az injekciós üvegek fagyasztóból való kivétele és a dózis előkészítésének megkezdése között a szobahőmérsékleten töltött teljes idő nem haladhatja meg a 3 órát.

Mintán kiolvadt, a gyógyszert nem szabad ismét lefagyasztani, és a belső dobozban 24 óráig hűtve tárolható 2–8 °C-os hőmérsékleten.

#### Hígított infúziós oldat

A 0,25% humán szérum albumint (HSA) tartalmazó 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítást követően az előkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása 24 órán keresztül,

2 °C és 30 °C között bizonyított. A fidanakogén elaparovok dózisát a dózis előkészítésétől számított 24 órán belül be kell adni.

#### 6.4 Különleges tárolási előírások

–90 °C és –60 °C között tárolandó és –100 °C és –60 °C között szállítandó. A fagyasztott tárolásból (–90 °C – –60 °C) kivett eredeti csomagolásban lévő készítmény szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C) legfeljebb 5 percig tartható az ultra alacsony hőmérsékletű tárolási helyek közötti átvitel erejéig.

A fénytől való védelem érdekében tartsa függőleges pozícióban, az eredeti dobozában.

A gyógyszer kiolvasztás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

#### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése, valamint speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

A BEQVEZ elastomer dugóval, műanyag pattintható (snap-fit) kupakkal ellátott, 2 ml-es ciklikus olefin kopolimer injekciós üvegben kerül forgalomba. Az injekciós üvegek elegendő térfogatot tartalmaznak 1 ml térfogat kinyeréséhez.

Az egyes teljes dobozokban lévő injekciós üvegek száma megfelel az egyes betegek számára szükséges dózisnak, a testtömegtől és a tényleges koncentrációtól függően, és ez a csomagoláson és a gyártási tétel adatlapon található. A teljes csomagolás a belső dobozban lévő injekciós üvegekből áll, ezt pedig a külső dobozba helyezik (betegspecifikus csomagolás).

#### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

##### Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

A BEQVEZ-t az intézményen belül lezárt, törésbiztos és szivárgásmentes tartályokban kell szállítani.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

A BEQVEZ-t aszeptikus technikával, steril környezetben kell kezelni.

A BEQVEZ kezelése és beadása során egyéni védőfelszerelést kell viselni, beleértve a kesztyűt, védőszemüveget, karvédőt és védőruhát.

##### Kiolvasztás

- Az eredeti csomagolásban tárolandó a közvetlen napfénytől és az ultraibolya sugárzástól való védelem érdekében.
- Tartsa a BEQVEZ-t az eredeti csomagolásban függőleges helyzetben.
- Vegye ki a belső dobozt a külső dobozból.
- A BEQVEZ injekciós üvegeket függőleges pozícióban, a belső dobozban 1 órán át kell olvasztani szobahőmérsékleten (15 °C – 30 °C).
- Az injekciós üvegeket óvatos forgatással meg lehet keverni, de nem szabad felrázni vagy fejfel lefelé fordítani.
- Az injekciós üvegek fagyasztóból való kivétele és a dózis előkészítésének megkezdése között a szobahőmérsékleten töltött teljes idő nem haladhatja meg a 3 órát.

- Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy nincsenek-e szemcsék az injekciós üvegben, illetve az oldat nem színeződött-e el. Győződjön meg arról, hogy nincsenek látható jégkristályok az oldatban. Ne használja fel az injekciós üveg tartalmát, ha szemcsék láthatók az oldatban. Az injekciós üvegben lévő kiolvasztott oldat átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy enyhén barnás oldat.
- Az injekciós üvegeket tilos újra lefagyasztani.

#### Előkészítés az alkalmazás előtt

Ezt a gyógyszert intravénás infúzióhoz elő kell készíteni 0,25% humán szérum albumint (HSA) tartalmazó 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő hígítással.

#### A hígítóoldat előkészítése (9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció 0,25% HSA-val)

- A gyógyszer elkészítéséhez használt HSA-nak kereskedelmi forgalomban kaphatónak kell lennie. A 20 vagy 25 m/V%-os HSA alkalmazása javasolt.
- Számítsa ki a 200 ml infúziós végtérfogathoz a 0,25 m/V% koncentrációjú HSA elkészítéséhez szükséges HSA oldat térfogatát.
- Számítsa ki a gyógyszernek a betegspecifikus kezeléshez szükséges térfogatát.
  - A vektorgenom injekciós üvegenkénti koncentrációjára vonatkozó információkért és a gyógyszer előkészítéséhez szükséges számítási lépésekért lásd a mellékelt LIS-t.
  - Megjegyzés: A LIS-en szereplő vektorgenom-koncentráció az egyes injekciós üvegek tényleges koncentrációja, és ez alkalmazandó a dózis kiszámításához.
- Számítsa ki a 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció térfogatát, amely a gyógyszerrel és a HSA-val kombinálva a 200 ml infúziós végtérfogathoz szükséges.
- Keverje össze a HSA-oldat kiszámolt mennyiségét a 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció kiszámolt mennyiségével egy megfelelő intravénás infúziós tartályban.
- Óvatosan keverje össze a hígító oldatot. Nem szabad rázni. A BEQVEZ hozzáadása előtt inkubálja a hígítóoldatot az infúziós tartályban legalább 10 percig szobahőmérsékleten (15 °C – 30 °C).

#### Az infúziós oldat előkészítése

- Beadás előtt szemrevételezéssel vizsgálja meg a kiolvasztott terméket, nem találhatók-e benne szemcsék. Ne használja fel az injekciós üveg tartalmát, ha szemcsék láthatók az oldatban.
- Az injekciós üvegek kizárólag egyszeri használatra szolgálnak.
- Aszeptikus technikával és steril eszközök használatával szívja fel a BEQVEZ kiszámolt mennyiségét az injekciós üvegekből.
- Keverje össze a BEQVEZ felszívott mennyiségét a hígítóoldattal (0,9%-os nátrium-klorid 0,25%-os HSA-val), hogy összesen 200 ml teljes infúziós térfogatot kapjon.
- Óvatosan keverje össze az oldatos infúziót. Nem szabad rázni.
- Meg kell várni, amíg az oldatos infúzió a betegnek történő beadás előtt szobahőmérsékletűre melegszik.

### Az oldatos infúzió beadása

- Intravénás alkalmazásra.
- Tilos intravénás lökés (push) vagy bólus formájában beadni.
- A beadás során használható az intravénás szerelékbe beépített (in-line) 0,2 µm-es szűrő.
- Az oldatos infúziót körülbelül 60 perc alatt kell beadni a betegnek.
- Amennyiben a beadás során infúziós reakció lép fel, az infúzió sebességét csökkenteni kell vagy az infúziót le kell állítani (lásd 4.4 pont).

