

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ROSTAVIAN 2×10^{13} векторни генома/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Валоктокоген роксапарвовек (valoctocogene roxaparvovec) е лекарствен продукт за генна терапия, който експресира SQ формата с делеция в В-домейна на човешкия коагулационен фактор VIII (hFVIII-SQ). Това е нереплициращ се рекомбинантен вектор, базиран на аденоасоцииран вирус серотип 5 (AAV5), който съдържа кДНК на гена на SQ формата с делеция в В-домейна на човешкия коагулационен фактор VIII под контрола на специфичен за черния дроб промотър.

Валоктокоген роксапарвовек се произвежда в бакуловирусна експресионна система, получена от клетки на *Spodoptera frugiperda* (клетъчна линия Sf9) чрез рекомбинантна ДНК технология.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки ml валоктокоген роксапарвовек инфузионен разтвор съдържа 2×10^{13} векторни генома.

Всеки флакон съдържа 16×10^{13} векторни генома валоктокоген роксапарвовек в 8 ml разтвор.

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 29 mg натрий на флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Прозрачен, безцветен до бледожълт разтвор с рН от 6,9 – 7,8 и осмоларитет от 364 – 445 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ROSTAVIAN е показан за лечение на тежка хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) при възрастни пациенти без анамнеза за прием на инхибитори на фактор VIII и без откриваеми антитела срещу аденоасоцииран вирус серотип 5 (AAV5).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на хемофилия и/или нарушения на кръвосъсирването. Този лекарствен продукт трябва да се прилага при условия, при които има на разположение персонал и оборудване за лечение на реакции, свързани с инфузията (вж. точки 4.4 и 4.8).

ROCTAVIAN трябва да се прилага само при пациенти, при които чрез валидиран анализ е доказана липсата на анти-AAV5 антитела.

Дозировка

Препоръчителната доза ROCTAVIAN е 6×10^{13} векторни генома на килограм (vg/kg) телесно тегло, приложени като единична интравенозна инфузия.

Изчисляване на дозата за пациента в милилитри (ml) и на броя необходими флакони

- Изчисляване на дозата за пациента в ml:

Телесно тегло в kg, умножено по 3 = доза в ml

Коефициентът на умножение 3 представлява дозата на килограм (6×10^{13} vg/kg), разделена на количеството векторни геноми на ml разтвор ROCTAVIAN (2×10^{13} vg/ml).

- Изчисляване на брой флакони за размразяване:

Обемът на дозата за пациента (ml), разделен на 8 = броя флакони, които да се размразят (закръглете до следващото цяло число за брой флакони).

Коефициентът на деление 8 представлява минималния обем ROCTAVIAN, който може да се изтегли от един флакон (8 ml).

Таблица 1: Пример за обем на дозата и брой флакони за размразяване

Тегло на пациента	Обем на дозата за пациента (ml) (телесно тегло, умножено по 3)	Брой флакони, които да бъдат размразени (обем на дозата, разделен на 8, след това закръглен)
70 kg	210 ml	27 флакона (закръглено от 26,25)

Прекъсване на приложението на концентрати на фактор VIII/хемостатични средства

При прекъсване на приложението на концентрати на фактор VIII/хемостатични средства лекарите трябва да вземат предвид следното:

- Нивата на активност на фактор VIII на пациента са достатъчни, за да се предотвратят спонтанни епизоди на кървене.
- Продължителността на ефекта на концентратите на фактор VIII/хемостатичните средства.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на валоктокоген роксапарвовек при пациенти с чернодробни увреждания не са установени. Валоктокоген роксапарвовек е противопоказан при пациенти с остри или неконтролирани хронични чернодробни инфекции или при пациенти с установена значителна чернодробна фиброза или цироза (вж. точка 4.3). Този лекарствен продукт не се препоръчва за употреба при пациенти с други чернодробни увреждания (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчват корекции на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Пациенти в старческа възраст

Не се препоръчват корекции на дозата при пациенти в старческа възраст. Налични са ограничени данни при пациенти на възраст 65 години и повече.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ROCTAVIAN при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

ROCTAVIAN трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия. Не прилагайте като интравенозна инжекция или болус.

Прилагайте този лекарствен продукт при условия, при които има на разположение персонал и оборудване за лечение на реакции, свързани с инфузията (вж. точки 4.4 и 4.8).

Приложението на ROCTAVIAN може да започне със скорост на инфузия 1 ml/min, която може да се увеличава на всеки 30 минути с 1 ml/min до максимална скорост 4 ml/min. Скоростта на инфузия може да бъде намалена или инфузията да бъде прекъсната, ако пациентът развие реакция, свързана с инфузията (вж. точка 4.4).

