

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ Vektorgenome/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Fidanacogen elaparvovec ist ein gentherapeutisches Arzneimittel. Es besteht aus einem rekombinanten Viruskapsid, das von einem natürlich vorkommenden Adeno-assoziierten Virus des Serotyps Rh74 (AAVRh74var) abgeleitet ist und einen modifizierten humanen Gerinnungsfaktor IX (FIX) als Transgen enthält, der eine hohe FIX-Aktivität aufweist und als Variante FIX-R338L (Padua) bezeichnet wird.

Fidanacogen elaparvovec wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in humanen embryonalen Nierenzellen hergestellt.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Fidanacogen elaparvovec enthält 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ Vektorgenome (vg).

Jede Durchstechflasche enthält ein extrahierbares Volumen von 1 ml.

Die quantitativen Angaben zur tatsächlichen Konzentration und die Berechnung der Dosis für den Patienten sind dem Chargeninformationsblatt (*Lot Information Sheet*, LIS) zu entnehmen, das dem Arzneimittel zur Behandlung beigelegt ist.

Die Gesamtzahl an Durchstechflaschen in jeder Packung entspricht dem Dosierungsbedarf des jeweiligen Patienten, abhängig vom Körpergewicht des Patienten und der tatsächlichen Konzentration (siehe Abschnitte 4.2 und 6.5).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 4,55 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Eine klare bis leicht schillernde, farblose bis leicht braune Lösung mit einem pH-Wert von 6,8 - 7,8 und einer Osmolarität von etwa 348 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BEQVEZ wird angewendet zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen die Variante des AAV-Serotyps Rh74.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum durch einen in der Behandlung von Hämophilie erfahrenen Arzt erfolgen. Dieses Arzneimittel sollte in einem Umfeld verabreicht werden, in dem Personen und Ausrüstung für eine Behandlung möglicher Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Infusion von Fidanacogen elaparvovec sollte eine prophylaktische Dosis einer Faktor-IX-Ersatztherapie verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Auswahl der Patienten

Die Eignung für die Behandlung sollte innerhalb von 8 Wochen vor der Infusion durch die folgenden Testergebnisse bestätigt werden:

- negativ für bereits vorhandene Antikörper gegen AAVRh74var, nachgewiesen mittels CE-gekennzeichneten *In-vitro*-Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck. Wenn das IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden.
- Abwesenheit klinisch signifikanter Lebererkrankungen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
- negativ für Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte und im Test $< 0,6$ Bethesda Einheiten (BU).
- Abwesenheit aktiver Infektionen, weder akute (wie akute Atemwegsinfektionen oder akute Hepatitis) noch unkontrollierte chronische (wie aktive chronische Hepatitis B, Hepatitis C oder Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus [HIV], siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von BEQVEZ besteht aus einer Einzeldosis von 5×10^{11} Vektorgenomen pro kg (vg/kg) Körpergewicht.

Zur Bestimmung der Dosis für den Patienten sind die folgenden Berechnungsschritte erforderlich:

Berechnung des Dosisgewichts für den Patienten

Die Dosis von BEQVEZ basiert auf dem Body-Mass-Index (BMI) des Patienten in kg/m^2 .

Tabelle 1. Anpassung des Dosisgewichts für den Patienten nach BMI

BMI des Patienten	Anpassung des Dosisgewichts (kg) für den Patienten
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Dosisgewicht = tatsächliches Körpergewicht
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Bestimmung mithilfe der folgenden Berechnung: Dosisgewicht (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{Körpergröße (m)}]^2$

Hinweis:

- Die im Zwischenschritt berechnete Körpergröße (m^2) darf NICHT gerundet werden.

- Das Dossgewicht muss auf 1 Nachkommastelle gerundet werden.

Berechnung des Dosisvolumens für den Patienten in Millilitern (ml)

Dossgewicht des Patienten in Kilogramm (kg) × Zieldosis pro Kilogramm (5×10^{11} vg/kg) = zu verabreichende Dosis in vg

Zu verabreichende Dosis in vg ÷ tatsächliche Konzentration (vg/ml)* = Dosisvolumen für den Patienten in ml

*Informationen bezüglich der tatsächlichen vg-Konzentration pro Durchstechflasche sind dem beigefügten LIS zu entnehmen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fidanacogen elaparvovec bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden nicht untersucht. Fidanacogen elaparvovec ist kontraindiziert bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose oder fortgeschrittener Leberzirrhose (siehe Abschnitt 4.3), und eine Anwendung bei Patienten mit anderen signifikanten Leber- und Gallenerkrankungen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

HCV-/HBV-/HIV-positive Patienten

Für Patienten, die Hepatitis C (HCV)-, Hepatitis B (HBV)- und/oder humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-positiv sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung bei Patienten mit kontrollierter HIV-Infektion und einer aktiven HCV- und HBV-Infektion in der Vorgeschichte vor (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von BEQVEZ bei Patienten mit einer klinisch relevanten Nierenfunktionsstörung wurden nicht untersucht (Kreatinin > 2,0 mg/dl).

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fidanacogen elaparvovec bei Patienten ab 63 Jahren ist nicht erwiesen. Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fidanacogen elaparvovec bei Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

BEQVEZ wird als intravenöse Einzeldosis-Infusion über ca. 60 Minuten in einem geeigneten Infusionsvolumen verabreicht (siehe Abschnitt 6.6).

Nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion infundieren. Im Falle einer Infusionsreaktion während der Verabreichung muss die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion gestoppt werden, um die Verträglichkeit für den Patienten sicherzustellen. Wenn die Infusion gestoppt wird, kann sie mit einer langsameren Geschwindigkeit wieder aufgenommen werden, wenn die Infusionsreaktion abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen (d. h. Chargenbezeichnung) auf den Durchstechflaschen, den inneren und äußeren Kartons sowie mit den Begleitdokumenten übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu

verabreichenden Durchstechflaschen anhand der patientenspezifischen Informationen auf dem LIS zu bestätigen.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Infektionen, entweder akut oder unkontrolliert chronisch (siehe Abschnitt 4.4).

Fortgeschrittene Leberfibrose oder fortgeschrittene Leberzirrhose (siehe Abschnitt 4.4).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vorbestehende Immunität gegen AAVRh74var

Nach einer Exposition gegenüber einem Virus, das dem modifizierten Virus sehr ähnlich ist, können Anti-AAVRh74var-Antikörper gebildet werden. Vor der Verabreichung muss die Abwesenheit von Antikörpern gegen AAVRh74var mittels eines geeigneten validierten Assays nachgewiesen werden (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2). Es wird empfohlen, dieses Arzneimittel möglichst zeitnah (z. B. innerhalb von 8 Wochen) nach dem negativen Test auf Anti-AAVRh74var-Antikörper zu verabreichen.

Untersuchung auf hepatobiliäre Erkrankungen vor Therapiebeginn

Vor der Behandlung muss eine klinisch signifikante hepatobiliäre Erkrankung durch eine Untersuchung auf hepatobiliäre Erkrankungen ausgeschlossen werden. Diese ist durch eines der folgenden Kriterien definiert:

- Werte für Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) oder alkalische Phosphatase (ALP) $> 2 \times$ Obergrenze des Normalwerts (*upper limit of normal*, ULN), wobei mindestens 2 Messungen (höchstens innerhalb von 4 Wochen) für die Interpretation der Variabilität im Zeitverlauf erforderlich sind
- Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN (höchstens innerhalb von 4 Wochen)
- aktuelle leberbedingte Koagulopathie, Hypoalbuminämie, anhaltende Gelbsucht, Zirrhose, aktive virale Hepatitis
- portale Hypertonie, Splenomegalie oder hepatische Enzephalopathie in der Vorgeschichte
- negativer Fibrosestatus (höchstens 3 Monate vor der Infusion)

Bei hepatischen Auffälligkeiten in der Röntgenbildgebung und/oder anhaltenden Erhöhungen der Leberenzyme wird empfohlen, einen Hepatologen zu konsultieren, um die Eignung für die Verabreichung von BEQVEZ zu beurteilen.

Patienten mit aktiven Infektionen, entweder akut oder unkontrolliert chronisch

Es liegen keine klinischen Erfahrungen für die Anwendung von Fidanacogen elaparovvec bei Patienten mit akuten Infektionen (wie akute Atemwegsinfektionen oder akute Hepatitis) oder unkontrollierten chronischen Infektionen (wie aktive chronische Hepatitis B) vor. Es ist möglich, dass solche akuten oder unkontrollierten Infektionen das Ansprechen auf Fidanacogen elaparovvec beeinflussen und dessen Wirksamkeit verringern und/oder Nebenwirkungen verursachen können. Bei Patienten mit solchen Infektionen ist eine Behandlung mit Fidanacogen elaparovvec kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn Anzeichen oder Symptome einer akuten oder unkontrollierten chronischen aktiven Infektion vorliegen, muss die Behandlung mit Fidanacogen elaparovvec verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen oder unter Kontrolle ist.

Es liegen begrenzte klinische Daten für die Anwendung von Fidanacogen elaparovvec bei Patienten mit kontrollierter HIV-Infektion vor.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Infusionsreaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, sind während oder kurz nach der Infusion von Fidanacogen elaparovvec möglich. Patienten müssen während der gesamten Infusionsdauer und mindestens 3 Stunden nach Beendigung der Infusion engmaschig auf Infusionsreaktionen überwacht werden. Die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit sollte genau eingehalten werden, um die Verträglichkeit für den Patienten zu gewährleisten. Bei Verdacht auf eine Infusionsreaktion muss die Infusion verlangsamt oder umgehend gestoppt werden (siehe Abschnitt 4.2). Nach klinischem Ermessen kann eine Behandlung der Infusionsreaktionen, einschließlich eines Abbruchs und/oder der Verabreichung einer geeigneten Behandlung, entsprechend den Leitlinien für die Behandlung allergischer Reaktionen in Betracht gezogen werden.

Um das Risiko für akute Überempfindlichkeitsreaktionen zu minimieren, müssen die Patienten engmaschig auf klinische Anzeichen und Symptome von Infusionsreaktionen und akute oder verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Patienten müssen über frühzeitige Symptome und Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren und/oder umgehend die Notaufnahme aufzusuchen, wenn Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten.

Absetzen von Faktor-IX-Konzentraten

Nach der Infusion von Fidanacogen elaparovvec sollte die Prophylaxe bei den Patienten abgesetzt werden, sobald die endogenen Faktor-IX-Aktivitätsspiegel (FIX:C) als ausreichend zur Prävention von Spontanblutungen betrachtet werden.

Überwachung von Faktor-IX-Aktivität und Leberfunktion

Nach der Verabreichung von Fidanacogen elaparovvec können bei Patienten vorübergehende und asymptomatische Transaminasenerhöhungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Zwar wurde die genaue Ätiologie der Erhöhungen noch nicht geklärt, doch wird vermutet, dass immunvermittelte Erhöhungen in Leberfunktionstests (LFT) die Folge einer durch das AAV-Kapsid ausgelösten Reaktion mit nachfolgender Lyse der Leberzellen und Entzündung sind.

Nach der Verabreichung von Fidanacogen elaparovvec müssen die ALT-/AST- und Faktor-IX-Aktivitätsspiegel überwacht werden (siehe Tabelle 2). Eine Überwachung der Kreatinphosphokinase (*Creatine Phosphokinase*, CPK) wird empfohlen, um nach alternativen Ursachen für ALT-Erhöhungen zu suchen (einschließlich potenziell hepatotoxischer Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder anstrengender körperlicher Aktivität). Bei Erhöhungen der Aminotransferasen sollte eine Kortikosteroidbehandlung eingeleitet werden, um hepatische Reaktionen zu kontrollieren und eine potenzielle Reduktion der Transgenexpression zu verhindern bzw. zu minimieren (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4).

Die Überwachung der Leber- und Faktor-IX-Werte während der ersten sechs Monate nach der Verabreichung von BEQVEZ hat zum Ziel, Transaminasenerhöhungen zu erkennen, die auf eine verminderte Faktor-IX-Aktivität hindeuten oder von einer solchen begleitet sein können und möglicherweise die Notwendigkeit der Einleitung einer Kortikosteroidbehandlung anzeigen. Nach den ersten 6 Monaten nach der BEQVEZ-Verabreichung dient die Überwachung der Leber- und Faktor-IX-Werte der Beurteilung der Lebergesundheit und des Blutungsrisikos.

Tabelle 2. Empfohlene Überwachung der Leberfunktion (ALT und AST) und der Faktor-IX-Aktivität*

Zeitraum	Überwachungshäufigkeit ^a
Woche 1 bis 12	Ein- oder zweimal wöchentlich
Woche 13 bis 18	Wöchentlich
Woche 19 bis 52 (Ende Jahr 1)	In Woche 24, 32, 42 und 52
Jahr 2 bis Ende Jahr 3 ^b	Vierteljährlich
Jahr 4 bis Ende Jahr 6	Zweimal jährlich
Nach Jahr 6	Jährlich

* Es wird empfohlen, wenn möglich immer dasselbe Labor mit der Überwachung im Zeitverlauf zu beauftragen, insbesondere während des Zeitraums der Entscheidung über eine Kortikosteroidbehandlung, um die Auswirkungen von Schwankungen der gemessenen Werte zwischen unterschiedlichen Laboren zu minimieren.

^a Es wird eine wöchentliche Überwachung empfohlen sowie bei klinischer Indikation während der Ausschleichphase der Kortikosteroidbehandlung. Abhängig von der individuellen Situation des Patienten kann auch eine Anpassung der Überwachungshäufigkeit angezeigt sein.

^b Ab Woche 65

Variabilität der Tests für Faktor-IX-Aktivität

In Bezug auf die Überwachung der Faktor-IX-Aktivität deuten Ergebnisse aus einer Feldstudie auf eine Variabilität zwischen Laboren bei den in der Studie für den Einstufen-Gerinnungstest verwendeten unterschiedlichen Reagenzien hin, wobei die Variabilität bei den niedrigeren Spiegeln (0,025 I.E./ml) höher war. Diese Ergebnisse stützen frühere Daten, die nach Messung mittels verschiedener Einstufen-Gerinnungstests und chromogener Tests Unterschiede in der durch die Transgenvariante FIX-R338L induzierten Faktor-IX-Aktivität zeigten, wobei eine durchgehend höhere Faktor-IX-Aktivität in Silicat-basierten Einstufen-Gerinnungstest gemessen wurde.