### Intézkedések véletlen expozíció esetén

El kell kerülni a véletlen BEQVEZ-expozíciót. Bőrrel való érintkezés esetén az érintett területet szappannal és vízzel alaposan meg kell tisztítani a helyi eljárások szerint. Szembe jutás esetén alaposan öblítse ki a szemet vízzel, legalább 15 percig.

### A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és a BEQVEZ készítménnyel esetlegesen érintkezésbe került eldobható anyagokat (pl. injekciós üvegek, az injekcióhoz használt minden anyag, beleértve a tűket és a fel nem használt készítményt) a gyógyszerhulladékokra vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

A kiömlött BEQVEZ-t nedvszívó gézlappal fel kell törölni, és a szennyezett területet klóros fertőtlenítőszerrel, majd alkoholos törülközővel fertőtleníteni kell. A tisztításhoz használt minden anyagot dupla, lezárt zsákba kell tenni, és a gyógyszerhulladékokra vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1838/001

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGUJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. július 24.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG  
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK  
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS  
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS  
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK  
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA  
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

Wyeth Holdings LLC  
4300 Oak Park Road  
Sanford NC 27330-9550  
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 4.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

#### • **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A BEQVEZ egyes tagállamokban történő forgalmazása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módját és a program bármilyen más aspektusát.

Az oktatási program célja a BEQVEZ biztonságos alkalmazására vonatkozó információk nyújtása és a BEQVEZ-hez köthető fontos kockázatokról való tájékoztatás.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kell biztosítania minden olyan tagállamban, ahol a BEQVEZ forgalomba kerül, hogy minden egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan felírja, alkalmazza a készítményt vagy felügyeli a BEQVEZ-kezelést, hozzáférjen/megkapja az alábbi oktatócsomagot. Ezeket a dokumentumokat lefordítják a helyi nyelvre, hogy az orvosok és a betegek megértsék a javasolt enyhítő intézkedéseket:

- Orvosoknak szánt oktatási anyag
- Betegeknek szánt tájékoztatócsomag

Az **Orvosoknak szánt oktatási anyag** a következőkből áll:

- Alkalmazási előírás
- Útmutató egészségügyi szakemberek számára
- Útmutató a betegek számára
- Betegkártya

#### **Útmutató egészségügyi szakemberek számára:**

- A BEQVEZ-kezelésre történő kiválasztáskor a következő szempontok alapján kell döntést hozni: validált teszttel nem mutattak ki AAVRh74var elleni antitesteket, valamint a máj egészségi állapota laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok eredményein alapján.
- Tájékoztatás a hepatotoxicitás fontos azonosított kockázatáról, valamint a következő, fontos lehetséges kockázatokról: IX-es-faktor-inhibitor-antitestek kialakulása, a tromboembóliás események, a vektornak a szomatikus sejtek DNS-ébe történő integrációjával kapcsolatos rosszindulatú daganatos megbetegedések, a harmadik félre történő átvitel (horizontális átvitel) és a csírvonallal történő átvitel, a hosszú távú biztonságosságra vonatkozó információk hiánya, valamint arról, hogy ezek a kockázatok hogyan minimalizálhatók.
- A kezeléssel kapcsolatos döntés meghozatala előtt az egészségügyi szakembernek a BEQVEZ, mint kezelési lehetőség bemutatásakor meg kell beszélnie a beteggel a BEQVEZ kockázatait, előnyeit és a bizonytalanságokat, beleértve a következőket:
  - Nem azonosították a terápiás választ nem adókat vagy alacsony terápiás választ adókat előrejelző tényezőket. Azok a betegek, akik nem reagálnak a kezelésre, továbbra is ki vannak téve a hosszú távú kockázatoknak.
  - A kezelés hosszú távú hatása nem jósolható meg.

- Nincs terv a gyógyszer újbóli alkalmazására a nem reagáló betegeknél, illetve azoknál, akiknél a válasz megszűnik.
- A betegeket emlékeztetni kell a hosszú távú hatások nyomonkövetésére szolgáló regiszterbe való felvétel fontosságára.
- A BEQVEZ alkalmazása bizonyos esetekben kortikoszteroidok adását teszi szükségessé az e gyógyszer által esetlegesen okozott májkárosodás kezelése érdekében. Ez megköveteli a betegek állapotának megfelelő monitorozását és az egyéb gyógyszerek, gyógynövénykészítmények és/vagy alkohol egyidejű alkalmazásának gondos mérlegelését a hepatotoxicitás kockázatának és annak minimalizálása érdekében, hogy a BEQVEZ-nek csökkent terápiás hatása alakuljon ki.
- A betegeknél rutinszerűen vizsgálni kell a IX-es faktor-inhibitor-antitestek kialakulását a BEQVEZ-kezelést követően.
- Az egészségügyi szakembernek át kell adnia a betegeknak szóló útmutatót és a betegkártyát a betegnek.

**A betegnek szóló útmutató a következőkből áll:**

- Betegtájékoztató
- Útmutató a betegek számára
- Betegkártya

**Útmutató a betegek számára:**

- A BEQVEZ-kezeléssel járó előnyök és kockázatok teljes körű megértésének fontossága, a hosszú távú hatásokról ismert és még nem ismert információk, mind a biztonságossággal, mind a hatásossággal kapcsolatban.
- Ezért a kezelés megkezdéséről szóló döntés meghozatala előtt az orvos a következőket fogja megbeszélni a beteggel:
  - A BEQVEZ bizonyos esetekben kortikoszteroidokkal történő kezelést tesz szükségessé a gyógyszer által okozott májkárosodás kezelése érdekében, és az orvos gondoskodik arról, hogy a betegek részt vegyenek a BEQVEZ-re adott válasz ellenőrzése és a máj egészségi állapotának értékelése céljából végzett rendszeres vérvizsgálatokhoz. A betegeknek tájékoztatniuk kell az egészségügyi szakembert a kortikoszteroidok vagy más immunszuppresszív szerek jelenlegi alkalmazásáról. Ha a beteg nem szedhet kortikoszteroidokat, az orvos más gyógyszereket javasolhat a májproblémák kezelésére.
  - A BEQVEZ-kezelés nem minden beteg számára jelenthet előnyt, amelynek okai még nem ismertek. A kezelésre nem reagáló betegek is ki vannak téve a BEQVEZ hosszú távú kockázatainak.
  - Részletes információk a fontos lehetséges kockázatokról: a IX-es-faktor-inhibitor-antitestek kialakulásáról, a tromboembóliás eseményekről, a vektornak a szomatikus sejtek DNS-ébe történő integrációjával kapcsolatos rosszindulatú daganatos megbetegedésekről, a harmadik félnek történő átvitelről (horizontális átvitel) és a csíravonallal történő átvitelről, és arról, hogy ezek hogyan ismerhetők fel és minimalizálhatók az orvosok által javasolt rendszeres ellenőrzéssel.