За подробни указания относно подготовката, работата със и изхвърлянето на медицинския продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни инфекции, остри или неконтролирани хронични, или пациенти с установена значителна чернодробна фиброза или цироза (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Пациенти с вече съществуващи антитела срещу капсида на вектор AAV5

Опитът при пациенти с вече съществуващи антитела срещу капсида на вектор AAV5 е ограничен. Проучвания 270-201 и 270-301 изключват пациенти с анти-AAV5 антитела при скрининга (вж. точка 5.1).

Образуването на анти-AAV5 антитела може да се случи след естествена експозиция. Тъй като все още не е известно дали или при какви условия валоктокоген роксапарвовек може да бъде прилаган безопасно и ефикасно при наличието на анти-AAV5 антитела, този лекарствен продукт не е показан за употреба при пациенти с откриваеми анти-AAV5 антитела. Преди приложение трябва да се докаже липсата на антитела срещу AAV5 чрез подходящо валидиран анализ (вж. точки 4.1 и 4.2).

Чернодробни реакции и потенциално влияние на чернодробни нарушения или хепатотоксични вещества

Чернодробни нарушения и хепатотоксични вещества

Има ограничен опит при пациенти с чернодробни нарушения или приемащи потенциално хепатотоксични лекарствени продукти (вж. точка 5.1). При тези обстоятелства безопасността и ефикасността на ROSTAVIAN не са установени. Ефикасността на валоктокоген роксапарвовек зависи от хепатоцелуларната експресия на hFVIII-SQ. Не е известно до каква степен редуциран брой трансдуцируеми чернодробни клетки (напр. поради цироза) или загуба на трансдуцирани чернодробни клетки с времето (напр. поради активен хепатит или експозиция на хепатотоксични вещества) може да повлияе терапевтичния ефект на валоктокоген роксапарвовек.

Валоктокоген роксапарвовек е противопоказан при пациенти с остри или неконтролирани хронични чернодробни инфекции или при пациенти с установена значителна чернодробна фиброза или цироза (вж. точка 4.3). Този лекарствен продукт не се препоръчва при пациенти с други чернодробни нарушения, отклонения в чернодробните лабораторни показатели (ALT, AST, GGT или общ билирубин над 1,25 пъти ULN въз основа на поне 2 измервания или INR 1,4 или повече) или при пациенти с анамнеза за чернодробно злокачествено заболяване (вж. „Проследяване на чернодробните функции и на фактор VIII“). Пациентите трябва да преминат скрининг за чернодробно злокачествено заболяване преди предписването на валоктокоген роксапарвовек.

Преди да използвате този лекарствен продукт при пациенти с чернодробно нарушение или получаващи потенциално хепатотоксични лекарствени продукти, лекарите трябва да обмислят потенциала за понижен терапевтичен ефект и по-сериозни чернодробни реакции, както и потенциалната нужда от промяна на съпътстващи лекарствени продукти, като при необходимост трябва да се предвиди време за период на очистване (вж. точки 4.5 и 4.8).

Ефектът на консумацията на алкохол върху степента и продължителността на терапевтичния ефект не е известен. В клиничните проучвания в някои случаи повишаването на ALT се дължи на консумацията на алкохол. Препоръчва се пациентите да се въздържат от консумация на алкохол поне една година след приложението на лекарствения продукт и след това да ограничат употребата на алкохол.

Чернодробни реакции

След приложение на валоктокоген роксапарвовек при повечето пациенти (82%) са наблюдавани чернодробни реакции, изразяващи се в повишаване на ALT (вж. точка 4.8); някои от тези реакции са били временно свързани с намалена експресия на трансгенния протеин на фактор VIII. Механизмът на тези реакции все още не е установен.

ALT и нивата на активност на фактор VIII трябва да се наблюдават след приложението на валоктокоген роксапарвовек (вж. „Проследяване на чернодробните функции и на фактор VIII“) и при необходимост в отговор на повишаването на ALT трябва да се започне лечение с кортикостероиди, за да се контролират чернодробните реакции и да се предотврати или смекчи потенциалното намаляване на експресията на трансгена.

Когато се определят показаниято и времето за приложение на валоктокоген роксапарвовек за отделен пациент, лекарите трябва да осигурят наличието на пациента за внимателно проследяване на чернодробните лабораторни показатели и активността на фактор VIII след приложението и да проверят дали рисковете, свързани със схемата на прилагане на кортикостероиди, са приемливи за отделния пациент. Опитът със схеми с използване на други имуносупресивни средства е ограничен (вж. точка 4.8).