Es wird empfohlen, wenn möglich, immer dasselbe Labor (chromogene oder einstufige Tests) mit der Überwachung der Faktor-IX-Aktivität im Zeitverlauf zu beauftragen, insbesondere während des Zeitraums der Entscheidung über eine Kortikosteroidbehandlung, um die Auswirkungen der Variabilität zwischen Laboren zu minimieren.

Basierend auf einer *in-vitro*-Studie beeinträchtigte das durch die Transgenvariante FIX-R338L gebildete Protein in Plasmaproben von mit Fidanacogen elaparovoc behandelten Teilnehmern nicht den Nachweis der FIX-Aktivität nach Gabe von aus Plasma gewonnenen rekombinanten FIX-Präparaten bzw. rekombinanten FIX-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit, mit denen die Plasmaproben versetzt und mittels zwei Einstufen-Gerinnungstests (Actin FSL und SynthASil) sowie mittels chromogenem Rox FIX-Assay gemessen wurden. Glycol-PEGylierte, rekombinante FIX-Präparate wurden in der Studie nicht untersucht. Es wird empfohlen, keinen Silicat-basierten aPTT-Assay (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) für die Messung des FIX:C bei Anwendung (rekombinanter) FIX-Präparate zu verwenden. Überwachungsempfehlungen zur Anwendung (rekombinanter) FIX-Präparate sind der entsprechenden Produktinformation zu entnehmen.

Einleitung und Anwendung von Kortikosteroiden

Bei Erhöhungen der Aminotransferasen oder einer Verringerung der Faktor-IX-Aktivität sollte eine Kortikosteroidbehandlung eingeleitet werden, um die Transgenexpression durch transduzierte Leberzellen aufrecht zu erhalten (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4). Im Hinblick auf den Nutzen der Einleitung einer neuen Kortikosteroidtherapie nach den ersten 6 Monaten der Verabreichung von BEQVEZ liegen begrenzte Daten vor.

In Tabelle 3 ist das empfohlene Ausschleichschema für orale Kortikosteroide (d. h. Prednison/Prednisolon) aufgeführt, die als erste Behandlungsoption zur Unterdrückung auffälliger Leberwerte in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, zu den Risiken und erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen die Fachinformation des jeweiligen Kortikosteroids zu konsultieren. Nach Ausschluss einer alternativen Ätiologie wird eine Kortikosteroidbehandlung bei einer vektorinduzierten Hepatitis dringend empfohlen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

Erhöhung der Transaminasen (ALT und AST)

- Transaminasenwert $2 \times \text{ULN}$ oder einmaliger Anstieg auf das $\geq 1,5$ -fache seit der letzten Messung vor der Infusion (siehe Abschnitt 4.2)
- Aufeinanderfolgende Erhöhungen

Abnahme der Faktor-IX-Aktivität

- Eine einmalige signifikante Verringerung, die ein Blutungsrisiko auslösen könnte und nicht im Zusammenhang mit einer kürzlichen Infusion eines exogenen Faktor-IX-Präparats bzw. eines Faktor-IX-Inhibitors steht
- Aufeinanderfolgende Abnahmen, wenn diese während der ersten 120 Tage nach der Infusion auftreten

Tabelle 3. Empfohlenes Behandlungsschema für orale Kortikosteroide

Schema (Schema für die Behandlung mit oralen Kortikosteroiden)	Prednisolon/Prednison (mg/Tag)
Woche 1	Ca. 60 bis 100 entsprechend dem Körpergewicht
Woche 2	60*
Woche 3	40
Woche 4	30
Woche 5	30
Erhaltungsdosis bis Normalisierung der ALT/AST auf den Ausgangswert	20
Ausschleichdosis nach Erreichen des Ausgangswerts	Verringerung um 5 mg/Tag bis zum Erreichen von 10 mg/Tag, gefolgt von Verringerung um 2,5 mg/Woche bis zum Erreichen von 5 mg/Tag

* Mit dem nachfolgenden Ausschleichen von Prednisolon/Prednison sollte erst begonnen werden, wenn die ALT- und/oder AST-Werte bei mindestens 2 aufeinander folgenden Labormessungen gesunken oder in etwa auf die Ausgangswerte (vor Verabreichung) zurückgefallen sind und eine etwaige Abnahme der Faktor-IX-Aktivität zum Stillstand gekommen ist.

Klingt die Transaminasenerhöhung oder die Abnahme der Faktor-IX-Aktivität nach der ersten Woche der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden nicht nachweislich ab, ist ein kombiniertes Behandlungsschema von Methylprednisolon i.v. und oralen Kortikosteroiden in Betracht zu ziehen. Im Bedarfsfall sollte ein Hepatologe konsultiert werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Empfohlenes Behandlungsschema für die kombinierte Anwendung intravenöser und oraler Kortikosteroide

Schema (Schema für die Behandlung mit Kortikosteroiden)	Prednisolon/Prednison oral (mg/Tag)	Methylprednisolon i.v. (mg/Tag)
Tag 1* bis 3	nicht anwendbar (n. a.)	1.000
Tag 4 bis 7	20	n. a.
Woche 2	60	n. a.
Woche 3	60	n. a.
Woche 4	40	n. a.
Woche 5	30	n. a.
Woche 6	30	n. a.
Woche 7	20	n. a.
Woche 8	10	n. a.
Woche 9	5	n. a.

*Tag 1 der Eskalation der Behandlung

Überwachung auf die Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Fidanacogen elaparovvec bei Patienten mit nachweisbaren Faktor-IX-Inhibitoren vor. BEQVEZ ist nicht für die Anwendung bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Faktor-IX-Inhibitoren indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

Die Patienten müssen nach der Verabreichung von BEQVEZ durch geeignete klinische Beobachtungen und Labortests auf die Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren überwacht werden. Bei unzureichender Blutungskontrolle bzw. einer Abnahme der Faktor-IX-Aktivitätsspiegel im Plasma muss ein Assay zum Nachweis von Faktor-IX-Inhibitoren durchgeführt werden.

Malignitätsrisiko infolge einer Vektorintegration in DNA von Körperzellen

Da ein theoretisches Risiko für eine maligne Transformation besteht, die infolge der AAV-vermittelten Integration in die Wirtszell-DNA zu Krebserkrankungen führen kann, sollte eine regelmäßige Langzeitüberwachung erwogen werden (siehe Langzeitnachbeobachtung).

Es wird empfohlen, dass sich Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für ein hepatozelluläres Karzinom (wie z. B. Leberfibrose, Hepatitis-C- oder -B-Erkrankung, nichtalkoholische Fettlebererkrankung) regelmäßigen Ultraschalluntersuchungen der Leber unterziehen und für mindestens 5 Jahre nach der Verabreichung von BEQVEZ regelmäßig jährlich auf erhöhte Alpha-Fetoprotein (AFP)-Werte untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei Auftreten einer Malignität muss der behandelnde Arzt den Zulassungsinhaber kontaktieren, um Anweisungen in Bezug auf die Entnahme von Patientenproben für die Untersuchung auf eine potenzielle Vektorintegration und die Integrationsstellenanalyse einzuholen.

Maßnahmen in Zusammenhang mit der Ausscheidung von Transgen-DNA

Männliche Patienten müssen über die Notwendigkeit von Verhütungsmaßnahmen bei sich und ihren Partnerinnen im gebärfähigen Alter informiert werden. Die Anwendung von BEQVEZ bei Frauen im gebärfähigen Alter wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

BEQVEZ kann durch Ausscheidungen und Sekrete von behandelten Patienten auf andere Personen übertragen werden (siehe Abschnitt 5.2). Eine vorübergehende Ausscheidung des Vektors von intravenös verabreichten AAV-basierten Gentherapien tritt vorwiegend im Urin und bis zu einem gewissen Grad im Speichel sowie Schleim auf.

Um das Risiko einer Übertragung auf andere Personen zu minimieren, müssen Patienten zu einer angemessenen Handhygiene angehalten werden, wenn sie in unmittelbaren Kontakt mit Sekreten und Ausscheidungen von Patienten kommen.

Diese Vorsichtsmaßnahmen müssen bis 6 Monate nach der BEQVEZ-Infusion eingehalten werden, insbesondere bei engem Kontakt mit Schwangeren oder immungeschwächten Personen.

Risiko thromboembolischer Ereignisse

Bei Patienten mit Hämophilie B mit vorbestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie z. B. kardiovaskulären oder kardiometabolischen Erkrankungen in der Vorgeschichte, Arteriosklerose, Hypertonie, Diabetes oder fortgeschrittenem Alter, kann das potenzielle Thromboserisiko nach der Behandlung erhöht sein.

Die Patienten müssen vor und nach der Verabreichung von Fidanacogen elaparvovec auf Risikofaktoren für Thrombose und auf allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren untersucht werden. Basierend auf den erreichten Faktor-IX-Aktivitätsspiegeln müssen die Patienten entsprechend ihrem individuellen Gesundheitszustand beraten werden. Bei Anzeichen oder Symptomen, die auf ein thrombotisches Ereignis hindeuten können, müssen Patienten unverzüglich einen Arzt aufsuchen.

Immungeschwächte Patienten

In klinischen Studien mit Fidanacogen elaparvovec wurden keine immungeschwächten Patienten aufgenommen. Dies galt auch für Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen vor der Fidanacogen elaparvovec-Infusion einer immunsuppressiven Behandlung unterzogen hatten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurden bei diesen Patienten nicht untersucht. Die Anwendung bei immungeschwächten Patienten liegt im Ermessen des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des allgemeinen Gesundheitszustands des Patienten und der möglicherweise erforderlichen Anwendung von Kortikosteroiden infolge der Behandlung mit Fidanacogen elaparvovec.

Anwendung von Faktor-IX-Konzentraten oder Hämostatika nach der Behandlung mit Fidanacogen elaparvovec

Nach der Verabreichung von Fidanacogen elaparvovec gilt Folgendes:

- Im Rahmen eines operativen Eingriffs und bei invasiven Eingriffen, Operationen, Traumata oder Blutungen können Faktor-IX-Konzentrate/Hämostatika in Übereinstimmung mit den aktuellen Behandlungsleitlinien für die Behandlung von Hämophilie und basierend auf den aktuellen Faktor-IX-Aktivitätsspiegeln des Patienten verwendet werden.
- Wenn die Faktor-IX-Aktivitätsspiegel des Patienten dauerhaft unter ≤ 2 I.E./dl liegen und bei dem Patienten wiederkehrende, spontane Blutungsepisoden aufgetreten sind, sollten Ärzte die Verwendung von Faktor-IX-Konzentraten in Erwägung ziehen, um solche Episoden gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien für die Behandlung von Hämophilie zu minimieren. Zielgelenke sollten gemäß den einschlägigen Behandlungsleitlinien behandelt werden.

Zur Überwachung der hämostatischen Aktivität des Patienten siehe Abschnitt 4.4 zu Laboruntersuchungen nach der Infusion von BEQVEZ.

Wiederholung der Behandlung und Auswirkungen auf andere AAV-vermittelte Therapien

Es ist noch nicht bekannt, ob oder unter welchen Bedingungen die Therapie mit Fidanacogen elaparvovec wiederholt werden kann und inwieweit endogen entwickelte, kreuzreaktive Antikörper mit den Kapsiden der AAV-Vektoren interagieren könnten, die in anderen Gentherapien zum Einsatz kommen, und gegebenenfalls deren Wirksamkeit beeinträchtigen könnten.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Mit diesem Arzneimittel behandelte Patienten dürfen kein Blut, Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden. Diese Informationen sind in der Patientenkarte enthalten, die dem Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden muss.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich in ein Register aufgenommen, in der behandelte Hämophiliepatienten nach der Infusion 15 Jahre lang nachbeobachtet werden, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Gentherapie besser zu verstehen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

BEQVEZ wird mit natriumhaltigen Lösungen verdünnt (siehe Abschnitt 6.6). Dies muss im Hinblick auf die Gesamt-Natriummenge aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Hepatotoxische Arzneimittel oder Substanzen

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Fidanacogen elaparvovec bei Patienten, die hepatotoxische Arzneimittel erhalten oder hepatotoxische Substanzen anwenden, sind begrenzt. Bei der Anwendung potenziell hepatotoxischer Arzneistoffe, pflanzlicher Präparate und/oder dem Konsum von Alkohol bei mit Fidanacogen elaparvovec behandelten Patienten ist Vorsicht geboten, da diese Substanzen die Wirksamkeit von Fidanacogen elaparvovec mindern und das Risiko schwerwiegender hepatischer Reaktionen nach der Verabreichung von Fidanacogen elaparvovec erhöhen können.

Vor der Verabreichung von Fidanacogen elaparvovec muss die bestehende Begleitmedikation des Patienten auf möglicherweise erforderliche Änderungen überprüft werden, um möglichen erwarteten Wechselwirkungen vorzubeugen.

Die Begleitmedikation von Patienten muss nach der Verabreichung von Fidanacogen elaparvovec, insbesondere im ersten Jahr, überwacht werden, und die Notwendigkeit einer Änderung der Begleitmedikation basierend auf dem individuellen Gesundheitszustand der Leber und des hepatischen Risikos des Patienten muss geprüft werden. Wenn ein neues Arzneimittel hinzukommt, wird eine engmaschige Überwachung der ALT-Werte und der Faktor-IX-Aktivitätsspiegel (z. B. wöchentlich bis zweiwöchentlich während des ersten Monats) empfohlen, damit potenzielle Auswirkungen auf beide Werte erkannt werden können.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, welche die Plasmakonzentrationen von Kortikosteroiden reduzieren oder erhöhen können

Arzneimittel, welche die Plasmakonzentration von Kortikosteroiden reduzieren oder erhöhen können (z. B. Arzneimittel, die Cytochrom-P450 3A4 induzieren oder inhibieren), können die Wirksamkeit des Kortikosteroid-Behandlungsschemas verringern oder die Nebenwirkungen der Kortikosteroide verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Impfungen

Vor der Infusion von Fidanacogen elaparvec sollte bestätigt werden, dass der Impfschutz des Patienten aktuell ist. Möglicherweise muss der Impfplan des Patienten angepasst werden, wenn eine begleitende immunmodulatorische Therapie durchgeführt wird. Während der immunmodulatorischen Therapie dürfen Patienten keine Lebendimpfstoffe erhalten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es wurden keine speziellen Fertilitätsstudien/embryofetalen Studien an Tieren durchgeführt, um festzustellen, ob die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft für das Neugeborene schädlich sein könnte (theoretisches Risiko der Integration des viralen Vektors in fetale Zellen durch vertikale Übertragung). Es liegen keine Daten vor, um eine spezifische Dauer der Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter zu empfehlen. Daher wird BEQVEZ bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen.