- A betegnek tromboembóliás eseményre utaló tünetek esetén azonnal orvoshoz kell fordulnia.
- A férfi betegeknek vagy női partnereiknek a BEQVEZ beadását követően hat hónapig mechanikus fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.
- A BEQVEZ vírusvektor komponenst tartalmaz, és a rosszindulatú daganat kialakulásának fokozott kockázatával járhat. A BEQVEZ-kezelést követően legalább 5 évig rendszeres májfunkciós vizsgálatra van szükség azoknál a betegeknél, akiknél a hepatocelluláris karcinóma kockázati tényezői már fennállnak.
- A betegeknek tilos vért adniuk, illetve spermát vagy szerveket, szöveteket és sejteket adományozniuk transzplantáció céljából.
- A betegkártyát a betegnek mindig magánál kell tartania és minden orvosnak vagy egészségügyi szakembernek meg kell mutatnia, amikor orvosi vizsgálaton jelenik meg.
- A betegnyilvántartásban való részvétel fontossága a 15 éves hosszú távú felügyelet érdekében.

#### **Betegkártya:**

- Ez a kártya tájékoztatja az egészségügyi szakembereket arról, hogy a beteg BEQVEZ-t kapott a B típusú hemofília kezelésére.
- A betegnek a betegkártyát minden alkalommal meg kell mutatnia az orvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.
- A betegnek tromboembóliás eseményre utaló tünetek esetén orvoshoz kell fordulnia.
- A betegnek az orvos utasításai szerint rendszeres vérvizsgálatokon és egyéb vizsgálatokon kell részt vennie.
- A kártyán figyelmeztetni kell az egészségügyi szakembereket, hogy a betegnek a BEQVEZ alkalmazásával járó májtoxicitás kockázatának minimalizálása érdekében kortikoszteroid-kezelésre lehet szüksége.
- A betegeknek tilos vért adniuk, illetve spermát vagy szerveket, szöveteket és sejteket adományozniuk transzplantáció céljából.
- A férfi betegeknek gondoskodniuk kell arról, hogy a BEQVEZ-kezelés után 6 hónapig barrier elvű fogamzásgátló módszert alkalmazzanak.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**  
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

| Leírás                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Lejárat napja      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): A BEQVEZ hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében súlyos és közepesen súlyos B típusú hemofiliában (veleszületett IX-es faktorhiány) szenvedő felnőtt betegeknek, akiknél korábban nem mutattak ki IX-es faktor inhibitor-antitestet és akiknél nem mutathatók ki az AAV variáns Rh74 szerotípus ellenes antitestek, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a regiszterből származó C0371007 vizsgálat végső jelentését, egy elfogadott protokoll szerint. | 2045. december 31. |
| Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): A BEQVEZ hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében a súlyos és közepesen súlyos B típusú hemofiliában szenvedő felnőtt betegek körében, a MAH-nak be kell nyújtania a C0371017-es vizsgálat végleges eredményeit, amelynek magában kell foglalnia a MAH által szponzorált az összes klinikai vizsgálatban való részvétel során BEQVEZ-kezelésben részesült betegeket is.                                                                                                            | 2040. március 31.  |

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

| Leírás                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Lejárat napja      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| A BEQVEZ hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében a súlyos és közepesen súlyos B típusú hemofiliában (veleszületett IX-es faktorhiány) szenvedő felnőtt betegeknek, akiknek a kórtörténetében nem szerepel IX-es faktor-inhibitor-antitest kialakulása és akiknél nem mutathatók ki az AAV variáns Rh74 szerotípus ellenes antitestek, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a C0371002 pivotális vizsgálat interim eredményeit (6 év adatai), amelyben 45 alany kapta a készítményt az aktuális tételkoncentráció alapján számított dózisban és legalább 34 hónap eredményeit azon betegektől, akik a névleges koncentrációjú adagolással kapták a dózist. | 2028. december 31. |
| A BEQVEZ hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében a súlyos és közepesen súlyos B típusú hemofiliában (veleszületett IX-es faktorhiány) szenvedő felnőtt betegeknek, akiknek a kórtörténetében nem szerepel IX-es faktor-inhibitor-antitest kialakulása és akiknél nem mutathatók ki az AAV variáns Rh74 szerotípus ellenes antitestek, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a 14 vizsgálati alany részvételével végzett C0371003 hosszú távú vizsgálat végleges eredményeit (5 év adatai), amelyben az alanyok $5 \times 10^{11}$ vektorgenom/testtömeg-kilogramm (vg/ttkg) dózist kaptak.                                                                 | 2025. január 31.   |

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

### **III. MELLÉKLET**

#### **CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

#### A. CÍMKESZÖVEG

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10<sup>13</sup> vektorgenom/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
fidanakogén elaparovok

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,79–1,21 × 10<sup>13</sup> vektorgenom/ml-nek megfelelő fidanakogén elaparovokat tartalmaz injekciós  
üvegenként (1 ml).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz továbbá nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrátot (E339), dinátrium-hidrogén-foszfát-  
heptahidrátot (E339), nátrium-kloridot, poloxamer 188-at és injekcióhoz való vizet. További  
információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

A beteg dózisának kiszámításához lásd a tényleges koncentrációt és a Gyártási tétel adatlapot.

Tényleges koncentráció vg/ml

Injekciós üvegek száma injekciós üveg. 1 ml kinyerhető mennyiség injekciós üvegenként.

Betegspecifikus csomag, amely elegendő mennyiségű injekciós üveget tartalmaz az adott beteg  
kezelésére.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

–90 °C és –60 °C között tárolandó és –100 °C és –60 °C között szállítandó.

A fénytől való védelem érdekében tartsa függőleges pozícióban az eredeti dobozában.

Kiolvadás után tilos ismét lefagyasztani. A tárolásra vonatkozó további információkért lásd a betegtájékoztatót.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

A gyógyszerhulladékra vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1838/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD</b> |
|-------------------------------------------|

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b> |
|-------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### BELSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10<sup>13</sup> vektorgenom/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
fidanakogén elaparovok.

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,79–1,21 × 10<sup>13</sup> vektorgenom/ml-nek megfelelő fidanakogén elaparovokat tartalmaz injekciós  
üvegenként (1 ml).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz továbbá nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrátot (E339), dinátrium-hidrogén-foszfát-  
heptahidrátot (E339), nátrium-kloridot, poloxamer 188-at és injekcióhoz való vizet. További  
információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

##### Koncentrátum oldatos infúzióhoz

A beteg dózisának kiszámításához lásd a tényleges koncentrációt és a Gyártási tétel adatlapot.