Тестове за фактор VIII

Активността на фактор VIII, получена от ROCTAVIAN в човешката плазма, е по-висока, ако се измерва с едноетапни коагулационни тестове (OSA) в сравнение с тестове с хромогенен субстрат (CSA). В клиничните проучвания е имало висока корелация между нивата на активност на фактор VIII при OSA и CSA в целия диапазон на резултатите от всеки тест. Всеки от двата теста може да се използва за рутинно клинично проследяване на нивата на активност на фактор VIII. Факторът на конверсия между тестовете на базата на резултатите от клинични проучвания може да е приблизително: $OSA = 1,5 \times CSA$. Например ниво на активност на фактор VIII 50 IU/dl при използване на CSA се изчислява на ниво 75 IU/dl при използване на OSA. В клиничните проучвания, в централната лаборатория са използвани тестове със следните реактиви: елагова киселина за OSA (подобни резултати са получени за силициев диоксид и каолин) и говежди фактор IX за CSA (подобни резултати са получени за човешки фактор IX).

При преминаване от хемостатични продукти (напр. емицизумаб) преди терапията с валоктокоген роксапарвовек лекарите трябва да направят справка в съответната продуктова информация, за да се избегне възможността за повлияване на теста за активност на фактор VIII по време на преходния период.

Проследяване на чернодробната функция и на фактор VIII

През първата година след приложението на ROCTAVIAN целта на проследяването на чернодробната функция и на фактор VIII е да се открие повишение на ALT, което може да бъде съпроводено с понижена активност на фактор VIII и да показва необходимост от започване на лечение с кортикостероиди (вж. точки 4.2 и 4.8). След първата година от приложението проследяването на чернодробните функции и на фактор VIII е предназначено за рутинна оценка съответно на състоянието на черния дроб и риска от кървене.

Преди приложението на ROCTAVIAN трябва да се направи оценка на състоянието на черния дроб на изходно ниво (включително чернодробни функционални показатели в рамките на 3 месеца и скорошна оценка за фиброза с помощта на образни методи, като ултразвукова еластография, или лабораторни оценки в рамките на 6 месеца). Обмислете получаването на поне две измерени стойности на ALT преди приложението или използвайте средната стойност от предишни измервания на ALT, за да установите изходното ниво на ALT на пациента. Препоръчително е чернодробната функция да се оценява чрез мултидисциплинарен подход с участието на хепатолог, за да се адаптира най-добре проследяването към индивидуалното състояние на пациента.

Препоръчва се (когато е възможно) да се използва една и съща лаборатория за изследване на чернодробните показатели на изходното ниво и проследяване във времето, особено във времева рамка за вземане на решение за лечение с кортикостероиди, за да се сведе до минимум влиянието на варибилността на резултатите от различни лаборатории.

След приложение нивата на ALT и активността на и фактор VIII на пациента трябва да се проследяват съгласно таблица 2. За да се подпомогне тълкуването на резултатите за ALT, проследяването на ALT трябва да бъде придружено от проследяване на аспартат аминотрансферазата (AST) и креатин фосфокиназата (СРК), за да се изключат алтернативни причини за повишаване на ALT (включително потенциално хепатотоксични лекарствени продукти или вещества, консумация на алкохол или натоварващи упражнения). Въз основа на повишенията на ALT на пациента може да бъде показано лечение с кортикостероиди (вж. „Лечение с кортикостероиди“). Препоръчва се седмично проследяване и както е клинично показано, по време на намаляване на дозата кортикостероиди.

Трябва да се осигури наличието на пациента за често проследяване на чернодробните лабораторни показатели и активността на фактор VIII след приложение.

Таблица 2: Проследяване на чернодробната функция и на активността на фактор VIII

	Измервания	Времева рамка	Честота на проследяване ^a
Преди приложение	Чернодробни функционални показатели Скорошна оценка за фиброза	В рамките на 3 месеца преди инфузията	Измерване на изходното ниво
		В рамките на 6 месеца преди инфузията	
След приложение	ALT и активност на фактор VIII ^b	Първите 26 седмици	Всяка седмица
		Седмици 26 до 52 (Година 1)	Всеки 2 до 4 седмици
		Година 1 до края на Година 2	<ul style="list-style-type: none"> • На всеки 3 месеца при пациенти с нива на активност на фактор VIII > 5 IU/dl • Обмислете по-често проследяване при пациенти с нива на активност на фактор VIII ≤ 5 IU/dl и обмислете стабилността на нивата на фактор VIII и данните за кървене.
		След Година 2	<ul style="list-style-type: none"> • На всеки 6 месеца при пациенти с активност на фактор VIII > 5 IU/dl • Обмислете по-често проследяване при пациенти с нива на активност на фактор VIII ≤ 5 IU/dl и обмислете стабилността на нивата на фактор VIII и данните за кървене.

^a Препоръчва се седмично проследяване и както е клинично показано по време на намаляване на дозата кортикостероиди. Може да е показано и адаптиране на честотата на проследяване в зависимост от индивидуалната ситуация.