Empfängnisverhütung nach der Verabreichung an Männer

In den ersten 6 Monaten nach der Verabreichung von Fidanacogen elaparvec müssen zeugungsfähige Patienten und ihre gebärfähigen Partnerinnen mittels Barriere-Kontrazeption eine Schwangerschaft verhindern oder verschieben, und Kontakt mit Samen vermeiden. Männer, die mit Fidanacogen elaparvec behandelt werden, dürfen keinen Samen spenden, um das potenzielle Risiko einer väterlichen Keimbahnübertragung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien wurden nicht durchgeführt. Fidanacogen elaparvec wird während einer Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fidanacogen elaparvec in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. BEQVEZ darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Fidanacogen elaparvec auf die weibliche oder männliche Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Infusion von Fidanacogen elaparvec kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie

Kopfschmerzen und Schwindelgefühl, die kurz nach der Verabreichung von Fidanacogen elaparvovec beobachtet wurden, müssen Patienten angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, dass dieses Arzneimittel keine nachteiligen Auswirkungen auf sie hat (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten nach der Verabreichung berichtete Nebenwirkung war die Erhöhung der Transaminasen (43,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Fidanacogen elaparvovec wurde in 2 unverblindeten klinischen Studien bei 60 Patienten bewertet, welche die empfohlene Dosis (5×10^{11} Vektorgenome/kg) erhielten. Die mit Fidanacogen elaparvovec beobachteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 5 beschrieben.

Die Nebenwirkungen werden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit klassifiziert. Die Nebenwirkungen werden nach folgender Konvention für Häufigkeitskategorien aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen von Fidanacogen elaparvovec

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz**, Übelkeit	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht*	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Asthenie	Häufig
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	Häufig

* Umfasst die Bezeichnungen Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, Leberenzym erhöht, Leberfunktion anomal, Leberfunktionstests anomal, Transaminasen erhöht.

** Umfasst Abdominalschmerz und epigastrischer Schmerz.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Veränderung von Leberwerten

Bei 43 von 60 Patienten (71,7 %) traten ALT-Erhöhungen und bei 44 von 60 Patienten (73,3 %) AST-Erhöhungen auf. Bei 37 von 60 Patienten (61,7 %) mit ALT-Erhöhungen traten auch AST-Erhöhungen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten ALT-Erhöhung betrug 39 Tage (Bereich: 2 bis 2 186 Tage) und die mediane Zeit bis zur Normalisierung der ersten ALT-Erhöhung betrug 13 Tage (Bereich: 4 bis 1 373 Tage). Alle Episoden von ALT-Erhöhungen (52/52) bei allen Teilnehmern (36/36), die innerhalb von 120 Tagen nach der Fidanacogen elaparvovec-Infusion begannen, klangen ab. Bei 31 Teilnehmern traten 58 Episoden von ALT-Erhöhungen nach Tag 120 auf, und 83 % der Episoden waren zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs abgeklungen. Von diesen nicht abgeklungenen Fällen blieben nur 3 Patienten $> \text{ULN}$.

Einunddreißig von 60 Patienten (51,7 %) erhielten Kortikosteroide. Die mittlere Dauer bis zur Einleitung der Kortikosteroidbehandlung betrug 46 Tage. Die mittlere Dauer der Kortikosteroidbehandlung betrug 112 Tage (Bereich: 41 bis 276 Tage). Von den Patienten, die Kortikosteroide erhielten (n = 31), hatte kein Patient ALT- bzw. Bilirubin-Erhöhen von Grad 3 oder höher, wie in Tabelle 6 unten dargestellt.

Tabelle 6. Anzahl (%) Patienten mit ALT- bzw. Bilirubin-Erhöhung und Veränderung des Schweregrads der Erhöhung zwischen vor Einleitung der Kortikosteroidbehandlung und nach Absetzen der Kortikosteroidbehandlung

	n = 31* n (%)		
ALT-Erhöhung ≥ Grad 3 vor Kortikosteroidbehandlung[^]	0 (0 %)		
ALT-Erhöhung ≥ Grad 3 nach Absetzen der Kortikosteroidbehandlung^{&}	0 (0 %)		
Bilirubin-Erhöhung ≥ Grad 3 vor Kortikosteroidbehandlung[^]	0 (0 %)		
Bilirubin-Erhöhung ≥ Grad 3 nach Absetzen der Kortikosteroidbehandlung^{&}	0 (0 %)		
	Nach Absetzen der Kortikosteroidbehandlung^{&}		
Vor Kortikosteroidbehandlung	Normal	Grad 1	Grad 2
ALT-Erhöhung			
Normal	16 (51,6 %)	4 (12,9 %)	0
Grad 1	8 (25,8 %)	2 (6,5 %)	0
Grad 2	1 (3,2 %)	0	0
Bilirubin-Erhöhung			
Normal	28 (90,3 %)	3 (9,7 %)	0
Grad 1	0	0	0

* Teilnehmer, die Kortikosteroide erhielten.

[^] Letzte ALT- und Bilirubin-ALT-Leberenzymwerte vor Einleitung der Kortikosteroidbehandlung.

[&] Höchstwerte für ALT und Bilirubin-ALT-Leberenzyme nach Absetzen der Kortikosteroidbehandlung.

CTCAE-Grade für ALT-Erhöhung: Grad 1: > ULN bis 3,0 × ULN bei normalem Ausgangswert; 1,5 bis 3,0 × Ausgangswert bei analem Ausgangswert. Grad 2: > 3,0 bis 5,0 × ULN bei normalem Ausgangswert; > 3,0 bis 5,0 × Ausgangswert bei analem Ausgangswert. Grad 3: > 5,0 bis 20,0 × ULN bei normalem Ausgangswert; > 5,0 bis 20,0 × Ausgangswert bei analem Ausgangswert. Grad 4: > 20,0 × ULN bei normalem Ausgangswert; > 20,0 × Ausgangswert bei analem Ausgangswert.

CTCAE-Grade für Bilirubin-Erhöhung: Grad 1: > ULN bis 1,5 × ULN bei normalem Ausgangswert; 1,0 bis 1,5 × Ausgangswert bei analem Ausgangswert; Grad 2: > 1,5 bis 3,0 × ULN bei normalem Ausgangswert; > 1,5 bis 3,0 × Ausgangswert bei analem Ausgangswert; Grad 3: > 3,0 bis 10,0 × ULN bei normalem Ausgangswert; > 3,0 bis 10,0 × Ausgangswert bei analem Ausgangswert; Grad 4: > 10,0 × ULN bei normalem Ausgangswert; > 10,0 × Ausgangswert bei analem Ausgangswert.

Immunogenität

Bei Verabreichung von Fidanacogen elaparvovec kann sich potenziell eine Immunogenität in Form neutralisierender Antikörper gegen das Vektorkapsid, das Transgen (vom Virus abgeleiteter Faktor IX) und als zelluläre Reaktion gegen die transduzierten, Faktor IX produzierenden Zellen entwickeln.

Kein Patient entwickelte während der klinischen Studien unter der Anwendung von Fidanacogen elaparvovec Faktor-IX-Inhibitoren. Es liegen aktuell keine Daten zur Wirksamkeit von Fidanacogen elaparvovec bei der Anwendung bei Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte vor.

Nach der Verabreichung von Fidanacogen elaparvovec wurde bei allen Teilnehmern klinischer Studien, die auf neutralisierende Antikörper getestet wurden, ein anhaltender Anstieg neutralisierender Anti-AAVRh74var-Antikörper beobachtet. In der klinischen Phase-3-Studie betrug der mittlere Titer neutralisierender Anti-AAVRh74var-Antikörper 28 531,10 in Woche 52 und blieb im Allgemeinen bis zur Untersuchung in Woche 156 erhöht.

Mit Fidanacogen elaparvovec behandelte Patienten wurden mithilfe eines IFN- γ -ELISpot-Assays auf zelluläre Immunantworten gegen den gesamten Kapsid-Pool und den gesamten Faktor-IX-Pool getestet. Während des einjährigen Zeitraums nach der Infusion zeigten die Ergebnisse des ELISpot-Assays weder in den klinischen Phase-3- noch in den klinischen Phase-1/2-Studien eine Tendenz zu einer vermuteten T-Zell-Antwort (basierend auf einem positiven ELISpot) als Funktion der Zeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien in Bezug auf eine Überdosierung von Fidanacogen elaparvovec vor. Es wird eine engmaschige klinische Beobachtung und Überwachung der Laborparameter (einschließlich klinischer Chemie und Hämatologie) auf eine systemische Immunreaktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Bei einer Überdosierung muss eine symptomatische und unterstützende Behandlung eingeleitet werden, falls der behandelnde Arzt dies für notwendig erachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutgerinnungsfaktoren, ATC-Code: <noch nicht zugewiesen>

Wirkmechanismus

Fidanacogen elaparvovec ist eine Gentherapie, die entwickelt wurde, um eine funktionsfähige Kopie der hochaktiven Padua-Variante des Faktor-IX-Gens (FIX-R338L) in die transduzierten Zellen einzuschleusen, um die monogenetische Grundursache der Hämophilie B zu behandeln.

Fidanacogen elaparvovec ist ein nicht replizierender rekombinanter AAV-Vektor, der ein AAVRh74var-Kapsid verwendet, um ein stabiles humanes Faktor-IX-Transgen bereitzustellen. Das AAVRh74var-Kapsid hat die Fähigkeit, Hepatozyten zu transduzieren, die der natürliche Ort der Synthese von Faktor IX sind. Das in Fidanacogen elaparvovec vorhandene Faktor-IX-Gen ist so konzipiert, dass es überwiegend als episomale DNA in den transduzierten Zellen vorliegt. Die Expression des Transgens wird durch einen leberspezifischen Promoter ermöglicht, was zu einer gewebespezifischen, kontinuierlichen und anhaltenden Faktor-IX-Proteinexpression führt.

Die Therapie mit Fidanacogen elaparvovec induziert mittels des Vektors eine messbare Aktivität des Gerinnungsfaktors IX.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Fidanacogen elaparvovec wurde in einer unverblindeten, multizentrischen Phase-3-Studie (C0371002, n = 45) untersucht. In die Studie wurden erwachsene männliche Patienten

im Alter von 18 bis 62 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B (Faktor-IX-Aktivität $\leq 2\%$) aufgenommen, die negativ auf neutralisierende Antikörper gegen AAVRh74var getestet wurden und eine intravenöse Einzeldosis Fidanacogen elaparvovec von 5×10^{11} vg/kg Körpergewicht erhielten. Nach der Infusion werden die Patienten für insgesamt 6 Jahre pro Patient nachbeobachtet. Alle Patienten schlossen eine mindestens 6-monatige *Lead-In*-Phase zur Erfassung von Baseline-Daten zu Blutungen und Infusion ab, während der die Patienten eine Prophylaxe gemäß Standardbehandlung erhielten. Diese Daten dienten als Kontrolle für den Vergleich mit den Wirksamkeitsdaten nach der Infusion von Fidanacogen elaparvovec.

Patienten mit aktiver Hepatitis-B- oder -C-Infektion, ALT/AST/ALP $> 2 \times \text{ULN}$, Bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$, instabiler Leber- oder Gallenerkrankung und signifikanter Leberfibrose waren von der Studie ausgeschlossen. 33 von 45 Patienten (73,3 %) waren Weiße, 7 (15,6 %) Asiaten, 1 (2,2 %) Schwarze oder Afroamerikaner und 4 (8,9 %) ohne Angabe.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die annualisierte Blutungsrate (ABR) für Gesamtblutungen (behandelte und unbehandelte) von Woche 12 bis Monat 15 gegenüber der standardmäßigen prophylaktischen Faktor-IX-Ersatztherapie, wobei der Status vor und nach der Infusion mit Fidanacogen elaparvovec verglichen wurde.

Die sekundären Endpunkte umfassten ABR für behandelte Blutungen, annualisierte Infusionsrate (AIR) von exogenem Faktor IX und annualisierten FIX-Verbrauch im Zeitfenster von Woche 12 bis Monat 15 für alle Kriterien. Der vom Vektor abgeleitete Faktor-IX-Aktivitätsspiegel wird bis zu Monat 36 angegeben.

ABR und annualisierte Anwendung von exogenem Faktor IX

Die in der *Lead-In*-Phase vor der Vektorinfusion unter Routineprophylaxe ermittelte ABR_{gesamt} betrug 4,50 (95 %-KI: 1,84; 7,16). Nach Infusion von Fidanacogen elaparvovec von Woche 12 bis Monat 15 betrug die ABR_{gesamt} 1,44 (95 %-KI: 0,57; 2,31). Fidanacogen elaparvovec führte zu einer statistisch signifikanten Abnahme der ABR_{gesamt} (Differenz nach Behandlung und 95 %-KI: -3,06 [-5,34; -0,78], zweiseitiger p-Wert = 0,0084), verglichen mit einer Faktor-IX-Prophylaxe.

Sechs von 45 Patienten (13,3 %) nahmen die Faktor-IX-Prophylaxe nach der Infusion von Fidanacogen elaparvovec wieder auf (Hauptgrund war bei 5 Patienten ein niedriger Faktor-IX-Aktivitätsspiegel [FIX:C] und bei 1 Patienten die Blutungshäufigkeit), wobei die Zeit bis zur Wiederaufnahme zwischen 5,1 Monaten und 20,5 Monaten lag.

Die Wirksamkeitsergebnisse von Fidanacogen elaparvovec im Hinblick auf ABR_{gesamt}, ABR_{behandelt}, ABR_{gesamt} für bestimmte Arten (spontan, Gelenk, Zielgelenk), AIR und annualisierten FIX-Verbrauch sind in Tabelle 7 beschrieben.