Tényleges koncentráció vg/ml

Injekciós üvegek száma injekciós üveg. 1 ml kinyerhető mennyiség injekciós üvegenként.

Betegspecifikus csomag, amely elegendő mennyiségű injekciós üveget tartalmaz az adott beteg  
kezelésére.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

–90 °C és –60 °C között tárolandó és –100 °C és –60 °C között szállítandó.

A fénytől való védelem érdekében tartsa függőleges pozícióban az eredeti dobozában.

Kiolvadás után tilos ismét lefagyasztani. A tárolásra vonatkozó további információkért lásd a betegtájékoztatót.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.  
A gyógyszerhulladékra vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1838/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE (KONCENTRÁTUM)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10<sup>13</sup> vektorgenom/ml steril koncentrátum  
fidanakogén elaparovok  
Hígítás utáni intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**AZ EGY BETEGHEZ TARTOZÓ EGYES SZÁLLÍTMÁNYOKHOZ MELLÉKELT  
GYÁRTÁSI TÉTEL ADATLAPON (LOT INFORMATION SHEET, LIS) FELTÜNTETENDŐ  
ADATOK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

BEQVEZ 0,79–1,21 × 10<sup>13</sup> vektorgenom/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
fidanakogén elaparovok

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

0,79–1,21 × 10<sup>13</sup> vektorgenom/ml-nek megfelelő fidanakogén elaparovokat tartalmaz injekciós  
üvegenként (1 ml).

A beteg dózisának kiszámításához az alábbiakban megadott tényleges koncentrációt kell használni.

**3. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE  
VONATKOZTATVA, ÉS A GYÓGYSZER ADAGJA**

**BETEG DÓZISÁNAK KISZÁMÍTÁSA**

1 ml kinyerhető térfogatot tartalmaz injekciós üvegenként.

A BEQVEZ javasolt dózisa egyszeri 5 × 10<sup>11</sup> vektorgenom/ttkg (vg/ttkg), amelyet hígítás után,  
intravénás infúzió formájában kell beadni.

Beteg testtömege (kg): \_\_\_\_\_ magassága (m): \_\_\_\_\_ BMI (kg/m<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_

A betegnek beadandó dózis meghatározásához az alábbi számítási lépésekre van szükség:

*1. A dózis meghatározásához használt testtömeg-érték kiszámítása*

A BEQVEZ dózisát a beteg kg/m<sup>2</sup>-ben megadott testtömegindexe (BMI) alapján kell kiszámítani.

**A beteg testtömegének korrigálása a BMI alapján**

| Beteg BMI-je          | A dózis meghatározásához a beteg testtömegéből<br>származó korrigált érték (kg)                                                                                   |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≤30 kg/m <sup>2</sup> | A dózis meghatározásához használt testtömeg-érték<br>= Tényleges testtömeg                                                                                        |
| >30 kg/m <sup>2</sup> | Meghatározás az alábbi képlet segítségével:<br>A dózis meghatározásához használt testtömeg-érték<br>(kg) = 30 kg/m <sup>2</sup> × [testmagasság (m)] <sup>2</sup> |

Megjegyzés:

- A testmagasság négyzeteként kapott értéket (m<sup>2</sup>) NE kerekítse.
- A dózis meghatározásához használt testtömeg-értéket 1 tizedesjegyre kell kerekíteni.

*2. A betegnek beadandó dózis térfogatának kiszámítása milliliterben (ml)*

A dózis meghatározásához használt testtömeg-érték kg-ban × kilogrammonkénti dózis (5 × 10<sup>11</sup> vg/kg)  
= a beadandó dózis vg-ben

\_\_\_\_\_ kg × 5 × 10<sup>11</sup> vg/kg = \_\_\_\_\_ vg

A beadandó dózis vg-ben ÷ **tényleges koncentráció** (vg/ml) = betegnek beadandó dózis térfogata ml-ben

\_\_\_\_\_ vg ÷ \_\_\_\_\_ (vg/ml) = \_\_\_\_\_ ml

**4. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**5. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Őrizze meg ezt a dokumentumot, és a BEQVEZ alkalmazás előtti előkészítéskor legyen elérhető.

**6. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**7. LEJÁRATI IDŐ ÉS EGYÉB TÉTELSPECIFIKUS INFORMÁCIÓK**

A SZÁLLÍTOTT GYÁRTÁSI TÉTELRE VONATKOZÓ INFORMÁCIÓK

Az alábbi gyártási tételt gyártották és szállították ezzel a szállítmánnyal:

Gyártási tétel száma

Injekciós üvegek száma

Tényleges koncentráció (vektorgenom/ml)

Lejárat idő

**8. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

A gyógyszerhulladékra vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

**9. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

**10. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/24/1838/001

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### BEQVEZ 0,79–1,21 × 10<sup>13</sup> vektorgenom/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz fidanakogén elaparovok

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegkártyát. Olvassa el a kártyát figyelmesen, és tartsa be a rajta található utasításokat.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a **BEQVEZ** és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a **BEQVEZ** alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a **BEQVEZ**-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a **BEQVEZ**-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a **BEQVEZ** és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A **BEQVEZ** egy génterápiás készítmény, ami a fidanakogén elaparovok nevű hatóanyagot tartalmazza. A génterápiás készítmény úgy fejt ki hatását, hogy egy gént juttat a szervezetbe egy genetikai hiba kijavítására.

A **BEQVEZ**-t a súlyos és közepesen súlyos B típusú hemofília (veleszületett IX-es faktor-hiány) kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél, akiknél jelenleg vagy korábban nem képződött inhibitor-antitest (semlegesítő ellenanyag) a IX-es faktor-fehérjével szemben és akiknek nincsenek a vírusvektor adenoasszociált virális (AAV) változatának Rh74 szerotípusa elleni antitestjei.

A B típusú hemofíliában szenvedők a IX-es faktor termeléséhez szükséges gén megváltozott formájával születnek, amely egy, a véralvadáshoz és a vérzés megállításához szükséges alapvető fontosságú fehérje. A B típusú hemofíliában szenvedő betegeknél a IX-es faktor szintje nem elégséges, és hajlamosak a belső vagy külső vérzéses események kialakulására.

#### Hogyan fejt ki a hatását a **BEQVEZ**?

A **BEQVEZ** hatóanyaga, a fidanakogén elaparovok a IX-es faktor génjének működő változatát juttatja a szervezetbe a véralvadási problémákat okozó genetikai rendellenesség kijavítása érdekében. A gén egy olyan vírusba van beépítve, amelyet úgy módosítottak, hogy ne tudjon elterjedni a szervezetben, de képes legyen a IX-es faktor génjének egy példányát a májsejtekbe juttatni. Ez lehetővé teszi, hogy a májsejtek IX-es faktor-fehérjét termeljenek, és növelje a vérben a működőképes IX-es faktor szintjét. Ez segíti a vér jobb alvadását, és megakadályozza vagy csökkenti a vérzéses eseményeket.