^b Проследяването на ALT трябва да бъде придружено от проследяване на AST и СРК, за да се изключат алтернативни причини за повишаване на ALT (включително потенциално хепатотоксични лекарства или вещества, консумация на алкохол или натоварващи упражнения)

Ако пациентът се върне към профилактична употреба на концентрати на фактор VIII/хемостатични средства за контрол на хемостазата, обмислете проследяване и овладяване в съответствие с указанията за тези средства. Годишният медицински преглед трябва да включва изследване на чернодробните функционални показатели.

Вариабилност на активността на фактор VIII

След приложение се наблюдава интериндивидуална вариабилност на нивото на активност на фактор VIII при пациентите, но не са идентифицирани потенциалните фактори за вариабилност. В проучване 270-301 интериндивидуалната вариабилност при пациентите не може да бъде обяснена с характеристиките на пациента на изходно ниво, демографските данни или други прогнозни фактори. Възможно е някои пациенти да имат ниски нива на активност на фактор VIII след лечението с ROCTAVIAN, но въпреки това да могат да извлекат клинична полза по отношение на намаляването на нуждата от екзогенен фактор VIII и честотата на кръвене на годишна база. Наблюдавана е тенденция за по-ниски нива на активност на фактор VIII при чернокожи пациенти в проучваната популация. Като се има предвид малкият размер на извадката, ограниченият брой центрове, включващи чернокожи пациенти спрямо общата популация, съществуването на потенциални смущаващи фактори и редица *post hoc* анализи, тази тенденция е недостатъчна, за да позволи значими заключения относно разликите в степента на отговора въз основа на раса или други фактори, влияещи върху експресията на фактор VIII след инфузия на валоктокоген роксапарвовек. Въпреки разликите в нивата на активност на фактор VIII, ABR и употребата на фактор VIII на годишна база е сходно при различните раси.

Лечение с кортикостероиди

В проучване 270-301 при повишаване на ALT е била започвана употреба на кортикостероиди за намаляване на потенциалните възпалителни реакции и свързаните с тях възможни намаления на експресията на фактор VIII. Представена е препоръчителната схема на прилагане на кортикостероиди въз основа на настоящия клиничен опит. Препоръчва се справка с продуктовата информация на кортикостероида относно рисковете и необходимите предпазни мерки.

Ако ALT на пациента се повиши над $1,5 \times$ изходното ниво (вж. определението за изходно ниво по-горе в „Проследяване на чернодробните функции и на фактор VIII“) или над ULN, се препоръчва да се оценят алтернативни причини за повишаване на ALT (включително потенциално хепатотоксични лекарствени продукти или вещества, консумация на алкохол или тежко физическо натоварване). Трябва да се обмисли повторно лабораторно изследване на ALT в рамките на 24 до 48 часа и ако е клинично показано, извършване на допълнителни кръвни изследвания за изключване на алтернативна етиология (вж. точка 4.5). При липса на алтернативна причина за повишаване на ALT схемата с кортикостероиди трябва да се започне своевременно с дневна доза от 60 mg преднизон (или еквивалентна доза друг кортикостероид) в продължение на 2 седмици. Дневната доза кортикостероид може постепенно да се намалява поетапно съгласно Таблица 3. Пациентите с изходни нива на ALT между $> ULN$ до $1,25 \times ULN$ трябва да започнат схемата с кортикостероид, описана в Таблица 3, ако ALT се повиши над $1,5 \times$ изходното ниво.

При пациенти, които не са достигнали нива на активност на фактор VIII най-малко 5 IU/dl до 5 месеца, приложението на кортикостероиди не подобрява експресията на фактор VIII. Има ограничена полза от започването или удължаването на курс с кортикостероиди над 5 месеца при тази популация, освен ако не е за овладяване на значителни повишения на ALT или при опасения за състоянието на черния дроб.

Има ограничена информация по отношение на ползата от започването на нов курс кортикостероиди след първата година от приложението на ROCTAVIAN.

Таблица 3. Препоръчителна схема на прилагане на кортикостероиди в отговор на повишение на ALT

	Схема (преднизон или еквивалентна доза друг кортикостероид)
Начална доза^a	60 mg дневно в продължение на 2 седмици
Намаляване^b	40 mg дневно в продължение на 3 седмици 30 mg дневно в продължение на 1 седмица 20 mg дневно в продължение на 1 седмица 10 mg дневно в продължение на 1 седмица

^a Ако ALT продължава да се повишава или не се е подобрил след 2 седмици, увеличете дозата кортикостероид до максимум 1,2 mg/kg след изключване на алтернативни причини за повишаване на ALT.

^b Намаляването на кортикостероидите може да започне след 2 седмици, ако нивата на ALT останат стабилни и/или по-рано, когато нивата на ALT започнат да намаляват. Намаляването на дозите може да бъде индивидуализирано въз основа на проследяване на чернодробната функция, като се вземе предвид заболяването на пациента, кортикостероидната поносимост и възможността за симптоми за отнемане.