Tabelle 7. Studie C0371002: annualisierte Blutungsrate, annualisierte Faktor-Infusionen und annualisierter Faktor-IX-Verbrauch

	Faktor-IX-Prophylaxe (n = 45)	BEQVEZ (n = 45)
ABR_{gesamt}*		
Modellbasierte Schätzung (95 %-KI)	4,50 (1,84; 7,16)	1,44 (0,57; 2,31)
Differenz nach Behandlung (95 %-KI)		-3,06 (-5,34; -0,78)
p-Wert für Differenz nach Behandlung		0,0084
Prozentuale Verringerung (95 %-KI)		68,0 % (44,3 %; 81,7 %)
n (%) Patienten ohne Blutungen	13 (28,9)	28 (62,2)

	Faktor-IX-Prophylaxe (n = 45)	BEQVEZ (n = 45)
ABR_{behandelt}		
Modellbasierte Schätzung (95 %-KI)	3,34 (1,70; 4,98)	0,73 (0,23; 1,23)
Differenz nach Behandlung (95 %-KI)		-2,61 (-4,27; -0,96)
p-Wert für Differenz nach Behandlung		0,0020
Prozentuale Verringerung (95 %-KI)		78,2 % (51,6 %; 90,1 %)
n (%) Patienten ohne Blutungen	16 (35,6)	33 (73,3)
ABR_{gesamt} für Spontanblutungen		
Modellbasierte Schätzung (95 %-KI)	3,23 (0,91; 5,56)	0,68 (0,19; 1,18)
p-Wert für Differenz nach Behandlung		0,0191
Prozentuale Verringerung (95 %-KI)		78,9 % (56,0 %; 89,9 %)
n (%) Patienten ohne Blutungen	18 (40,0)	35 (77,8)
ABR_{gesamt} für Gelenkblutungen		
Modellbasierte Schätzung (95 %-KI)	3,73 (1,32; 6,14)	0,85 (0,33; 1,38)
p-Wert für Differenz nach Behandlung		0,0100
Prozentuale Verringerung (95 %-KI)		77,2 % (57,4 %; 87,8 %)
n (%) Patienten ohne Blutungen	20 (44,4)	31 (68,9)
ABR_{gesamt} für Zielgelenkblutungen		
Modellbasierte Schätzung (95 %-KI)	2,54 (0,28; 4,80)	0,39 (0,02; 0,75)
p-Wert für Differenz nach Behandlung		0,0372
Prozentuale Verringerung (95 %-KI)		84,8 % (68,8 %; 92,6 %)
n (%) Patienten ohne Blutungen	37 (82,2)	39 (86,7)
AIR		
Mittelwert (SD)	58,83 (29,056)	4,54 (10,026)
Median (Q1; Q3)	52,58 (46,81; 71,22)	0,00 (0,00; 3,77)
Prozentuale Verringerung		92,3 %
n (%) Patienten ohne Infusionen	0	29 (64,4)
Annualisierter Faktor-IX-Verbrauch (I.E./kg)		
Mittelwert (SD)	3 168,56 (1 635,545)	239,39 (539,617)
Median (Q1; Q3)	2 350,07 (2 010,78; 4 353,49)	0,00 (0,00; 177,09)
Prozentuale Verringerung		92,4 %

* Blutungsereignisse, die nach Wiederaufnahme der Prophylaxe auftraten, wurden in der Analyse von Woche 12 bis Monat 15 berücksichtigt.

Analysezeitraum war von Woche 12 bis Monat 15 nach der Infusion von BEQVEZ. Kein Teilnehmer verließ die Studie vor Monat 15.

Modellbasierte ABR-Schätzungen und zweiseitiger p-Wert für die Differenz nach Behandlung im generalisierten linearen Modell (GLM) mit Messwiederholungen mit negativer Binomialverteilung und Identitätsverknüpfungsfunktion.

Prozentuale Verringerung für ABR aus GLM mit Messwiederholungen mit negativer Binomialverteilung und logarithmischer Verknüpfungsfunktion.

ABR_{gesamt} = Annualisierte Blutungsrate für alle Blutungen (mit Faktor IX behandelte und unbehandelte, prozedurale Blutungen ausgenommen).

ABR_{gesamt} = Annualisierte Blutungsrate für behandelte Blutungen (mit Faktor IX behandelte, prozedurale Blutungen ausgenommen). KI = Konfidenzintervall.

AIR = Annualisierte Infusionsrate (aus jeglichem Grund, einschließlich perioperativer Infusionen).

Faktor-IX-Aktivität

Ab Woche 12 blieben die Faktor-IX-Spiegel stabil. Die mittels Assay gemessenen Faktor-IX-Aktivitätsspiegel im Zeitverlauf sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8. Studie C0371002: Faktor-IX-Aktivität im Zeitverlauf nach Assay

				Veränderung gegenüber Baseline ^s		
Termin	n	Mittelwert (SD)	Median (min., max.)	LS-Mittelwert (SE) [^]	95 %-KI [^]	Einseitiger p-Wert [^]
Einstufenassay (SynthASil-Reagenz)*						
Woche 12	44	27,79 (15,226)	26,45 (3,2; 68,6)	26,63 (2,671)	(21,39; 31,87)	< 0,0001
Monat 6	39	27,64 (21,373)	23,20 (0,9; 99,7)	26,25 (2,679)	(21,00; 31,51)	< 0,0001
Monat 15	39	26,17 (25,100)	22,50 (0,9; 119,0)	24,70 (2,678)	(19,44; 29,95)	< 0,0001
Monat 24	39	26,47 (25,092)	22,90 (0,9; 123,4)	24,66 (2,688)	(19,38; 29,93)	< 0,0001
Monat 36	13	23,83 (19,165)	21,80 (0,9; 74,8)	25,47 (3,021)	(19,54; 31,40)	< 0,0001
Einstufenassay (Actin-FSL-Reagenz)						
Woche 12	44	13,58 (8,047)	13,58 (1,7; 35,1)	12,53 (1,806)	(8,99; 16,08)	< 0,0001
Monat 6	41	13,08 (11,170)	10,10 (0,6; 55,0)	11,93 (1,808)	(8,38; 15,47)	< 0,0001
Monat 15	39	13,96 (15,403)	10,20 (0,9; 69,8)	12,57 (1,810)	(9,02; 16,12)	< 0,0001
Monat 24	38	15,70 (16,392)	12,85 (0,9; 87,3)	13,81 (1,818)	(10,24; 17,37)	< 0,0001
Monat 36	13	14,57 (12,473)	12,50 (0,9; 47,6)	16,88 (2,049)	(12,86; 20,90)	< 0,0001
Chromogener Assay						
Woche 12	44	13,91 (9,302)	12,05 (1,4; 36,3)	12,78 (1,561)	(9,71; 15,84)	< 0,0001
Monat 6	40	14,81 (12,988)	10,30 (0,9; 57,7)	13,04 (1,569)	(9,96; 16,12)	< 0,0001
Monat 15	38	15,19 (16,647)	10,00 (0,9; 74,2)	13,60 (1,571)	(10,52; 16,69)	< 0,0001
Monat 24	39	14,61 (16,648)	9,60 (0,9; 80,3)	13,07 (1,582)	(9,96; 16,17)	< 0,0001
Monat 36	13	11,62 (10,549)	10,10 (0,9; 40,8)	10,45 (1,958)	(6,61; 14,29)	< 0,0001

Innerhalb von 7 Tagen (14 Tage bei Anwendung eines Präparats mit verlängerter Halbwertszeit) ab der exogenen Faktor-IX-Ersatztherapie entnommene Proben wurden nicht berücksichtigt.

Bei Teilnehmern, die ihre Einwilligung zurückzogen, die Studie vorzeitig abbrachen oder die FIX-Prophylaxe wieder aufnahmen, wurden die Beurteilungen bei den Terminen nach Widerruf/Abbruch/Wiederaufnahme als 1,9 % imputiert, basierend auf dem Krankheitsschweregrad bei Baseline (0,9 % bei schwerer und 1,9 % bei mittelschwerer Erkrankung).

* Silicat-basierter Einstufen-Gerinnungstest

^s Der Baseline-FIX:C wurde basierend auf dem bei Baseline berichteten Krankheitsschweregrad imputiert. War der Teilnehmer der schweren Krankheitskategorie zugeordnet (FIX:C < 1 %), wurde der Baseline-FIX:C als 0,9 % imputiert. War der Teilnehmer der mittelschweren Krankheitskategorie zugeordnet (FIX:C 1 bis ≤ 2 %), wurde der Baseline-FIX:C als 1,9 % imputiert.

[^] Kleinste-Quadrate (LS)-Mittelwert, Standardfehler (SE), 95 %-KI und einseitiger p-Wert wurden mit einem linearen gemischten Modell mit Messwiederholungen (Mixed model repeated measures, MMRM) berechnet, wobei Teilnehmer als

Zufallseffekte und Studientermine als feste Effekte berücksichtigt wurden. Studientermine mit $n \geq 10$ wurden im Modell berücksichtigt.

Die Anteile der Teilnehmer der Studie C0371002, welche die mittels Assay gemessenen, spezifischen Grenzwerte für Faktor-IX-Aktivitätsspiegel im Zeitverlauf erreichten, sind in Tabelle 9 dargestellt.

Bis Monat 15 hatte sich der Krankheitsstatus gemäß einstufigem SynthASil-Gerinnungstest bei 85 % der Patienten (33 von 39) und gemäß einstufigem Actin FSL-Gerinnungstest bzw. chromogenem Test bei jeweils 67 % bzw. 71 % auf eine mindestens leichte Form (FIX-Aktivität ≥ 5 %) verbessert. Bis Monat 24 hatte sich der Krankheitsstatus gemäß einstufigem SynthASil-Gerinnungstest bei 82 % der Patienten (32 von 39) und gemäß einstufigem Actin-FSL-Gerinnungstest bzw. chromogenem Test bei jeweils 71 % bzw. 69 % auf eine mindestens leichte Form (FIX-Aktivität ≥ 5 %) verbessert.

Tabelle 9. Teilnehmer, die in Studie C0371002 im Zeitverlauf eine Faktor-IX-Aktivitätskategorie erreichten

Termin	FIX:C-Kategorie	BEQVEZ (n = 45)		
		Einstufen-Gerinnungstest (SynthASil Reagenz)* n (%)	Einstufen-Gerinnungstest (ActinFSL Reagenz) n (%)	Chromogener Test n (%)
Woche 12	Gesamt	44	44	44
	0 - < 5 %	1 (2,3)	8 (18,2)	9 (20,5)
	5 - < 15 %	8 (18,2)	19 (43,2)	19 (43,2)
	15 - < 40 %	25 (56,8)	17 (38,6)	16 (36,4)
	40 - < 150 %	10 (22,7)	0	0
	≥ 150 %	0	0	0
Monat 6	Gesamt	39	41	40
	0 - < 5 %	4 (10,3)	9 (22,0)	8 (20,0)
	5 - < 15 %	4 (10,3)	22 (53,7)	19 (47,5)
	15 - < 40 %	25 (64,1)	8 (19,5)	10 (25,0)
	40 - < 150 %	6 (15,4)	2 (4,9)	3 (7,5)
	≥ 150 %	0	0	0
Monat 15	Gesamt	39	39	38
	0 - < 5 %	6 (15,4)	13 (33,3)	11 (28,9)
	5 - < 15 %	9 (23,1)	12 (30,8)	14 (36,8)
	15 - < 40 %	15 (38,5)	12 (30,8)	10 (26,3)
	40 - < 150 %	9 (23,1)	2 (5,1)	3 (7,9)
	≥ 150 %	0	0	0
Monat 24	Gesamt	39	38	39
	0 - < 5 %	7 (17,9)	11 (28,9)	12 (30,8)
	5 - < 15 %	7 (17,9)	12 (31,6)	14 (35,9)
	15 - < 40 %	18 (46,2)	13 (34,2)	10 (25,6)
	40 - < 150 %	7 (17,9)	2 (5,3)	3 (7,7)
	≥ 150 %	0	0	0
Monat 36	Gesamt	13	13	13
	0 - < 5 %	2 (15,4)	2 (15,4)	4 (30,8)
	5 - < 15 %	3 (23,1)	6 (46,2)	6 (46,2)
	15 - < 40 %	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
	40 - < 150 %	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (7,7)
	≥ 150 %	0	0	0

Innerhalb von 7 Tagen (14 Tage bei Anwendung eines Präparats mit verlängerter Halbwertszeit) ab der exogenen Faktor-IX-Ersatztherapie entnommene Proben wurden nicht berücksichtigt.

Bei Teilnehmern, die ihre Einwilligung zurückzogen, die Studie vorzeitig abbrachen oder die FIX-Prophylaxe wieder aufnahmen, wurden die Beurteilungen bei den Terminen nach Widerruf/Abbruch/Wiederaufnahme basierend auf dem Krankheitsschweregrad bei Baseline imputiert (0,9 % bei schwerer und 1,9 % bei mittelschwerer Erkrankung).

Tabelle 9. Teilnehmer, die in Studie C0371002 im Zeitverlauf eine Faktor-IX-Aktivitätskategorie erreichten

Termin	FIX:C-Kategorie	BEQVEZ (n = 45)		
		Einstufen-Gerinnungstest (SynthASil Reagenz)* n (%)	Einstufen-Gerinnungstest (ActinFSL Reagenz) n (%)	Chromogener Test n (%)

* Silicat-basierter Einstufen-Gerinnungstest

Langzeitwirkung

In Studie C0371002 blieb die Wirksamkeit in Jahr 2 bis Jahr 4 nach der Infusion von Fidanacogen elaparvovec stabil (Tabelle 10).

Tabelle 10. Zusammenfassung von ABRgesamt, AIR und annualisiertem Faktor-IX-Verbrauch im Zeitverlauf*

	Jahr 2 (Monat 15 bis Monat 24) (n = 44)	Jahr 3 (Monat 24 bis Monat 36) (n = 40)	Jahr 4 (Monat 36 bis Monat 48) (n = 15)	Nachbeobachtung gesamt [#] (n = 45)
ABRgesamt				
Anzahl (%) Patienten ohne Blutungen	33 (84,6)	27 (79,4)	13 (86,7)	27 (60,0)
Mittelwert (SD)	0,39 (1,110)	0,61 (1,624)	0,29 (0,776)	1,09 (2,208)
Median (min., max.)	0,00 (0,0; 5,6)	0,00 (0,0; 8,2)	0,00 (0,0; 2,6)	0,00 (0,0; 9,9)
AIR				
Anzahl (%) Patienten ohne Infusionen	33 (75,0)	29 (72,5)	12 (80,0)	25 (55,6)
Mittelwert (SD)	6,52 (18,697)	4,90 (14,871)	1,40 (4,691)	4,84 (11,085)
Median (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)
Annualisierter FIX-Verbrauch (I.E./kg)				
Mittelwert (SD)	301,34 (852,206)	219,01 (570,946)	56,28 (186,122)	230,51 (498,669)
Median (min., max.)	0,00 (0,0; 4 402,7)	0,00 (0,0; 2 752,5)	0,00 (0,0; 724,7)	0,00 (0,0; 2 304,8)
Anzahl der Teilnehmer mit Wiederaufnahme der FIX-Prophylaxe (n)	1	0	0	6 ^s

* Die Nachbeobachtungsdauer nach der Infusion von Fidanacogen elaparvovec variierte bei den Patienten, und die Blutungsrate und Infusionsrate wurden innerhalb jedes Zeitraums annualisiert.