## 2. Tudnivalók a BEQVEZ alkalmazása előtt

### Önnek nem szabad BEQVEZ-t kapnia:

- ha allergiás a fidanalogén elaparovokra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Ön aktív fertőzésben szenved, amely vagy akut (rövid ideig tartó) fertőzés, vagy krónikus (hosszú ideig tartó) fertőzés, amelyet gyógyszerekkel nem lehet kontrollálni (lásd 2. pont, Figyelmeztetések és óvintézkedések);
- ha előrehaladott májfibrózis (a májszövet hegesedése és megvastagodása) vagy előrehaladott májcirrózis (hosszú ideje tartó májkárosodás miatti hegesedés) van (lásd 2. pont, Figyelmeztetések és óvintézkedések).

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, vagy ha a fentiek bármelyikével kapcsolatban bizonytalan, kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt megkapja a BEQVEZ-t.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa több vizsgálatot is el fog végezni, mielőtt BEQVEZ-kezelést kapna.

#### *Antitest-vérvizsgálat*

Kezelőorvosa előzetesen vérvizsgálatot végez annak kiderítésére, hogy vannak-e az Ön szervezetében a gyógyszer előállításához használt vírustípus elleni antitestek (fehérjék). Ezek az antitestek gátolhatják a gyógyszer megfelelő működését.

#### *Vizsgálatok a máj egészségi állapotának ellenőrzésére*

A BEQVEZ-kezelést követően a IX-es faktor a máj sejtjeiben termelődik. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban már volt vagy jelenleg bármilyen májproblémája van.

Ez a gyógyszer a máj károsodásakor rendszerint termelődő bizonyos enzimek (a szervezetben található fehérjék) mennyiségének emelkedését okozhatja.

Annak eldöntése érdekében, hogy ez a gyógyszer megfelelő-e az Ön számára, kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni a mája egészségi állapotának ellenőrzésére a kezelés megkezdése előtt. A vizsgálatok a következőket foglalják magukban:

- vérvizsgálatok a májenzimek és a bilirubin (a vörösvértestek bomlásterméke) szintjének ellenőrzésére;
- a májfibrózis (szöveti hegesedés és megvastagodás) ellenőrzésére szolgáló vizsgálatok.

Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy Ön mit tehet mája egészségi állapotának javítása és megőrzése érdekében, beleértve azt, hogy tudja, hogy az Ön által esetlegesen szedett egyéb gyógyszerek hogyan hathatnak a májra (lásd 2. pont, Egyéb gyógyszerek és a BEQVEZ).

#### A BEQVEZ-kezelés után

#### *Infúzióval összefüggő mellékhatások*

A BEQVEZ-infúzió (cseppinfúzió) beadása során vagy röviddel azután infúzióval kapcsolatos mellékhatások, beleértve túlérzékenységi (allergiás) reakciók jelentkezhetnek. Kezelőorvosa az infúzió beadása alatt és azt követően legalább 3 órán át figyelemmel fogja kísérni az Ön állapotát.

Az infúzióval kapcsolatos mellékhatások tünetei többek között például az alacsony vérnyomás, láz, szívdobogásérzés, hányinger, hányás, hidegrázás vagy fejfájás lehetnek. **Azonnal** tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezeket vagy bármilyen más tünetet tapasztal az infúzió beadása alatt vagy röviddel az infúzió beadása után.

Az Ön tüneteitől függően az infúzió beadása lelassítható vagy megszakítható. Ha az infúzió beadását megszakítják, azt kisebb beadási sebességgel újra lehet kezdeni, miután az infúziós reakció megszűnt. Kezelőorvosa azt is fontolóra veheti, hogy az infúziós reakció kezelésére egyéb gyógyszereket kell-e Önnél alkalmazni.

### *Rendszeres vérvizsgálatok*

A BEQVEZ-kezelés után kezelőorvosa továbbra is ellenőrizni fogja az Ön egészségi állapotát. Fontos, hogy megbeszélje kezelőorvosával ezeknek a vérvizsgálatoknak az ütemezését, hogy azokat el lehessen végezni, amikor szükségesek. Az első évben a kezelőorvosa az első 12 hét során hetente egyszer vagy kétszer, a 13–18. hét alatt hetente, majd a 24., 32., 42. és 52. héten fogja elvégeztetni a májenzimakkal és IX-es faktorral kapcsolatos laborvizsgálatokat. Ezután a 2. évtől a 3. év végéig negyedévente, a 4. évtől a 6. év végéig pedig évente kétszer, majd a 6. év után évente végezteti el ezeket a vizsgálatokat.

### *Májenzimek*

A BEQVEZ választ vált ki az Ön immunrendszerében (a test természetes védelmi rendszerében). Ez bizonyos transzaminázoknak nevezett májenzimek megnövekedett szintjéhez vezethet a vérben. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön májenzimszintjeit, hogy megbizonyosodjon arról, hogy a gyógyszer megfelelően hat:

- ha a májenzimszintek emelkedését tapasztalják, gyakrabban végezhetnek vérvizsgálatot a májenzimszintek ellenőrzésére, amíg azok vissza nem térnek a normál értékekre;
- kezelőorvosa szükség esetén további vizsgálatokat is végezhet, hogy kizárja a májenzimszintek emelkedésének egyéb okait, szükség esetén a májbetegségek kezelésében jártas orvossal konzultálva;
- további gyógyszerek: előfordulhat, hogy a kezelés megkezdését követően Önnek egy másik gyógyszert (kortikoszteroidot) is szednie kell legalább 2 hónapig a laboratóriumi leletekben észlelt emelkedett transzaminázszintek vagy a IX-es faktor aktivitáscsökkenésének kezelésére. Kezelőorvosa az Ön laboreredményei és a gyógyszerre adott válasza alapján módosíthatja ezen gyógyszer adagját.

### *A IX-es faktor vérszintje*

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja IX-es faktor vérszintjét, hogy lássa, sikeres volt-e a BEQVEZ-kezelés. Ha a májenzimszintje megemelkedik, vagy ha más gyógyszert (például kortikoszteroidot) kell szednie, akkor gyakrabban kell vérvizsgálatot végezni a IX-es faktor szintjének ellenőrzésére, amíg a májenzimszintje vissza nem áll a normál értékre, vagy amíg a másik gyógyszer szedését abba nem hagyja.