Ако кортикостероидите са противопоказани, може да се обмисли друга имunosупресивна терапия. Препоръчително е да се проведе мултидисциплинарна консултация с участието на хепатолог, за да се адаптират алтернативата на кортикостероидите и мониторирането към индивидуалното състояние на пациента. Лекарите трябва да обмислят прекратяване на лечението с кортикостероиди и в случаите, когато кортикостероидите са неефекасни или има непоносимост. Има ограничен опит с употребата на алтернативни имunosупресори (вж. точка 4.8). Ако ALT не се подобри въпреки максималната доза кортикостероид за период от 4 седмици и е над $3 \times \text{ULN}$, може да се обмислят алтернативни имunosупресори и освен това да се обмисли допълнително проучване на алтернативните причини за повишаване на ALT.

В момента се провеждат проучвания за определяне на оптималната схема на прилагане на кортикостероиди.

Трябва да се оцени възможността на пациента да получава кортикостероиди, които могат да бъдат необходими за продължителен период от време. Трябва да се гарантира, че рисковете, свързани с описаната схема, вероятно ще бъдат приемливи за отделния пациент.

Реакции, свързани с инфузията

Реакциите към валоктокоген роксапарвовек, свързани с инфузията, могат да се манифестират по различен начин (като кожни, лигавични, дихателни, гастроинтестинални и кардиоваскуларни манифестации и пирексия) и може да изискват понижаване на скоростта на инфузия, прекъсване на инфузията, фармакологична намеса и продължително наблюдение (вж. точки 4.2 и 4.8).

Пациентите трябва да бъдат проследявани по време на и след инфузията за възможни остри реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.8). При изписване на пациента трябва да бъдат предоставени указания за търсене на медицинска помощ в случай на нова или рецидивираща реакция.

Риск от тромботични събития

Повишената активност на фактор VIII може да допринесе за индивидуалния мултифакторен риск на пациента за венозни и артериални тромботични събития. Липсва опит при пациенти с релевантна анамнеза за венозни или артериални тромботични/тромбоемболични събития или известна анамнеза за тромбофилия.

При някои пациенти има повишаване на активността на фактор VIII до нива, по-високи от ULN (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат оценявани преди и след приложението на валоктокоген роксапарвовек за рискови фактори за тромбоза и общи кардиоваскуларни рискови фактори. На база постигнатите нива на активност на фактор VIII пациентите трябва да бъдат съветвани според индивидуалното им състояние. Пациентите трябва незабавно да потърсят лекарска помощ, ако наблюдават признаци или симптоми, които може да са показателни за тромботично събитие.

Мерки за контрацепция във връзка с шединг на трансгенна ДНК в спермата

Пациентите от мъжки пол трябва да бъдат информирани за необходимостта от мерки за контрацепция за тях и за техните партньорки с детероден потенциал (вж. точка 4.6).

Даряване на кръв, органи и клетки

Липсва опит с даряване на кръв или органи, тъкани и клетки за трансплантация след генна терапия, базирана на AAV вектор. Следователно пациентите, лекувани с този лекарствен продукт, не трябва да даряват кръв или органи, тъкани или клетки за трансплантация. Тази информация се съдържа в Картата на пациента, която трябва да се даде на пациента след лечението.

Имунокомпрометирани пациенти

В клиничните проучвания преди разрешаване за употреба не са включени имунокомпрометирани пациенти, включително пациенти, подложени на имunosупресивно лечение в рамките на 30 дни преди инфузията на валоктокоген роксапарвовек. При тези пациенти не са установени безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт. Употребата при имунокомпрометирани пациенти се основава на преценката на предписващия лекар, като се взема предвид общото здравословно състояние на пациента и възможността за употреба на кортикостероиди след лечението с валоктокоген роксапарвовек.

HIV-позитивни пациенти

Само няколко инфектирани с HIV пациенти са лекувани с валоктокоген роксапарвовек като част от клиничните проучвания. Сред тях при един пациент настъпва повишаване на чернодробните ензими, което предполага взаимодействие с ефавиренц от схемата за лечение на HIV на пациента. Като се има предвид рискът от хепатотоксичност и/или ефектът върху експресията на фактор VIII, съществуващата схема на антиретровирусна терапия на пациент с HIV трябва да бъде внимателно оценена преди започване на лечението и след лечение с валоктокоген роксапарвовек. Трябва да се направи консултация с лекаря, който лекува HIV инфекцията, за да се обмисли дали може да има и дали е подходящ за пациента по-малко хепатотоксичен режим на антиретровирусна терапия, и ако е показано, пациентът да премине към новия режим на антиретровирусна терапия, когато това е възможно (вж. точка 4.5).