[#] Ab Woche 12 bis 30. August 2023

^s Fünf (5) Teilnehmer nahmen zwischen Monat 5 und Monat 15 die FIX-Prophylaxe wieder auf.

Nahm ein Patient die FIX-Prophylaxe wieder auf, wurde der Zeitraum nach der Wiederaufnahme der Prophylaxe aus der Berechnung des ABR-Endpunkts ausgeschlossen, in der AIR-Berechnung jedoch berücksichtigt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für BEQVEZ eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von kongenitalem Faktor-IX-Mangel (Hämophilie B) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Besondere Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Vektor-DNA-Konzentrationen von Fidanacogen elaparvovec wurden mithilfe eines quantitativen Polymerase-Kettenreaktion (qPCR)-Assays in Blut und verschiedenen Ausscheidungsmatrizen gemessen und quantifiziert. Dieser Assay ist sensitiv gegenüber und spezifisch für Fidanacogen elaparvovec-Vektor-DNA, aber auch für den Nachweis von DNA-Fragmenten geeignet.

Klinische Pharmakokinetik und Vektorfreisetzung

Die Freisetzung des Vektors nach der Infusion von Fidanacogen elaparvovec wurde zu mehreren Zeitpunkten bei 60 Patienten in klinischen Studien (C0371005/C0371003 und C0371002) untersucht. Vektor-DNA wurde in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*, PBMC), Speichel, Urin, Sperma und Serum/Plasma ausgeschieden. Die höchsten Konzentrationen von Vektor-DNA traten im Allgemeinen innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Infusion auf. Im Vergleich zu den anderen flüssigen Phasen der Matrix (Speichel, Urin, Sperma) wurden die höchsten Vektor-DNA-Konzentrationen im Serum/Plasma nachgewiesen. In Plasma (Messung nur in Studie C0371002) wurden mittlere Vektor-DNA-Maximalkonzentrationen von $2,008 \times 10^9$ vg/ml gemessen. Die mittlere Vektor-DNA-Maximalkonzentration in allen Ausscheidungsmatrizen betrug $6,261 \times 10^6$ vg/ml.

Eine vollständige Clearance von Vektor-DNA war definiert als 3 aufeinanderfolgende Proben mit Negativnachweis (d. h. unterhalb der Nachweisgrenze, *below quantification limit* [BQL]). Die vollständige Clearance von Vektor-DNA in Serum, Plasma, Speichel und Sperma wurde innerhalb eines mittleren Zeitraums von 1 bis 4 Monaten nach der Infusion erreicht. Die langsamste Clearance mit einem mittleren Zeitraum von 12 Monaten bis zur vollständigen Clearance wurde in PBMC gemessen. Die Vektor-DNA-Maximalkonzentration im Urin war im Vergleich zum Plasma sehr gering und fiel innerhalb eines mittleren Zeitraums von 4 Wochen nach der Infusion bis zur vollständigen Clearance ab. In allen Studien lag die maximale Dauer bis zur vollständigen Vektor-DNA-Clearance in Speichel, Urin bzw. Sperma bei jeweils 105 Tagen, 87 Tagen bzw. 154 Tagen.

Zur weiteren Untersuchung des ausgeschiedenen Materials wurden in Studie C0371002 Speichel-, Sperma- und Urinproben einer Teilgruppe von 17 Patienten mithilfe einer Nuklease-Aufreinigung (MNase) vor DNA-Extraktion getestet. Bei der Nuklease-Aufreinigung wird frei schwebende Vektor-DNA verdaut, um sie von der Quantifizierung auszuschließen und sicherzustellen, dass nach der Verdauung nur eingekapselte Virus-DNA quantifiziert wird. Nach der Nuklease-Behandlung und nachfolgender DNA-Extraktion wurde die Menge an Fidanacogen elaparvovec mittels qPCR bestimmt. Die mittleren Konzentrationen im Speichel waren in den Teilgruppen mit MNase-Aufreinigung und ohne MNase-Aufreinigung bis Woche 2 ähnlich, während alle Teilnehmer bis Woche 9 Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze (BQL) hatten. Die mittleren Konzentrationen im Sperma waren in der Teilgruppe mit MNase-Aufreinigung bis Woche 3 etwa 33 % niedriger und lagen bei allen Teilnehmern bis Woche 11 unterhalb der Nachweisgrenze. Die mittleren Konzentrationen im Urin waren in der Teilgruppe mit MNase-Aufreinigung bis 72 Stunden nach der Infusion etwa 30 % niedriger und lagen bei allen Teilnehmern bis Woche 2 unterhalb der Nachweisgrenze.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

In einer 90-tägigen Studie zur allgemeinen Toxizität an Cynomolgus-Affen, die intravenöse Einzeldosen von bis zu 5×10^{12} vg/kg (entsprechend dem 10-fachen der empfohlenen humantherapeutischen Dosis) erhielten, wurden keine unerwünschten Ereignisse beobachtet. In einer Studie zur Bioverteilung an Affen wurden 30 und 92 Tage nach der Behandlung 22 Gewebeproben entnommen. Die höchsten Vektor-DNA-Konzentrationen wurden in der Leber gefunden, mit Konzentrationen, die etwa 20-mal höher als die in der Milz waren, dem Organ mit der zweithöchsten Konzentration an genomischer DNA. Es wurde eine sehr geringe Bioverteilung in die Hoden festgestellt.

Genotoxizität

In einer 2-jährigen Studie zur Vektorintegration an Cynomolgus-Affen, die 5×10^{12} vg/kg (entsprechend dem 10-fachen der empfohlenen humantherapeutischen Dosis) erhielten, gab es nach bis zu 2 Jahren keine Hinweise auf eine veränderte Leberfunktion oder eine hepatozelluläre Hyperplasie und hepatozelluläre Karzinome infolge einer Integration der Vektor-DNA in die Wirtszell-DNA. Das Integrationsprofil wurde als gutartig beurteilt, da die Integration im Allgemeinen zufällig war und mit geringer Häufigkeit unterhalb der veröffentlichten geschätzten Spontanmutationsrate für die Leber auftrat, sowie aufgrund des Fehlens einer signifikanten klonalen Expansion. Präklinische Daten zur Sicherheit über 2 Jahre hinaus liegen nicht vor.

Karzinogenität

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt. Die Ergebnisse der Integrationsstellenanalyse, die an Cynomolgus-Affen und Hunden mit Hämophilie B durchgeführt wurde, deuteten auf ein gutartiges Profil hin. Es wurde keine klonale Expansion beobachtet. Bei Affen, die nach 92 Tagen oder 2 Jahren seziert wurden, wurde keine hepatozelluläre Hyperplasie nachgewiesen. Gleiches gilt für die in einer 1-jährigen Studie untersuchten Mäuse.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es wurden keine speziellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, einschließlich embryofetaler und Fertilitätsuntersuchungen, mit Fidanacogen elaparovect durchgeführt, da der Großteil der mit Fidanacogen elaparovect zu behandelnden Patientenpopulation männlich ist. Das Potenzial für eine Keimbahnübertragung wurde bei männlichen Kaninchen untersucht. Fünf Monate nach der Verabreichung war der Vektor im Sperma nicht mehr nachweisbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E339)
Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat (E339)
Natriumchlorid
Poloxamer 188
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6. aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete tiefgefrorene Durchstechflaschen

3 Jahre

Ungeöffnete aufgetaute Durchstechflaschen

Tiefgefrorene Durchstechflaschen im Innenkarton benötigen zum Auftauen bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) bis zu 1 Stunde. Die Gesamtaufbewahrungsdauer der Durchstechflaschen bei Raumtemperatur zwischen der Entnahme aus der tiefgekühlten Lagerung und dem Beginn der Dosisvorbereitung darf 3 Stunden nicht überschreiten.

Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht erneut eingefroren werden und kann im Innenkarton im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden.

Verdünnte Infusionslösung

Nach der Verdünnung in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung mit 0,25 % humanem Serumalbumin (HSA) wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung für 24 Stunden bei 2 °C bis 30 °C nachgewiesen. Die Verabreichung der Fidanacogen elaparovec-Dosis an den Patienten muss innerhalb von 24 Stunden nach der Vorbereitung der Dosis abgeschlossen sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei -90 °C bis -60 °C lagern und bei -100 °C bis -60 °C transportieren. Aus der tiefgekühlten Lagerung (-90 °C bis -60 °C) entnommene Originalverpackungen können für die Überführung zwischen den Ultra-Tiefkühlagerungsorten bis zu 5 Minuten bei Raumtemperatur (bis 30 °C) aufbewahrt werden.

Aufrecht stehend in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

BEQVEZ ist in einer 2-ml-Durchstechflasche aus Cycloolefin-Copolymer-Kunststoff mit einem Elastomerstopfen und einem Schnappverschluss aus Kunststoff erhältlich. Jede Durchstechflasche enthält ausreichend Volumen, um ein extrahierbares Volumen von 1 ml zu gewährleisten.

Die Gesamtzahl an Durchstechflaschen in jeder Fertigpackung entspricht dem Dosierungsbedarf des jeweiligen Patienten, abhängig vom Körpergewicht und der tatsächlichen Konzentration, und ist auf der Packung und auf dem LIS angegeben. Die Fertigpackung enthält Durchstechflaschen in einem Innenkarton, der sich in einem Umkarton (patientenspezifische Packung) befindet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

BEQVEZ muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruchsicheren und austrittsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen (GVO).

BEQVEZ muss aseptisch unter sterilen Bedingungen gehandhabt werden.

Bei der Handhabung und Verabreichung von BEQVEZ muss persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Handschuhe, Schutzbrille, Laborkittel und Ärmelschoner) getragen werden.

Auftauen

- In der Originalverpackung aufbewahren, um eine Exposition mit direktem Sonnenlicht und ultraviolettem Licht zu vermeiden.
- BEQVEZ aufrecht stehend in der Originalverpackung aufbewahren.
- Nehmen Sie den Innenkarton aus dem Umkarton.
- Lassen Sie die BEQVEZ-Durchstechflaschen im Innenkarton aufrecht stehend 1 Stunde lang bei Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) auftauen.
- Die Durchstechflaschen können vorsichtig geschwenkt, dürfen aber nicht geschüttelt oder umgedreht werden.
- Die Gesamtaufbewahrungsdauer der Durchstechflaschen bei Raumtemperatur zwischen der Entnahme aus der tiefgekühlten Lagerung und dem Beginn der Dosisvorbereitung darf 3 Stunden nicht überschreiten.
- Überprüfen Sie die Durchstechflaschen vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Stellen Sie sicher, dass keine Eiskristalle in der Lösung sichtbar sind. Sie dürfen die Durchstechflaschen nicht verwenden, wenn Partikel sichtbar sind. Die aufgetaute Lösung in der Durchstechflasche muss eine klare bis leicht schillernde, farblose bis leicht braune Lösung sein.
- Die Durchstechflaschen dürfen nicht erneut eingefroren werden.

Vorbereitung vor der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss für die intravenöse Infusion in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung mit 0,25 % humanem Serumalbumin (HSA) verdünnt werden.

Vorbereitung der Verdünnungslösung (Natriumchlorid 9 mg/ml [0,9 %] Injektionslösung mit 0,25 % HSA)

- Das für die Vorbereitung dieses Arzneimittels verwendete HSA muss kommerziell erhältlich sein. Es wird entweder HSA 20 % w/v oder 25 % w/v empfohlen.
- Berechnen Sie das benötigte HSA-Volumen, um eine Endkonzentration von 0,25 % w/v HSA im finalen Infusionsvolumen von 200 ml zu erhalten.
- Berechnen Sie das Arzneimittelvolumen, das für die patientenspezifische Behandlung erforderlich ist.
 - Informationen zur Konzentration der Vektorgenome pro Durchstechflasche und zu den Berechnungsschritten des Arzneimittels sind dem beigegeführten LIS zu entnehmen.
 - Hinweis: Die im LIS angegebene Vektorgenomkonzentration ist die tatsächliche Konzentration in jeder Durchstechflasche, die für Berechnungen im Rahmen der Dosisvorbereitung verwendet werden muss.

- Berechnen Sie das für ein finales Infusionsvolumen von 200 ml benötigte Volumen der Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, wenn es zu Arzneimittel und HSA hinzugefügt wird.
- Geben Sie das berechnete HSA-Volumen zusammen mit dem berechneten Volumen an Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung in einen geeigneten Infusionsbehälter für die intravenöse Anwendung.
- Verdünnungslösung vorsichtig mischen. Nicht schütteln. Inkubieren Sie die Verdünnungslösung im Infusionsbehälter bei Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) mindestens 10 Minuten lang, bevor Sie BEQVEZ hinzufügen.

Vorbereitung der Infusionslösung

- Prüfen Sie das aufgetaute Produkt vor der Verabreichung visuell auf Partikel. Sie dürfen die Durchstechflaschen nicht verwenden, wenn Partikel sichtbar sind.
- Jede Durchstechflasche ist nur zum Einmalgebrauch vorgesehen.
- Extrahieren Sie das berechnete BEQVEZ-Volumen unter Verwendung aseptischer Techniken und steriler Materialien aus den Durchstechflaschen.
- Geben Sie das extrahierte Volumen von BEQVEZ zur Verdünnungslösung (0,9 % Natriumchlorid mit 0,25 % HSA) hinzu, um ein Gesamtinfusionsvolumen von 200 ml zu erhalten.
- Infusionslösung vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
- Die Infusionslösung muss vor der Verabreichung an den Patienten auf Raumtemperatur gebracht werden.