### *A IX-es faktor fehérjéi elleni semlegesítő ellenanyagok (IX-es faktor-inhibitor-antitestek)*

A BEQVEZ beadását követően fennáll a kockázata, hogy a szervezetében a IX-es faktor elleni semlegesítő ellenanyagok alakulnak ki, amelyek megakadályozhatják a IX-es faktor megfelelő működését. Kezelőorvosa ellenőrizheti a vérben ezek jelenlétét, ha a vérzéses események nem kontrollálhatók.

### *A BEQVEZ-zel potenciálisan összefüggésbe hozható rosszindulatú daganatos megbetegedések kockázata*

A BEQVEZ-kezelés következtében új DNS épül be az Ön májsejtjeibe. Bár a BEQVEZ-zel végzett klinikai vizsgálatokból erre nincs bizonyíték, elképzelhető, hogy ez a DNS esetleg beépül a májsejtek DNS-ébe vagy más testi sejtek DNS-ébe. Ez hozzájárulhat rosszindulatú megbetegedések, például a máj rosszindulatú betegsége (hepatocelluláris karcinóma) kialakulásának kockázatához. Ezért erről beszélnie kell kezelőorvosával.

A BEQVEZ-kezelés után elvárják Öntől, hogy részt vegyen egy utánkövetési vizsgálatban, amelynek célja, hogy 15 éven keresztül vizsgálják a kezelés hosszú távú hatását, a kezelés további hatásosságát és a kezeléssel összefüggő esetleges mellékhatásokat. Rosszindulatú megbetegedés esetén

kezelőorvosa mintát vehet a daganatból (biopszia) annak ellenőrzése érdekében, hogy a BEQVEZ beépült-e a sejt DNS-ébe.

Ha Önnél már fennállnak a hepatocelluláris karcinóma kockázati tényezői (például májfibrózis van, vagy hepatitisz B-, hepatitisz C-fertőzésben szenved, vagy zsírmája van [nem alkoholos zsírmáj]), kezelőorvosa rendszeresen (például évente), a BEQVEZ-kezelés beadása után legalább 5 évig, hosszú távon ellenőrizni fogja az Ön mája egészségi állapotát, és a következő vizsgálatokat fogja elvégezni:

- évente a máj ultrahangos vizsgálata és;
- évente vérvizsgálat az alfa-fetoproteinszint emelkedésének ellenőrzésére.

#### *A rendellenes vérrögződés kockázata*

A IX-es faktor az a fehérje, amely stabil véralvadékok képződéséhez szükséges a vérben. A BEQVEZ-kezelés után az Ön IX-es faktor-szintjének emelkednie kell. Egyes betegeknél egy ideig a normál tartomány feletti szintre emelkedhet.

A IX-es faktor szokatlanul magas szintje rendellenes véralvadáshoz vezethet, ami növeli a vérrögök kialakulásának kockázatát például a tüdőben (tüdőembólia) vagy a lábak ereiben (vénás vagy artériás trombózis). Fennállhat Önnél a rendellenes vérrögződés kockázata, ha szív- és érrendszeri problémái vannak (például szívbetegség [szív- és érrendszeri betegség], vastag és merev artériák [érelmeszesedés], magas vérnyomás [hipertónia], vagy ha Ön cukorbeteg vagy 50 év feletti).

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a rendellenes vérrögződés jeleit észleli, mint például hirtelen jelentkező mellkasi fájdalom, légszomj, hirtelen jelentkező izomgyengeség, érzékelés kiesése és/vagy egyensúlyvesztés, csökkent éberség, beszédzavar, vagy az egyik vagy mindkét láb duzzanata.

#### *Immunkompromittált, illetve HIV- vagy egyéb fertőzésben szenvedő betegek*

Ha Ön immunkompromittált állapotban van (az immunrendszer működése legyengült, ami a fertőzések elleni csökkent védekezőképességet eredményez), olyan kezelés alatt áll vagy fog állni, amely gátolja az immunrendszere működését, vagy HIV-fertőzése vagy más új vagy nemrégiben lezajlott fertőzése van, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy megkaphatja-e a BEQVEZ-t. A BEQVEZ alkalmazása ellenjavallt az aktív fertőzésben szenvedő betegeknél, ami lehet akut (rövid ideig tartó) fertőzés vagy krónikus (hosszú ideig tartó) fertőzés, amelyet nem kontrollálnak gyógyszerekkel (lásd 2. pont, Ne alkalmazza a BEQVEZ-t).

#### *Másik, hemofília kezelésére szolgáló terápiák alkalmazása*

A BEQVEZ alkalmazása után beszélje meg kezelőorvosával, hogy abba kell-e hagynia, illetve mikor kell abbahagynia a másik, hemofília kezelésére alkalmazott terápiát; kezelőorvosa kidolgoz egy kezelési tervet arról, hogy mit tegyen műtét, trauma, vérzés vagy bármely olyan beavatkozás esetén, amely potenciálisan növelheti a vérzés kockázatát. Nagyon fontos, hogy folytassa a megfigyelést és az vegyen részt az orvosi vizsgálatokon annak megállapítása érdekében, hogy szükség van-e egyéb kezelésekre a hemofília terápiájában. Azonnal forduljon kezelőorvosához visszatérő vagy nem kontrollált vérzéses események esetén.

#### *Ismételt génterápia alkalmazása a jövőben*

Mintán megkapta a BEQVEZ-t, az Ön immunrendszere antitesteket fog termelni a BEQVEZ-ben található adenoasszociált vírus (AAV) burkában lévő fehérjével szemben. Még nem ismert, hogy a BEQVEZ-zel végzett terápia megismételhető-e, illetve milyen feltételek mellett ismételhető. Nem ismert, hogy ha Ön másodszor is kezelést kapna ezzel a gyógyszerrel, ezek az antitestek felismernék-e a vírust, és megakadályoznák-e a gyógyszert a hatása kifejtésében. Az sem ismert még, hogy lehetséges-e, illetve milyen feltételek mellett lehetséges egy másik AAV felhasználásával végzett génterápia későbbi alkalmazása.

## *A véradás és a transzplantáció céljából történő szervadományozás kerülése*

A BEQVEZ hatóanyaga átmenetileg kiválasztódhat az Ön vérével, ondójával vagy testi ürülékkel, ezt a folyamatot kiürülésnek nevezik (lásd még a 2. pont „Fogamzásgátlás alkalmazása” című részt).

Annak biztosítása érdekében, hogy a B típusú hemofiliában nem szenvedő személyek ne legyenek kitéve a BEQVEZ készítményben lévő DNS-nek, Önnek tilos vért, ondót, illetve szerveket, szöveteket és sejteket adományozni transzplantáció céljából, miután BEQVEZ-zel kezelték.

### **Gyermekek és serdülők**

A BEQVEZ nem alkalmazható 18 év alatti gyermekeknél vagy serdülőknél, mivel ezen betegek körében még nem vizsgálták.