Пациенти с активни инфекции

Липсва опит с приложение на ROSTAVIAN при пациенти с остри инфекции (като остри респираторни инфекции или остър хепатит) или неконтролирани хронични инфекции (като

хроничен активен хепатит В). Възможно е такива инфекции да повлияят отговора към валоктокоген роксапарвовек и да понижат ефикасността му и/или да причинят нежелани реакции. Следователно този лекарствен продукт е противопоказан при пациенти с такива инфекции (вж. точка 4.3). Ако има признаци или симптоми на остри или неконтролирани хронични активни инфекции лечението трябва да се отложи, докато инфекцията отзвучи или е под контрол.

Пациенти с инхибитори на фактор VIII, мониторинг за инхибитори

Пациенти, които имат или са имали инхибитори (неутрализиращи антитела) на фактор VIII, са изключени от участие в клиничните проучвания. Не е известно дали или до каква степен такива инхибитори повлияват безопасността или ефикасността на валоктокоген роксапарвовек.

Всички пациенти остават отрицателни за инхибитори на фактор VIII във всички времеви точки след инфузията.

ROSTAVIAN не е показан за употреба при пациенти с анамнеза за инхибитори на фактор VIII.

След прилагане на валоктокоген роксапарвовек пациентите трябва да бъдат проследявани за развитие на инхибитори на фактор VIII чрез подходящи клинични наблюдения и лабораторни изследвания.

Употреба на концентрати на фактор VIII или хемостатични средства след лечение с валоктокоген роксапарвовек

След приложението на валоктокоген роксапарвовек

- концентрати на фактор VIII/хемостатични средства трябва да се използват в случай на инвазивни процедури, операции, травма или кървене, в съответствие с настоящите насоки за лечение за овладяване на хемофилия и на база нивата на настоящата активност на фактор VIII на пациента.
- Ако нивата на активност на фактор VIII на пациента са постоянно под 5 IU/dl и пациентът е имал повтарящи се епизоди на спонтанно кървене, лекарите трябва да обмислят използването на концентрати на фактор VIII/хемостатични средства, за да сведат до минимум тези епизоди, в съответствие с настоящите насоки за лечение за овладяване на хемофилия. Таргетните стави трябва да бъдат лекувани в съответствие със съответните насоки за лечение.

Повторно лечение и влияние върху други AAV-медирирани терапии

Все още не е известно дали или при какви условия терапията с валоктокоген роксапарвовек може да бъде повторена и до каква степен кръстосанореактивни антитела могат да взаимодействат с капсидите на AAV вектори, използвани при други генни терапии, и потенциално да повлияят ефикасността им.

Риск от злокачествено заболяване като резултат от интегриране на вектор

Анализът на местата на интегриране е извършен върху чернодробни проби от 5 пациенти, лекувани с ROSTAVIAN в клинични проучвания. Пробите са взети приблизително 0,5 – 4,1 години след приложението на дозата. Интегриране на вектора в човешка геномна ДНК е наблюдавано при всички проби.

ROSTAVIAN може да се включи и в ДНК на други клетки на човешкия организъм (както е наблюдавано в ДНК проби от паротидна жлеза на един пациент, лекуван с ROSTAVIAN в клинично проучване). Клиничното значение на отделните случаи на интегриране не е известно до момента, но се приема, че отделните случаи на интегриране могат потенциално да допринесат за риск от злокачествено заболяване (вж. точка 5.3).

До момента не са съобщени случаи на злокачествени заболявания, свързани с лечението с ROCTAVIAN. В случай на поява на злокачествено заболяване трябва да се свържете с притежателя на разрешението за употреба, за да получите инструкции относно вземането на проби от пациентите за анализ на местата на интегриране.

Дългосрочно проследяване

Очаква се пациентите да бъдат включени в регистър за проследяване на пациенти с хемофилия за 15 години, за да се докаже дългосрочната ефикасност и безопасност на тази генна терапия.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 29 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 1,5% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Преди приложението на валоктокоген роксапарвовек лекарствените продукти, които пациентът приема към момента, трябва да бъдат прегледани, за да се определи дали трябва да бъдат променени, за да се предотвратят очакваните взаимодействия, описани в тази точка.

Съпътстващите лекарства на пациентите трябва да се проследяват след прилагане на валоктокоген роксапарвовек, особено през първата година, и трябва да се оцени необходимостта от промяна на съпътстващите лекарствени продукти въз основа на чернодробния статус на пациента и риска. Когато се започне ново лекарство, се препоръчва внимателно проследяване на нивата на ALT и активността на и фактор VIII (напр. на всяка една до всеки 2 седмици през първия месец), за да се оценят потенциалните ефекти върху тях.

Не са провеждани проучвания за взаимодействията *in vivo*.