Verabreichung der Infusionslösung

- Zur intravenösen Anwendung.
- Nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion infundieren.
- Für die Verabreichung kann ein intravenöser Inline-Filter mit einer Porengröße von 0,2 µm verwendet werden.
- Die Infusionslösung sollte dem Patienten über ca. 60 Minuten verabreicht werden.
- Im Falle einer Infusionsreaktion während der Verabreichung muss die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion gestoppt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Eine versehentliche Exposition gegenüber BEQVEZ muss vermieden werden. Bei einem Kontakt mit der Haut muss der betroffene Bereich gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien gründlich mit Wasser und Seife gereinigt werden. Bei einem Kontakt mit den Augen muss der betroffene Bereich gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser ausgespült werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und Einwegmaterialien, die mit BEQVEZ in Kontakt gekommen sein könnten (z. B. Durchstechflaschen, alle für die Injektion verwendeten Materialien, einschließlich

Nadeln und nicht verwendeter Produkte), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für pharmazeutische Abfälle zu beseitigen.

Verschüttete BEQVEZ-Lösung muss mit saugfähiger Gaze aufgewischt und die betroffenen Flächen mit einem Bleichmittel desinfiziert und anschließend mit Alkoholtüchern abgewischt werden. Sämtliches Reinigungsmaterial muss in Übereinstimmung mit den vor Ort geltenden Richtlinien für pharmazeutische Abfälle doppelt verpackt beseitigt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1838/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Juli 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von BEQVEZ in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms einigen.

Das Schulungsprogramm hat zum Ziel, Informationen über die sichere Anwendung von BEQVEZ bereitzustellen und über die wesentlichen Risiken im Zusammenhang mit BEQVEZ aufzuklären.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem BEQVEZ in den Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie BEQVEZ verschreiben, anwenden oder die Verabreichung beaufsichtigen, Zugang zu dem folgenden Schulungspaket haben bzw. dieses erhalten. Diese Dokumente werden in die jeweilige Landessprache übersetzt, um sicherzustellen, dass Ärzte und Patienten die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominderung verstehen:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationspaket für Patienten

Das Schulungsmaterial für Ärzte besteht aus:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe
- Leitfaden für Patienten
- Patientenkarte

Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe:

- Grundlage der Auswahl der Patienten, die mit BEQVEZ behandelt werden sollen, muss die Abwesenheit von vorbestehenden Antikörpern gegen AAVRh74var unter Verwendung eines validierten Assays und der Status der Lebergesundheit auf der Basis von Labor- und Bildgebungsdaten sein.
- Aufklärung über das wichtige bekannte Risiko der Lebertoxizität und die wichtigen potenziellen Risiken der Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren, thromboembolischer Ereignisse, einer Malignität in Verbindung mit einer Integration des Vektors in die DNA von Körperzellen, einer Übertragung auf Dritte (horizontale Übertragung) sowie einer Keimbahnübertragung und über fehlende Informationen zur Langzeitsicherheit sowie darüber, wie diese Risiken minimiert werden können.
- Bevor eine Behandlungsentscheidung getroffen wird, müssen Angehörige der Gesundheitsberufe bei Vorstellung von BEQVEZ als Therapieoption Risiken, Nutzen und Unwägbarkeiten von BEQVEZ mit dem Patienten besprechen, einschließlich folgender Punkte:

- Dass keine prognostischen Faktoren für fehlendes oder geringes Ansprechen bekannt sind. Patienten, die nicht ansprechen, sind dennoch Langzeitrisiken ausgesetzt.
- Dass die Langzeitwirkung der Behandlung nicht prognostiziert werden kann.
- Dass es nicht vorgesehen ist, Patienten, die nicht oder nicht mehr auf das Arzneimittel ansprechen, erneut damit zu behandeln.
- Die Patienten an die Wichtigkeit der Aufnahme in ein Register zur Nachbeobachtung auf Langzeitwirkungen zu erinnern.
- Dass die Anwendung von BEQVEZ in einigen Fällen die gleichzeitige Verabreichung von Kortikosteroiden erfordert, um Leberschäden zu behandeln, die dieses Arzneimittel hervorrufen kann. Dafür ist eine geeignete Überwachung der Patienten erforderlich, und die Gabe anderer Komedikationen, pflanzlicher Präparate und/oder der Konsum von Alkohol müssen sorgfältig abgewogen werden, um das Risiko einer Lebertoxizität und einer möglicherweise verringerten therapeutischen Wirkung von BEQVEZ zu minimieren.
- Dass der Patient nach der Behandlung mit BEQVEZ routinemäßig auf die Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren getestet werden sollte.
- Dass Angehörige der Gesundheitsberufe dem Patienten den Leitfaden für Patienten und die Patientenkarte aushändigen.

Das Informationspaket für Patienten besteht aus:

- Gebrauchsinformation für Patienten
- Leitfaden für Patienten
- Patientenkarte

Leitfaden für Patienten:

- Es ist wichtig, den Nutzen und die Risiken der BEQVEZ-Behandlung vollständig zu verstehen und zu wissen, was über die langfristigen Auswirkungen in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit bekannt bzw. noch nicht bekannt ist.
- Bevor eine Entscheidung über den Beginn der Therapie getroffen wird, muss der Arzt daher mit dem Patienten Folgendes besprechen:
 - Dass BEQVEZ in einigen Fällen eine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden erfordert, um die Leberschäden, die dieses Arzneimittel hervorrufen kann, zu überwinden, und dass der Arzt sicherstellen wird, dass die Patienten für regelmäßige Blutuntersuchungen zur Verfügung stehen, um das Ansprechen auf BEQVEZ zu überprüfen und die Gesundheit der Leber zu beurteilen. Die Patienten müssen den Angehörigen der Gesundheitsberufe über eine derzeitige Einnahme von Kortikosteroiden oder von anderen Immunsuppressiva informieren. Wenn der Patient keine Kortikosteroide einnehmen darf, kann der Arzt alternative Arzneimittel zur Behandlung von Leberproblemen empfehlen.

- Dass möglicherweise nicht alle Patienten von einer Behandlung mit BEQVEZ profitieren und dass die Gründe hierfür nicht bekannt sind. Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, werden dennoch den Langzeitrissen von BEQVEZ ausgesetzt.
- Einzelheiten dazu, wie die wichtigen potenziellen Risiken der Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren, thromboembolischer Ereignisse, einer Malignität in Verbindung mit einer Integration des Vektors in die DNA von Körperzellen, einer Übertragung auf Dritte (horizontale Übertragung) sowie einer Keimbahnübertragung durch regelmäßige Überwachung gemäß ärztlicher Empfehlung erkannt und minimiert werden können.
 - Der Patient muss bei allen Symptomen, die auf ein thromboembolisches Ereignis hindeuten, sofort einen Arzt aufsuchen.
 - Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen sechs Monate lang nach der Verabreichung von BEQVEZ eine Barriereverhütung anwenden.
 - BEQVEZ enthält eine virale Vektorkomponente, die mit einem erhöhten Risiko für bösartige Tumoren verbunden sein kann. Bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für ein hepatozelluläres Karzinom ist eine regelmäßige Leberüberwachung für mindestens 5 Jahre nach der BEQVEZ-Behandlung erforderlich.
 - Patienten dürfen kein(e) Blut, Sperma oder Organe, Gewebe und Zellen zur Transplantation spenden.
- Dass der Patient eine Patientenkarte erhält, die bei jedem medizinischen Termin dem Arzt oder Pflegepersonal gezeigt werden muss.
- Die Wichtigkeit der Teilnahme am Patientenregister zur Langzeitnachbeobachtung über einen Zeitraum von 15 Jahren.

Patientenkarte:

- Diese Karte soll Angehörige der Gesundheitsberufe darüber informieren, dass der Patient BEQVEZ zur Therapie der Hämophilie B erhalten hat.
- Der Patient muss die Patientenkarte bei jedem medizinischen Termin dem Arzt oder Pflegepersonal zeigen.
- Bei allen Symptomen, die auf ein thromboembolisches Ereignis hindeuten, muss der Patient einen Arzt aufsuchen.
- Der Patient muss regelmäßig Blutuntersuchungen und Untersuchungen nach Anweisung seines Arztes durchführen lassen.
- Die Patientenkarte muss Angehörige der Gesundheitsberufe darauf hinweisen, dass der Patient mit Kortikosteroiden behandelt werden kann, um das Risiko einer Lebertoxizität mit BEQVEZ zu minimieren.
- Patienten dürfen kein(e) Blut, Sperma, Organe, Gewebe und Zellen zur Transplantation spenden.

- Männliche Patienten müssen sicherstellen, dass sie 6 Monate lang nach der Verabreichung von BEQVEZ eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (<i>Post-authorisation efficacy study</i> , PAES): Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von BEQVEZ bei Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen die Variante AAV-Serotyp Rh74 soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Registerstudie C0371007 gemäß einem vereinbarten Studienplan durchführen und deren abschließende Ergebnisse vorlegen.	31. Dezember 2045
Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (<i>Post-authorisation efficacy study</i> , PAES): Zur weiteren Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von BEQVEZ bei Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die abschließenden Ergebnisse von Studie C0371017 vorlegen, einschließlich der Patienten, die in allen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen finanzierten klinischen Studien mit BEQVEZ behandelt wurden.	31. März 2040

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von BEQVEZ bei Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen die Variante AAV-Serotyp Rh74 soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Zwischenergebnisse (Daten aus 6 Jahren) der Zulassungsstudie C0371002 mit 45 Teilnehmern vorlegen, die eine nach der tatsächlichen Chargenkonzentration berechnete Dosis erhielten und mindestens 34-Monats-Daten von Patienten, die eine Dosis auf Basis der nominalen Konzentrationsdosis erhielten.	31. Dezember 2028
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von BEQVEZ bei Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor- IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen die Variante AAV-Serotyp Rh74 soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die abschließenden Ergebnisse (Daten aus 5 Jahren) der Langzeitnachsichtsstudie C0371003 mit 14 Teilnehmern vorlegen, die 5×10^{11} Vektorgenome pro kg (vg/kg) Körpergewicht erhielten.	31. Januar 2025

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ Vektorgenome/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Fidanacogen elaparvovec

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ Vektorgenome Fidanacogen elaparvovec in 1 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E339), Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat (E339), Natriumchlorid, Poloxamer 188 und Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Zur Berechnung der Dosis für den Patienten siehe tatsächliche Konzentration und
Chargeninformationsblatt.

Tatsächliche Konzentration vg/ml

Anzahl an Durchstechflaschen Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml
verabreichbares Volumen.

Patientenspezifische Packung mit einer ausreichenden Menge an Durchstechflaschen für die
Verabreichung an den jeweiligen Patienten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Nur zum einmaligen Gebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Bei -90 °C bis -60 °C lagern und bei -100 °C bis -60 °C transportieren.

Aufrecht stehend in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Auftauen nicht erneut einfrieren. Siehe Packungsbeilage für zusätzliche Informationen zur Aufbewahrung.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen (GVO).

In Übereinstimmung mit den vor Ort geltenden Richtlinien für pharmazeutische Abfälle entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1838/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ Vektorgenome/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Fidanacogen elaparvovec

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ Vektorgenome Fidanacogen elaparvovec in 1 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E339), Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat (E339), Natriumchlorid, Poloxamer 188 und Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Zur Berechnung der Dosis für den Patienten siehe tatsächliche Konzentration und Chargeninformationsblatt.

Tatsächliche Konzentration vg/ml

Anzahl an Durchstechflaschen Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml verabreichbares Volumen.

Patientenspezifische Packung mit einer ausreichenden Menge an Durchstechflaschen für die Anwendung am jeweiligen Patienten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

Nur zum einmaligen Gebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Bei -90 °C bis -60 °C lagern und bei -100 °C bis -60 °C transportieren.

Aufrecht stehend in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Auftauen nicht erneut einfrieren. Siehe Packungsbeilage für zusätzliche Informationen zur Aufbewahrung.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen (GVO).

In Übereinstimmung mit den vor Ort geltenden Richtlinien für pharmazeutische Abfälle entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1838/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT
--

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE (KONZENTRAT)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ Vektorgenome/ml steriles Konzentrat
Fidanacogen elaparvovec
i.v. Anwendung nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF DEM JEDER LIEFERUNG FÜR EINEN PATIENTEN BEILIEGENDEN CHARGENINFORMATIONSBLETT (<i>Lot Information Sheet, LIS</i>)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BEQVEZ 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ Vektorgenome/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Fidanacogen elaparvovec

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 0,79 - $1,21 \times 10^{13}$ Vektorgenome Fidanacogen elaparvovec in 1 ml.

Für die Berechnung der Dosis für den Patienten ist die unten angegebene tatsächliche Konzentration zu verwenden.

3. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT UND DOSIS DES ARZNEIMITTELS

BERECHNUNG DER DOSIS FÜR DEN PATIENTEN

Jede Durchstechflasche enthält 1 ml verabreichbares Volumen.

Die empfohlene BEQVEZ-Dosis besteht aus einer Einzeldosis von 5×10^{11} Vektorgenomen pro kg (vg/kg) Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion nach Verdünnung.

Patientengewicht (kg): _____ Körpergröße (m): _____ BMI (kg/m²): _____

Zur Bestimmung der Dosis für den Patienten sind die folgenden Berechnungsschritte erforderlich:

1. Berechnung des Dosisgewichts für den Patienten

Die Dosis von BEQVEZ basiert auf dem Body-Mass-Index (BMI) des Patienten in kg/m².

Anpassung des Dosisgewichts für den Patienten nach BMI

BMI des Patienten	Anpassung des Dosisgewichts für den Patienten
$\leq 30 \text{ kg/m}^2$	Dosisgewicht = tatsächliches Körpergewicht
$> 30 \text{ kg/m}^2$	Bestimmung mithilfe der folgenden Berechnung: Dosisgewicht (kg) = $30 \text{ kg/m}^2 \times [\text{Körpergröße (m)}]^2$

Hinweis:

- Die im Zwischenschritt berechnete Körpergröße (m²) darf NICHT gerundet werden.
- Das Gewicht zur Dosisbestimmung muss auf 1 Nachkommastelle gerundet werden.

2. Berechnung des Dosisvolumens für den Patienten in Millilitern (ml)

Dosisgewicht des Patienten in kg \times Dosis pro Kilogramm (5×10^{11} vg/kg) = zu verabreichende Dosis in vg

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

Zu verabreichende Dosis in vg ÷ tatsächliche Konzentration (vg/ml) = Dosisvolumen für den Patienten in ml

_____ vg ÷ _____ (vg/ml) = _____ ml

4. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

5. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Bewahren Sie dieses Dokument auf und halten Sie es bei der Vorbereitung der Anwendung von BEQVEZ zur Verfügung.

6. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

7. VERFALLDATUM UND ANDERE CHARGENSPEZIFISCHE ANGABEN

ANGABEN AUF DER GELIEFERTEN CHARGE

Folgende Charge wurde hergestellt und ist in dieser Lieferung enthalten:

Chargenbezeichnung

Anzahl an Durchstechflaschen

Tatsächliche Konzentration (Vektorgenome/ml)

Verfalldatum

8. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen (GVO).

In Übereinstimmung mit den vor Ort geltenden Richtlinien für pharmazeutische Abfälle entsorgen.

9. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

10. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

11. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1838/001

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

BEQVEZ 0,79 - 1,21 × 10¹³ Vektorgenome/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fidanacogen elaparvovec

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Ihr Arzt wird Ihnen eine Patientenkarte aushändigen. Lesen Sie diese Patientenkarte sorgfältig durch und befolgen Sie die Instruktionen darauf.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist **BEQVEZ** und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von **BEQVEZ** beachten?
3. Wie ist **BEQVEZ** anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist **BEQVEZ** aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist BEQVEZ und wofür wird es angewendet?

BEQVEZ ist ein Gentherapeutikum, das den Wirkstoff Fidanacogen elaparvovec enthält. Die Wirkungsweise eines Gentherapeutikums besteht darin, dass ein Gen in den Körper eingeschleust wird, um einen genetischen Defekt zu beheben.

BEQVEZ ist für die Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei Erwachsenen vorgesehen, die keine Hemmkörper gegen Faktor IX haben oder in der Vergangenheit hatten und die keine Antikörper gegen den Virusvektor AAV-Serotyp Rh74var haben.

Menschen mit Hämophilie B werden mit einer veränderten Form des Gens geboren, das für die Herstellung von Faktor IX benötigt wird, einem essenziellen Protein, das für die Blutgerinnung und die Stillung von Blutungen benötigt wird. Menschen mit Hämophilie B haben unzureichende Spiegel von Faktor IX und sind anfällig für innere oder äußere Blutungsepisoden.

Wie BEQVEZ wirkt

Der Wirkstoff in BEQVEZ, Fidanacogen elaparvovec, schleust eine funktionierende Version des Faktor-IX-Gens in den Körper ein, um den die Blutungsprobleme verursachenden Gendefekt zu korrigieren. Das Gen ist in einem Virus integriert, das so verändert wurde, dass es sich nicht im Körper verbreiten, aber eine Kopie des Faktor-IX-Gens in Ihre Leberzellen einschleusen kann. Dies ermöglicht der Leber, das Faktor-IX-Protein herzustellen und die Konzentration an funktionsfähigem Faktor IX im Blut zu erhöhen. Das führt dazu, dass das Blut besser gerinnt und Blutungsepisoden verhindert oder verringert werden.

2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von BEQVEZ beachten?

Sie dürfen BEQVEZ nicht erhalten,

- wenn Sie allergisch gegen Fidanacogen elaparovvec oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer aktiven Infektion leiden, die entweder eine akute (kurzfristige) Infektion oder eine chronische (langfristige) Infektion ist, die nicht durch Arzneimittel unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- wenn Sie eine fortgeschrittene Leberfibrose (Vernarbung oder Verdickung des Lebergewebes) oder eine fortgeschrittene Leberzirrhose (Vernarbung aufgrund einer langfristigen Leberschädigung) haben (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie BEQVEZ erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ihr Arzt wird mehrere Untersuchungen durchführen, bevor Sie die Behandlung mit BEQVEZ erhalten.

Antikörper-Bluttests

Ihr Arzt wird im Vorfeld einen Bluttest durchführen, um zu überprüfen, ob Sie Antikörper (Proteine) haben, die gegen den für die Herstellung dieses Arzneimittels verwendeten Virustyp gerichtet sind. Diese Antikörper können verhindern, dass das Arzneimittel richtig wirkt.

Tests zur Überprüfung der Lebergesundheit

Nach der Behandlung mit BEQVEZ wird Faktor IX in den Leberzellen produziert. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Leberprobleme haben oder früher schon einmal Leberprobleme hatten.

Dieses Arzneimittel kann einen Anstieg bestimmter Enzyme (Proteine in Ihrem Körper) verursachen, die normalerweise von einer geschädigten Leber produziert werden.

Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, wird Ihr Arzt Tests zur Überprüfung Ihrer Lebergesundheit durchführen, um zu entscheiden, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist. Dazu gehören:

- Bluttests zur Überprüfung Ihrer Spiegel von Leberenzymen und Bilirubin (einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen);
- Tests zur Untersuchung auf eine Fibrose (Gewebevernarbung und -verdickung) Ihrer Leber.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, was Sie tun können, um Ihre Lebergesundheit zu verbessern und zu erhalten, und auch darüber, wie andere Arzneimittel, die Sie eventuell einnehmen, Ihre Leber beeinträchtigen können (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von BEQVEZ zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Nach der Behandlung mit BEQVEZ

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Infusion

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen), können während oder kurz nach Verabreichung der BEQVEZ-Infusion (Tropf) auftreten. Ihr Arzt wird Sie während und für mindestens 3 Stunden nach Verabreichung der Infusion überwachen.

Symptome von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Infusion können niedrigen Blutdruck, Fieber, Herzklopfen, Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost oder Kopfschmerzen umfassen. Informieren Sie Ihren Arzt **umgehend**, wenn diese oder andere Symptome bei Ihnen während oder kurz nach der Behandlungsinfusion auftreten.

Abhängig von Ihren Symptomen kann Ihre Infusion verlangsamt oder unterbrochen werden. Wenn die Infusion unterbrochen wird, kann sie mit einer langsameren Geschwindigkeit wieder aufgenommen werden, wenn die Infusionsreaktion abgeklungen ist. Ihr Arzt kann auch erwägen, Ihnen Arzneimittel zur Behandlung der Infusionsreaktion zu verabreichen.

Regelmäßige Blutuntersuchungen

Nach der Behandlung mit BEQVEZ wird Ihr Arzt Ihren Gesundheitszustand weiter kontrollieren. Es ist wichtig, dass Sie den Zeitplan für diese Blutuntersuchungen mit Ihrem Arzt besprechen, damit diese wie erforderlich stattfinden können. Während des ersten Jahres wird Ihr Arzt in den ersten 12 Wochen ein- oder zweimal wöchentlich und in den Wochen 13 bis 18 wöchentlich sowie in Woche 24, 32, 42 und 52 wiederholt Tests zur Überwachung Ihrer Leberenzyme und Faktor-IX-Spiegel durchführen. Anschließend ab Jahr 2 bis Ende Jahr 3 werden die Tests vierteljährlich durchgeführt, ab Jahr 4 bis Ende Jahr 6 zweimal jährlich und schließlich nach Jahr 6 jährlich.

Leberenzyme

BEQVEZ löst eine Reaktion in Ihrem Immunsystem (dem natürlichen Abwehrsystem des Körpers) aus. Dies könnte zu einem erhöhten Blutspiegel bestimmter Leberenzyme, den sogenannten Transaminasen, führen. Ihr Arzt wird Ihre Leberenzymwerte regelmäßig überwachen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel wie gewünscht wirkt:

- Wenn bei Ihnen ein Anstieg der Leberenzyme auftritt, werden bei Ihnen möglicherweise häufigere Blutuntersuchungen durchgeführt, um die Spiegel Ihrer Leberenzyme zu überwachen, bis sie sich wieder normalisieren.
- Bei Bedarf kann Ihr Arzt in Absprache mit einem auf dem Gebiet der Lebererkrankungen erfahrenen Arzt zusätzliche Tests durchführen, um andere Ursachen für einen Anstieg Ihrer Leberenzyme auszuschließen.
- Zusätzliche Arzneimittel: Sie müssen möglicherweise für 2 Monate oder länger nach der Behandlung ein zusätzliches Arzneimittel (Kortikosteroid) einnehmen, um einen Anstieg der Transaminasen oder eine Verringerung der Faktor-IX-Aktivität zu behandeln, die in den Laboruntersuchungen festgestellt wurden. Ihr Arzt kann die Dosis dieses Arzneimittels in Abhängigkeit von den Ergebnissen Ihrer Bluttests und Ihrem Ansprechen anpassen.

Faktor-IX-Spiegel

Ihr Arzt wird Ihre Faktor-IX-Spiegel regelmäßig kontrollieren, um festzustellen, ob die Behandlung mit BEQVEZ erfolgreich war. Wenn bei Ihnen ein Anstieg der Leberenzyme auftritt oder Sie ein anderes Arzneimittel einnehmen müssen (z. B. Kortikosteroide), werden häufiger Blutuntersuchungen durchgeführt, um Ihren Faktor-IX-Spiegel zu kontrollieren, bis sich Ihre Leberenzymwerte wieder normalisieren oder Sie das zusätzliche Arzneimittel absetzen.

Neutralisierende Antikörper gegen Faktor-IX-Proteine (Faktor-IX-Inhibitoren)

Es besteht das Risiko, dass Ihr Körper nach der Gabe von BEQVEZ neutralisierende Antikörper gegen Faktor IX entwickelt, die dazu führen können, dass der Faktor IX nicht richtig wirkt. Ihr Arzt kann Ihr Blut auf diese Antikörper untersuchen, wenn die Blutungsepisoden nicht kontrolliert werden können.

Risiko einer bösartigen Erkrankung, die möglicherweise mit BEQVEZ im Zusammenhang steht

Bei der Behandlung mit BEQVEZ wird neue DNA in Ihre Leberzellen eingeschleust. Obwohl es in den klinischen Studien zu BEQVEZ bisher keine Belege dafür gibt, kann sich diese DNA theoretisch in die DNA der Leberzellen oder in die DNA anderer Körperzellen einnisten. Dies könnte zu einem Krebsrisiko beitragen, z. B. Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom). Sie sollten dies daher mit Ihrem Arzt besprechen.

Nach der Behandlung mit BEQVEZ wird von Ihnen erwartet, dass Sie an einer Nachbeobachtungsstudie teilnehmen, um die langfristige Wirkung der Behandlung über 15 Jahre hinweg zu untersuchen, und um zu bestimmen, wie gut sie weiterhin wirkt. Außerdem werden alle

Nebenwirkungen erhoben, die mit der Behandlung in Verbindung stehen könnten. Im Falle einer Krebserkrankung kann Ihr Arzt eine Probe Ihres Krebses (Biopsie) entnehmen, um zu überprüfen, ob BEQVEZ in die zelleigene DNA eingebaut wurde.

Wenn Sie vorbestehende Risikofaktoren für ein hepatozelluläres Karzinom haben (z. B., wenn Sie an Leberfibrose, Hepatitis B, Hepatitis C oder Fettleber [nichtalkoholische Fettlebererkrankung] leiden), wird Ihr Arzt Ihre langfristige Lebergesundheit nach der Verabreichung von BEQVEZ mindestens 5 Jahre lang regelmäßig (z. B. jährlich) überwachen und die folgenden Tests durchführen:

- Jährliche Ultraschalluntersuchung der Leber und
- Jährliche Blutuntersuchung zur Überwachung auf einen Anstieg des sogenannten Alpha-Fetoproteins.

Risiko anormaler Blutgerinnsel

Faktor IX ist das Protein (Eiweiß), das für die Bildung stabiler Blutgerinnsel notwendig ist. Nach der Behandlung mit BEQVEZ sollte die Konzentration des Faktor-IX-Proteins bei Ihnen ansteigen. Bei manchen Patienten steigen die Werte für einige Zeit über den Normalbereich hinaus an.

Ungewöhnlich hohe Faktor-IX-Spiegel können dazu führen, dass Ihr Blut anormal gerinnt, was das Risiko für Blutgerinnsel erhöht, z. B. in der Lunge (Lungenthromboembolie) oder in einem Blutgefäß im Bein (venöse oder arterielle Thrombose). Das Risiko einer anormalen Blutgerinnung kann bei Ihnen bestehen, wenn Sie bereits bestehende Probleme mit Ihrem Herzen und Ihren Blutgefäßen haben (z. B. Vorgeschichte einer Herzerkrankung [kardiovaskuläre Erkrankung], dicke und steife Arterien [Arteriosklerose], Bluthochdruck [Hypertonie] oder wenn Sie Diabetiker oder über 50 Jahre alt sind).

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen einer anormalen Gerinnung bemerken, wie plötzliche Schmerzen im Brustkorb, Kurzatmigkeit, plötzliches Einsetzen von Muskelschwäche, Gefühlsverlust und/oder Gleichgewichtsstörungen, verminderte Aufmerksamkeit, Schwierigkeiten beim Sprechen oder Schwellung eines oder beider Beine.

Immungeschwächte Patienten oder Patienten mit einer HIV- oder anderen Infektion

Wenn Sie immungeschwächt sind (d. h. Ihr Immunsystem geschwächt ist und Infektionen weniger gut abwehren kann), sich einer Behandlung unterziehen oder unterziehen werden, die Ihr Immunsystem unterdrückt, oder eine HIV-Infektion oder eine andere neue oder kürzlich aufgetretene Infektion haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie BEQVEZ erhalten können. Die Anwendung von BEQVEZ ist bei Patienten mit aktiven Infektionen, die entweder akute (Kurzzeit-) Infektionen oder chronische (Langzeit-) Infektionen sind, die nicht durch Arzneimittel kontrolliert werden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 2 „Sie dürfen BEQVEZ nicht erhalten“).

Anwendung anderer Hämophilietherapien

Sprechen Sie nach der Anwendung von BEQVEZ mit Ihrem Arzt darüber, ob oder wann Sie Ihre anderen Hämophilietherapien beenden sollten, und entwickeln sie einen Behandlungsplan, der beschreibt, was im Falle einer Operation, eines Traumas, von Blutungen oder von Eingriffen, die möglicherweise das Blutungsrisiko erhöhen könnten, zu tun ist. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihre Kontrolltermine und Arztbesuche fortsetzen, um festzustellen, ob Sie andere Therapien zur Hämophiliebehandlung benötigen. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt im Falle von wiederkehrenden oder unkontrollierten Blutungen.