### **Egyéb gyógyszerek és a BEQVEZ**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről és/vagy gyógynövénykészítményekről, mivel előfordulhat, hogy azok befolyásolják ennek a gyógyszernek a megfelelő működését.

Bizonyos gyógyszerek, gyógynövénykészítmények és az alkohol hatással vannak a májra, ezáltal befolyásolhatják az erre a gyógyszerre adott választ és fokozhatják a májkárosodás kialakulásának kockázatát. A kezelés után tájékoztatnia kell kezelőorvosát az újonnan alkalmazni kezdett gyógyszereiről, mivel azok hatással lehetnek a májra.

A BEQVEZ-kezelés után kortikoszteroid-kezelésre lehet szüksége (lásd 2. pont, Figyelmeztetések és óvintézkedések). Mivel a kortikoszteroidok hathatnak a szervezet immunrendszerére, előfordulhat, hogy a védőoltások nem hatnak megfelelően. Fontos, hogy Ön a BEQVEZ beadása előtt megkapja a védőoltásait. Kezelőorvosa módosíthatja a védőoltásainak beadási időpontját, és javasolhatja, hogy a kortikoszteroid-kezelés alatt ne kapjon meg bizonyos védőoltásokat. A kortikoszteroid-kezelést egyéb gyógyszerek is befolyásolhatják. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése lenne.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a BEQVEZ beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- A BEQVEZ nem ajánlott fogamzóképes vagy terhes nőknek. Még nem ismert, hogy a BEQVEZ biztonságosan alkalmazható-e ezeknél a betegeknél, mivel a terhességre és a magzatra gyakorolt hatásai nem ismertek.
- A BEQVEZ alkalmazása nem javasolt a terhesség alatt. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer károsíthatja-e a születendő gyermekét, ha a terhessége alatt adják be Önnek.
- A BEQVEZ nem alkalmazható szoptatás alatt. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Az újszülötteket/csecsemőket érintő kockázat nem zárható ki.

### **Fogamzásgátlás alkalmazása**

A férfi betegeknél gondoskodniuk kell arról, hogy a BEQVEZ-kezelés után 6 hónapig barrier elvű fogamzásgátló módszert alkalmazzanak, és a partnerüknek tilos érintkeznie az ondóval ezen időszakban. A kezelés után spermát sem adományozhatnak.

Ennek célja azon elméleti kockázatnak a megelőzése, hogy a IX-es faktor génje a BEQVEZ-kezelést követően átadódhasson az apától a gyermeknek vagy a beteg szexuális partnerének, melynek következményei nem ismertek. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mely fogamzásgátló módszerek megfelelőek.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A BEQVEZ-t kapott betegeknél olyan mellékhatások jelentkeztek, mint például átmeneti fejfájás és szédülés, amelyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha Ön ilyen mellékhatásokat tapasztal, legyen óvatos, amíg nem bizonyosodik meg

arról, hogy ezek nem érintik hátrányosan a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha bármilyen kérdése van, beszéljen kezelőorvosával.

### **A BEQVEZ nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a BEQVEZ-t?**

A BEQVEZ-t kórházban vagy a hemofília kezelésére szakosodott központban, a véralvadási zavarok kezelésében tapasztalt orvos adja be Önnek.

Kezelőorvosa a testsúlya alapján fogja megállapítani az Ön számára megfelelő adagot ( $5 \times 10^{11}$  vektorgenom/ttkg). A BEQVEZ-kezelés egy egyszeri, vénába adott infúzióból (cseppinfúzióból) áll. Az infúziót 1 óra alatt adják be Önnek. Az infúzió beadási sebessége lassabb is lehet, ha infúziós reakció tüneteit tapasztalja (lásd 2. pont, Figyelmeztetések és óvintézkedések).

#### További gyógyszerek, melyekre szüksége lehet

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa másik gyógyszert (kortikoszteroidot) ad Önnek, hogy az Ön immunrendszerének a vírusra adott válaszát módosítsa. Szedje ezt a gyógyszert a kezelőorvosa utasításainak megfelelően. Az infúzió előtt adhatnak Önnek egyéb IX-es faktor-kezelést is.

#### Az exogén IX-es faktor-kezelés abbahagyása

Több hétbe is beletelhet, mire a BEQVEZ-infúzió beadása után a vérvérszűrés javulása észlelhetővé válik.

Kezelőorvosa rendszeresen, azaz legalább az első 12 hétben hetente egyszer vagy kétszer, majd ezt követően rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérében a IX-es faktor aktivitási szintjét, és eldönti, hogy az exogén IX-es faktor-terápiát továbbra is kapnia kell-e, csökkenteni kell-e az adagját vagy el lehet-e hagyni (lásd 2. pont, Figyelmeztetések és óvintézkedések).

Ha bármilyen kérdése van a BEQVEZ alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

### **Ha az előírtnál több BEQVEZ-t kapott**

Nem valószínű, hogy az előírtnál többet kap ebből a gyógyszerből, mert a gyógyszert a kórházban adják be. Ha azonban túl sok BEQVEZ-t kapna, kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el, és szükség szerint kezelésben részesítheti Önt.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet**

- megemelkedett transzaminázszintek (májenzimek) a vérvizsgálati leletben.

#### **Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet**

- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- szédülés;
- émelygés (hányinger);
- láz (pirexia);
- gyengeség (aszténia);
- a kreatinin (az izmok bomlásterméke) emelkedett szintje a vérvizsgálati leletben.

- a laktát-dehidrogenáz (a szövetkárosodás egy jelzője) emelkedett szintje a vérvizsgálati leletben.

Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha bármilyen más mellékhatást tapasztalna.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a BEQVEZ-t tárolni?**

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak szólnak, akik a gyógyszert előkészítik és beadják.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében tartsa a BEQVEZ-t függőleges pozícióban az eredeti dobozában.

−90 °C és −60 °C között tárolandó és −100 °C és −60 °C között szállítandó. A fagyasztóból (−90 °C – −60 °C) kivett csomagolás szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C) legfeljebb 5 percig tartható az ultra alacsony hőmérsékletű tárolási helyek közötti átvitel erejéig.

Kiolvadás után tilos ismét lefagyasztani.

A fagyasztott injekciós üvegek a belső csomagolásukban szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) 1 óra alatt olvadnak ki. Az injekciós üvegek fagyasztóból való kivétele és a dózis előkészítésének megkezdése között a szobahőmérsékleten töltött teljes idő nem haladhatja meg a 3 órát.

Miután kiolvadt, a gyógyszert nem szabad ismét lefagyasztani, és az eredeti dobozban 24 óráig hűtve tárolható 2–8 °C-os hőmérsékleten. Az eltarthatóság a hígítás után 24 óra.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a BEQVEZ?**

- A hatóanyag a fidanakogén elaparovok, körülbelül  $0,79-1,21 \times 10^{13}$  vektorgenom/ml koncentrációban tartalmazzák az 1 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegek.
- Az egyéb összetevők a nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (E339), dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (E339), nátrium-klorid, poloxamer 188 és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont, „A BEQVEZ nátriumot tartalmaz”).