Хепатотоксични лекарствени продукти или вещества

Необходимо е да се обърне внимание на употребата с хепатотоксични лекарствени продукти или хепатотоксични вещества поради ограничения опит. При тези обстоятелства безопасността и ефикасността на валоктокоген роксапарвовек не са установени (вж. точка 4.4).

Преди приложението на валоктокоген роксапарвовек при пациенти, които приемат потенциално хепатотоксични лекарствени продукти или използват други хепатотоксични вещества (включително алкохол, потенциално хепатотоксични билкови продукти и хранителни добавки), и при вземане на решение доколко е уместен приемът на такива вещества след лечение с валоктокоген роксапарвовек, лекарите трябва да имат предвид, че тези средства могат да понижат ефикасността на валоктокоген роксапарвовек и да повишат риска от по-сериозни чернодробни реакции, особено през първата година след приложението на валоктокоген роксапарвовек (вж. точка 4.4).

Изотретиноин

При един пациент е открита понижена активност на фактор VIII без повишение на ALT след започване на лечение със системен изотретиноин (след инфузията с валоктокоген роксапарвовек; активността на фактор VIII е била 75 IU/dl през седмица 60 и преходно е намаляла до < 3 IU/dl през седмица 64 след започване на изотретиноин. След прекъсването на приложението на изотретиноин през седмица 72, активността на фактор VIII се е възстановила до 46 IU/dl през седмица 122. Проучване *in vitro* с човешки първични хепатоцити показва, че изотретиноин потиска експресията на фактор VIII независимо от хепатотоксичността. Изотретиноинът не се препоръчва при пациенти, които се повлияват добре от валоктокоген роксапарвовек.

Ефавиренц

Един HIV-позитивен пациент, лекуван по схема на антиретровирусна терапия, състояща се от ефавиренц, ламивудин и тенофовир, получава асимптоматични повишения степен 3 според Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) на ALT, AST и GGT ($> 5,0 \times \text{ULN}$) и повишение степен 1 на серумния билирубин ($> \text{ULN}$ и до $1,5 \times \text{ULN}$) през седмица 4, което предполага взаимодействие с ефавиренц (вж. точка 4.4). Реакцията не се повлиява от лечение с кортикостероиди, но се повлиява от спиране на ефавиренц и отзвучава, след като неговата схема на антиретровирусна терапия е променена на схема без ефавиренц. Пациентът по-късно се връща към профилактична употреба на концентрати на фактор VIII/хемостатични средства. Проучване *in vitro* с човешки първични хепатоцити показва, че ефавиренц потиска експресията на фактор VIII независимо от хепатотоксичността. Ефавиренц не се препоръчва при пациенти, които се повлияват добре от валоктокоген роксапарвовек. Трябва да се обмисли употребата на лекарства, различни от ефавиренц.

Взаимодействия с вещества, които могат да намалят или увеличат плазмените концентрации на кортикостероидите

Вещества, които могат да понижат или повишат плазмената концентрация на кортикостероидите (напр. вещества, които индуцират или инхибират цитохром P450 3A4), могат да понижат ефикасността на кортикостероидите или да увеличат нежеланите реакции (вж. точка 4.4).

Ваксинации

Преди инфузията на валоктокоген роксапарвовек се уверете, че на пациента са направени всички необходими ваксини. Може да се наложи ваксинационната схема на пациента да бъде коригирана, за да се адаптира към съпътстващата имуномодулираща терапия (вж. точка 4.4). На пациентите не трябва да се прилагат живи ваксини, докато са на имуномодулираща терапия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Не са провеждани специални проучвания за фертилитета/ембриофеталното развитие при животни, за да се обоснове дали употребата при жени с детероден потенциал и по време на бременност може да бъде вредна за новороденото дете (теоретичен риск от интегриране на вирусен вектор в клетките на фетуса чрез вертикално предаване). Освен това липсват данни, за да се препоръча конкретна продължителност на мерките за контрацепция при жени с детероден потенциал. Поради това ROCTAVIAN не се препоръчва при жени с детероден потенциал.

Контрацепция след приложение при мъже

В клинични проучвания след приложението на ROCTAVIAN временно се открива трансгенна ДНК в семенната течност (вж. точки 4.4 и 5.2).

В продължение на 6 месеца след приложението на ROCTAVIAN

- лекуваните пациенти с репродуктивен потенциал и техните партньорки с детероден потенциал трябва да предотвратяват или отлагат бременност, като използват двойнобариерна контрацепция.
- мъжете не трябва да даряват семенна течност.