Anwendung einer erneuten Gentherapie in der Zukunft

Nach der Verabreichung von BEQVEZ produziert Ihr Immunsystem Antikörper gegen die Proteine auf der Hülle des Adeno-assoziierten Virus (AAV) in BEQVEZ. Es ist noch nicht bekannt, ob und unter welchen Bedingungen eine Therapie mit BEQVEZ wiederholt werden kann. Es ist nicht bekannt,

ob diese Antikörper das Virus erkennen und die Wirkung des Arzneimittels verhindern werden, wenn Ihr Körper dem Arzneimittel ein zweites Mal ausgesetzt wird. Es ist auch noch nicht bekannt, ob und unter welchen Bedingungen die nachfolgende Anwendung einer anderen AAV-Gentherapie möglich ist.

Vermeidung von Blutspenden und Spenden für Transplantationen

Der Wirkstoff in BEQVEZ kann vorübergehend über Ihr Blut, Sperma oder Körperausscheidungen abgegeben werden, ein Vorgang, der als Freisetzung bezeichnet wird (siehe auch Abschnitt 2 „Anwendung einer Empfängnisverhütung“).

Um sicherzustellen, dass Personen ohne Häophilie B nicht mit BEQVEZ-DNA in Kontakt kommen, dürfen Sie nach der Behandlung mit BEQVEZ kein(e) Blut, Sperma oder Organe, Gewebe oder Zellen für eine Transplantation spenden.

Kinder und Jugendliche

BEQVEZ darf bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, weil es in dieser Altersgruppe noch nicht untersucht wurde.

Anwendung von BEQVEZ zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel und/oder pflanzliche Präparate einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel und/oder pflanzliche Präparate eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel und/oder pflanzliche Präparate einzunehmen.

Einige Arzneimittel, pflanzliche Präparate oder Alkohol schädigen die Leber, was das Ansprechen auf dieses Arzneimittel beeinträchtigen und das Risiko für eine Schädigung der Leber erhöhen kann. Sie müssen Ihren Arzt über neue Arzneimittel informieren, die nach der Behandlung angewendet werden, da diese Arzneimittel Auswirkungen auf Ihre Leber haben können.

Nach der Behandlung mit BEQVEZ benötigen Sie möglicherweise eine Behandlung mit Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Da Kortikosteroide das Immunsystem Ihres Körpers beeinträchtigen können, sind Impfungen möglicherweise nicht richtig wirksam. Es ist wichtig, dass Sie Ihre Impfungen abschließen, bevor Sie BEQVEZ erhalten. Ihr Arzt wird möglicherweise den Zeitpunkt von Impfungen ändern und Ihnen raten, bestimmte Impfungen nicht zu erhalten, während Sie mit Kortikosteroiden behandelt werden. Eine Kortikosteroidbehandlung kann auch von anderen Arzneimitteln beeinträchtigt werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen haben.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor dem Erhalt von BEQVEZ Ihren Arzt um Rat.

- Eine Behandlung mit BEQVEZ wird bei Frauen, die schwanger werden können oder schwanger sind, nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob BEQVEZ bei diesen Patientinnen sicher angewendet werden kann, da die Auswirkungen auf die Schwangerschaft und das ungeborene Kind nicht bekannt sind.
- Die Anwendung von BEQVEZ während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel Ihr ungeborenes Kind schädigen kann, wenn es Ihnen während Ihrer Schwangerschaft verabreicht wird.
- BEQVEZ darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Anwendung einer Empfängnisverhütung

Männliche Patienten müssen sicherstellen, dass sie 6 Monate lang nach der Behandlung mit BEQVEZ eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden, und die Partner müssen während dieser Zeit den Kontakt mit Samen vermeiden. Sie dürfen nach der Behandlung auch kein Sperma spenden.

Damit soll das theoretische Risiko ausgeschlossen werden, dass das Faktor-IX-Gen aus der Behandlung des Vaters mit BEQVEZ auf ein Kind oder die Sexualpartnerin des Patienten mit unbekannten Folgen übertragen wird. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, welche Verhütungsmethoden geeignet sind.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei mit BEQVEZ behandelten Personen traten Nebenwirkungen auf, wie z. B. vorübergehende Kopfschmerzen und Schwindelgefühl, welche die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können. Wenn Sie solche Nebenwirkungen bemerken, müssen Sie Vorsicht walten lassen, bis Sie sicher sind, dass sie Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht beeinträchtigen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen haben.

BEQVEZ enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist BEQVEZ anzuwenden?

BEQVEZ wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einem Behandlungszentrum für Hämophilie von einem Arzt verabreicht, der Erfahrung in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen hat.

Der Arzt wird die für Sie geeignete Dosis entsprechend Ihrem Gewicht (5×10^{11} vg/kg) ermitteln. Die Behandlung mit BEQVEZ besteht aus einer **Infusion (Tropfinfusion) in eine Vene**. Die Infusion wird über 1 Stunde verabreicht. Ihre Infusion kann verlangsamt werden, wenn bei Ihnen Symptome einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Möglicherweise zusätzlich erforderliches Arzneimittel

Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise ein weiteres Arzneimittel (Kortikosteroid) geben, um die Immunreaktion Ihres Körpers auf das Virus zu verändern. Nehmen Sie dieses Arzneimittel nach Anweisung Ihres Arztes ein. Möglicherweise erhalten Sie vor Ihrer Infusion auch eine Behandlung mit Faktor-IX-Präparaten.

Beendigung der exogenen Faktor-IX-Behandlung

Es kann mehrere Wochen dauern, bis sich nach der BEQVEZ-Infusion eine verbesserte Blutungskontrolle zeigt.

Ihr Arzt wird den Faktor-IX-Aktivitätsspiegel in Ihrem Blut regelmäßig, d. h. ein- oder zweimal wöchentlich für die ersten 12 Wochen und danach in regelmäßigen Abständen, kontrollieren, und entscheiden, ob und wann Sie Ihre exogene Faktor-IX-Therapie erhalten, reduzieren oder absetzen müssen (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Wenn Sie Fragen zur Anwendung von BEQVEZ haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von BEQVEZ erhalten haben, als Sie sollten

Da dieses Arzneimittel im Krankenhaus verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie eine zu große Menge erhalten. Wenn Sie jedoch eine zu große Menge BEQVEZ erhalten haben, kann Ihnen Ihr Arzt die Durchführung weiterer Bluttests verordnen und Sie nach Bedarf behandeln.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Erhöhte Transaminasenspiegel (Leberenzyme) in Bluttests

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen (Abdominalschmerzen)
- Schwindelgefühl
- Krankheitsgefühl (Übelkeit)
- Fieber (*Pyrexie*)
- Schwäche (*Asthenie*)
- Erhöhte Kreatininspiegel (ein Abbauprodukt der Muskeln) in Bluttests
- Erhöhte Laktatdehydrogenasespiegel (ein Marker für eine Gewebeschädigung) in Bluttests

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist BEQVEZ aufzubewahren?

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt, welches das Arzneimittel vorbereitet und verabreicht.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „verw. bis“ bzw. auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

BEQVEZ muss aufrecht stehend und in der Originalverpackung aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Bei -90 °C bis -60 °C lagern und bei -100 °C bis -60 °C transportieren. Aus der tiefgekühlten Lagerung (-90 °C bis -60 °C) entnommene Verpackungen können für die Überführung zwischen den Ultra-Tiefkühlagerungsorten bis zu 5 Minuten bei Raumtemperatur (bis 30 °C) aufbewahrt werden.

Nach dem Auftauen nicht erneut einfrieren.

Tiefgefrorene Durchstechflaschen im Innenkarton benötigen zum Auftauen bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) bis zu 1 Stunde. Die Gesamtaufbewahrungsdauer der Durchstechflaschen bei Raumtemperatur zwischen der Entnahme aus der tiefgekühlten Lagerung und dem Beginn der Dosisvorbereitung darf 3 Stunden nicht überschreiten.

Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht erneut eingefroren werden und kann im Innenkarton im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden. Die Haltbarkeit nach Verdünnung beträgt 24 Stunden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was BEQVEZ enthält

- Der Wirkstoff ist Fidanacogen elaparovvec. Jede 1-ml-Durchstechflasche enthält eine Konzentration von etwa $0,79 - 1,21 \times 10^{13}$ Vektorgenome/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E339), Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat (E339), Natriumchlorid, Poloxamer 188 und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „BEQVEZ enthält Natrium“).

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen (GVO).

Wie BEQVEZ aussieht und Inhalt der Packung

BEQVEZ ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

BEQVEZ wird in einer 2-ml-Durchstechflasche aus Kunststoff mit einem extrahierbaren Volumen von 1 ml bereitgestellt.

Nach dem Auftauen ist BEQVEZ eine klare bis leicht schillernde, farblose bis leicht braune Lösung.

BEQVEZ wird in einem Karton mit der für einen einzelnen Patienten benötigten Anzahl an Durchstechflaschen bereitgestellt.

Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Norge

Pfizer AS

Tel.: +49 (0)30 550055 51000

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 A.E.
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
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.
Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens
jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen
Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-
Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wichtig: Bitte lesen Sie vor der Anwendung die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, SmPC).

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

BEQVEZ muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruch sicheren und austritts sicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen (GVO).

BEQVEZ muss aseptisch unter sterilen Bedingungen gehandhabt werden.

Bei der Handhabung und Verabreichung von BEQVEZ sollte persönliche Schutzausrüstung (einschließlich Handschuhe, Schutzbrille, Laborkittel und Ärmelschoner) getragen werden.

Auftauen

- In der Originalverpackung aufbewahren, um eine Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht und ultraviolettem Licht zu vermeiden.
- BEQVEZ aufrecht stehend in der Originalverpackung aufbewahren.
- Nehmen Sie den Innenkarton aus dem Umkarton.
- Lassen Sie die BEQVEZ-Durchstechflaschen im Innenkarton aufrecht stehend 1 Stunde lang bei Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) auftauen.
- Die Durchstechflaschen können vorsichtig geschwenkt, dürfen aber nicht geschüttelt oder umgedreht werden.
- Die Gesamtaufbewahrungsdauer der Durchstechflaschen bei Raumtemperatur zwischen der Entnahme aus der tiefgekühlten Lagerung und dem Beginn der Dosisvorbereitung darf 3 Stunden nicht überschreiten.
- Überprüfen Sie die Durchstechflaschen vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Sie dürfen die Durchstechflaschen nicht verwenden, wenn Partikel sichtbar sind. Die aufgetaute Lösung in der Durchstechflasche muss klar bis leicht schillernd, farblos bis leicht braun sein.
- Die Durchstechflaschen dürfen nicht erneut eingefroren werden.

Vorbereitung vor der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss für die intravenöse Infusion in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung mit 0,25 % humanem Serumalbumin (HSA) verdünnt werden.

Vorbereitung der Verdünnungslösung (Natriumchlorid 9 mg/ml [0,9 %] Injektionslösung mit 0,25 % HSA)

- Das für die Vorbereitung dieses Arzneimittels verwendete HSA muss kommerziell erhältlich sein. Es wird entweder HSA 20 % w/v oder 25 % w/v empfohlen.
- Berechnen Sie das benötigte HSA-Volumen, um eine Endkonzentration von 0,25 % w/v HSA im finalen Infusionsvolumen von 200 ml zu erhalten.

- Berechnen Sie das Arzneimittelvolumen, das für die patientenspezifische Behandlung erforderlich ist.
 - Informationen zur Konzentration der Vektorgenome pro Durchstechflasche und zu den Berechnungsschritten des Arzneimittels sind dem beigelegten Chargeninformationsblatt (*Lot Information Sheet, LIS*) zu entnehmen.
 - Hinweis: Die im LIS angegebene Vektorgenomkonzentration ist die tatsächliche Konzentration in jeder Durchstechflasche, die für Berechnungen im Rahmen der Dosisvorbereitung verwendet werden muss.
- Berechnen Sie das für ein finales Infusionsvolumen von 200 ml benötigte Volumen der Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, wenn es zu Arzneimittel und HSA hinzugefügt wird.
- Geben Sie das berechnete HSA-Volumen zusammen mit dem berechneten Volumen an Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung in einen geeigneten Infusionsbehälter für die intravenöse Anwendung.
- Verdünnungslösung vorsichtig mischen. Nicht schütteln. Inkubieren Sie die Verdünnungslösung im Infusionsbehälter bei Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) mindestens 10 Minuten lang, bevor Sie BEQVEZ hinzufügen.

Vorbereitung der Infusionslösung

- Prüfen Sie das aufgetaute Produkt vor der Verabreichung visuell auf Partikel. Sie dürfen die Durchstechflaschen nicht verwenden, wenn Partikel sichtbar sind.
- Jede Durchstechflasche ist nur zum Einmalgebrauch vorgesehen.
- Extrahieren Sie das berechnete BEQVEZ-Volumen unter Verwendung aseptischer Techniken und steriler Materialien aus den Durchstechflaschen.
- Geben Sie das extrahierte Volumen von BEQVEZ zur Verdünnungslösung (0,9 % Natriumchlorid mit 0,25 % HSA) hinzu, um ein Gesamtinfusionsvolumen von 200 ml zu erhalten.
- Infusionslösung vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
- Die Infusionslösung muss vor der Verabreichung an den Patienten auf Raumtemperatur gebracht werden.

Verabreichung der Infusionslösung

- Zur intravenösen Anwendung.
- Nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion infundieren.
- Für die Verabreichung kann ein intravenöser Inline-Filter mit einer Porengröße von 0,2 µm verwendet werden.
- Die Infusionslösung sollte dem Patienten über ca. 60 Minuten verabreicht werden.
- Im Falle einer Infusionsreaktion während der Verabreichung muss die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion gestoppt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Eine versehentliche Exposition gegenüber BEQVEZ muss vermieden werden. Bei einem Kontakt mit der Haut muss der betroffene Bereich gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien gründlich mit Wasser und Seife gereinigt werden. Bei einem Kontakt mit den Augen muss der betroffene Bereich gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser ausgespült werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und Einwegmaterialien, die mit BEQVEZ in Kontakt gekommen sein könnten (z. B. Durchstechflaschen, alle für die Injektion verwendeten Materialien, einschließlich Nadeln und nicht verwendeter Produkte), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für pharmazeutische Abfälle zu entsorgen.

Verschüttete BEQVEZ-Lösung muss mit saugfähiger Gaze aufgewischt und die betroffenen Flächen mit einem Bleichmittel desinfiziert und anschließend mit Alkoholtüchern abgewischt werden. Sämtliches Reinigungsmaterial muss in Übereinstimmung mit den vor Ort geltenden Richtlinien für pharmazeutische Abfälle doppelt verpackt entsorgt werden.