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

### **Milyen a BEQVEZ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A BEQVEZ koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A BEQVEZ 2 ml-es műanyag injekciós üvegben kerül forgalomba, amelyből 1 ml-nyi térfogat nyerhető ki.

Kiolvasztást követően a BEQVEZ átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy enyhén barnás oldat.

A BEQVEZ egyetlen beteg kezelésére elegendő számú injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

**Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**Belgique/België/Belgien**

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf.: +45 44 20 11 00

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

Pfizer

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

**România**

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

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

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

Fontos: Használat előtt, kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást.

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

A BEQVEZ-t az intézményen belül lezárt, törésbiztos, szivárgásmentes tartályokban kell szállítani.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.

A BEQVEZ-t aszeptikus technikával, steril környezetben kell kezelni.

A BEQVEZ kezelése és beadása során egyéni védőfelszerelést kell viselni, beleértve a kesztyűt, védőszemüveget, karvédőt és védőruhát.

#### Kiolvasztás

- Az eredeti csomagolásban tárolandó a közvetlen napfénytől és az ultraibolya sugárzástól való védelem érdekében.
- Tartsa a BEQVEZ-t az eredeti csomagolásban függőleges helyzetben.
- Vegye ki a belső dobozt a külső dobozból.
- A BEQVEZ injekciós üvegeket függőleges pozícióban, a belső dobozban 1 órán át kell kiolvasztani szobahőmérsékleten (15 °C – 30 °C).
- Az injekciós üvegeket óvatos forgatással meg lehet keverni, de nem szabad felrázni vagy fejfelé fordítani.
- Az injekciós üvegek fagyasztóból való kivétele és a dózis előkészítésének megkezdése között a szobahőmérsékleten töltött teljes idő nem haladhatja meg a 3 órát.
- Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy nincsenek-e szemcsék az injekciós üvegben, illetve az oldat nem színeződött-e el. Győződjön meg arról, hogy nincsenek látható jégkristályok az oldatban. Ne használja fel az injekciós üveg tartalmát, ha szemcsék láthatók az oldatban. Az injekciós üvegben lévő kiolvasztott oldat átlátszó vagy enyhén opálos, szintelen vagy enyhén barnás színű.
- Az injekciós üvegeket tilos újra lefagyasztani.

#### Előkészítés az alkalmazás előtt

Ezt a gyógyszert intravénás infúzióhoz elő kell elkészíteni 0,25% humán szérum albumint (HSA) tartalmazó 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő hígítással.

#### A hígítóoldat előkészítése (9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció 0,25% HSA-val)

- A gyógyszer elkészítéséhez használt HSA-nak kereskedelmi forgalomban kaphatónak kell lennie. A 20 vagy 25 m/V%-os HSA alkalmazása javasolt.
- Számítsa ki a 200 ml infúziós végtérfogathoz a 0,25 m/V% végkoncentrációjú HSA elkészítéséhez szükséges HSA oldat térfogatát.
- Számítsa ki a gyógyszernek a betegspecifikus kezeléshez szükséges térfogatát.
  - A vektorgenom injekciós üvegenkénti koncentrációjára vonatkozó információkért és a gyógyszer előkészítéséhez szükséges számítási lépésekért lásd a mellékelt Gyártási tétel adatlapot (LIS).

Megjegyzés: A LIS-en szereplő vektorgenom-koncentráció az egyes injekciós üvegek tényleges koncentrációja, és ez alkalmazandó a dózis kiszámításához.

- Számítsa ki a 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció térfogatát, amely a gyógyszerrel és a HSA-val kombinálva a 200 ml infúziós végtérfogathoz szükséges.
- Keverje össze a HSA-oldat kiszámolt mennyiségét a 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció kiszámolt mennyiségével egy megfelelő intravénás infúziós tartályban.

- Óvatosan keverje össze a hígító oldatot. Nem szabad rázni. A BEQVEZ hozzáadása előtt inkubálja a hígítóoldatot az infúziós tartályban legalább 10 percig szobahőmérsékleten (15 °C – 30 °C).

#### Az infúziós oldat előkészítése

- Beadás előtt szemrevételezéssel vizsgálja meg a kiolvasztott terméket, nem találhatók-e benne szemcsék. Ne használja fel az injekciós üveg tartalmát, ha szemcsék láthatók az oldatban.
- Az injekciós üvegek kizárólag egyszeri használatra szolgálnak.
- Aszeptikus technikával és steril eszközök használatával szívja fel a BEQVEZ kiszámolt mennyiségét az injekciós üvegekből.
- Keverje össze a BEQVEZ felszívott mennyiségét a hígítóoldattal (0,9%-os nátrium-klorid 0,25%-os HSA-val), hogy összesen 200 ml teljes infúziós térfogatot kapjon.
- Óvatosan keverje össze az oldatos infúziót. Nem szabad rázni.
- Meg kell várni, amíg az oldatos infúzió a betegnek történő beadás előtt szobahőmérsékletűre melegszik.

#### Az oldatos infúzió beadása

- Intravénás alkalmazásra.
- Tilos intravénás lökés (push) vagy bólus formájában beadni.
- A beadás során használható az intravénás szerelékbe beépített (in-line) 0,2 µm-es szűrő.
- Az oldatos infúziót körülbelül 60 perc alatt kell beadni a betegnek.
- Amennyiben a beadás során infúziós reakció lép fel, az infúziós sebességet csökkenteni kell vagy az infúziót le kell állítani (lásd az alkalmazási előírás 4.4 pontjában).

#### Intézkedések véletlen expozíció esetén

El kell kerülni a véletlen BEQVEZ-expozíciót. Bőrrel való érintkezés esetén az érintett területet szappannal és vízzel alaposan meg kell tisztítani a helyi eljárások szerint. Szembe jutás esetén alaposan öblítse ki a szemet vízzel, legalább 15 percig.

#### A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és a BEQVEZ készítménnyel esetlegesen érintkezésbe került eldobható anyagokat (pl. injekciós üvegek, az injekcióhoz használt minden anyag, beleértve a tűket és a fel nem használt készítményt) a gyógyszerhulladékokra vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

A kiömlött BEQVEZ-t nedvszívó gézlappal fel kell törölni, és a szennyezett területet klóros fertőtlenítőszerrel, majd alkoholos törlőkendővel fertőtleníteni kell. A tisztításhoz használt minden anyagot dupla, lezárt zsákba kell tenni, és a gyógyszeripari hulladékokra vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.