Бременност

Липсва опит по отношение на употребата на този лекарствен продукт по време на бременност. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с ROCTAVIAN. Не е известно дали

този лекарствен продукт може да доведе до увреждане на фетуса при приложение на бременна жена или да повлияе репродуктивния капацитет. ROCTAVIAN не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали валоктокоген роксапарвовек се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. ROCTAVIAN не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани неклинични или клинични проучвания за оценка на ефекта на валоктокоген роксапарвовек върху фертилитета (вж. „Контрацепция при мъже след приложение“).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Инфузията на валоктокоген роксапарвовек може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциални преходни нежелани реакции, като пресинкоп, замаяност, умора и главоболие, които са възникнали скоро след прилагане на валоктокоген роксапарвовек, пациентите трябва да бъдат съветвани да внимават при шофиране и работа с машини, докато не са сигурни, че този лекарствен продукт не оказва върху тях нежелано влияние (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции на ROCTAVIAN са повишение на ALT (82%), AST (69%), LDH (57%) и СРК (44%), гадене (37%) и главоболие (35%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Описаните по-долу нежелани реакции се основават на данните от общо 141 пациенти от Проучвания 270-201 и 270-301, на които е приложена доза 6×10^{13} vg/kg до 275 седмици(вж. точка 5.1).

Нежеланите реакции са изброени по системно-органични класове според MedDRA и по честота. Честотите са категоризирани, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4: Табличен списък на нежеланите реакции на валоктокоген роксапарвовек

Системо-органичен клас според MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Грипоподобни симптоми	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нива на активност на фактор VIII над ULN ^a	Много чести
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност ^b	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
	Замаяност ^b	Чести
	Пресинкоп ^b	Нечести

Системо-органен клас според MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Сърдечни нарушения	Повишено кръвно налягане ^б	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Задух ^б	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане, коремна болка, диария	Много чести
	Диспепсия	Чести
Хепатобилиарни нарушения ^в	Повишена ALT, повишена AST, повишена GGT, повишен билирубин и повишен LDH	Много чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ^г , пруритус ^б	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Повишена СРК	Много чести
	Миалгия	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^д	Много чести
	Реакция, свързана с инфузията ^е	Чести

^а Един или повече случаи на нива на активност на фактор VIII > 170 IU/dl (ULN за използвания CSA) или > 150 IU/dl (ULN за използвания OSA). Вижте описание на избрани нежелани реакции.

^б Счита се за нежелана реакция само по време на първите 48 часа след инфузията.

^в Отразява лабораторни отклонения над ULN.

^г Обрив включва макулопапулозен обрив и уртикария.

^д Умора включва летаргия и отпадналост.

^е Реакции, свързани с инфузията, включват прояви като кожни реакции, реакции на лигавиците и на дихателните пътища (включително уртикария, сърбеж, макулопапулозен обрив, кихане, кашлица, задух, ринорея, сълзене на очите и дразнене на гърлото), стомашно-чревни реакции (включително гадене и диария), сърдечно-съдови реакции (включително повишено кръвно налягане, хипотония, тахикардия и пресинкоп) и реакции на мускулно-скелетната система (включително миалгия и болки в кръста), както и пирексия, ригидност и втрисане.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

Единадесет пациенти (8%, 11/141) получават реакции, свързани с инфузията, със симптоми, по време на или в рамките на 6 часа след края на инфузията, които включват една или повече от следните прояви: кожни, лигавични и респираторни (включително уртикария, сърбеж, макулопапулозен обрив, кихане, кашляне, задух, ринорея, сълзене на очите и дразнене на гърлото), гастроинтестинални (включително гадене и диария), сърдечносъдови (включително повишено кръвно налягане, хипотония, тахикардия и пресинкоп) и мускулоскелетни (включително миалгия и болки в кръста), както и пирексия, втрисане и треска. Медианата на времето до начало на оплакванията е 1 час (диапазон: 0,25; 5,87) от началото на инфузията и медианата на продължителност е 1 час. Четирима пациенти получават реакции по време на инфузията. Трима от тези пациенти получават реакция на свръхчувствителност степен 3 по CTSAE и се е наложило временно прекъсване на инфузията, последвано от повторно започване с по-ниска скорост. Всички пациенти, които са получили реакции, свързани с инфузията, завършват инфузиите си. Седем от 11 пациенти получават едно или повече от следните лекарства: системни антихистамини, кортикостероиди и/или антиеметици. Освен това 1 пациент е получил интравенозни течности и епинефрин. Всички случаи на реакции, свързани с инфузията, са отшумели без последици.

Отклонения в чернодробните лабораторни показатели

Таблица 5 описва отклоненията в чернодробните лабораторни показатели след прилагане на ROCTAVIAN. Повишаването на ALT се характеризира допълнително, тъй като може да бъде съпроводено с понижена активност на фактор VIII и да показва необходимост от започване на лечение с кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Таблица 5: Отклонения в чернодробните лабораторни показатели при пациенти след прилагане на 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN в проучвания 270-201 и 270-301

	Брой пациенти (%) N = 141
Повишаване на ALT > ULN	116 (82%)
степен 2 според СТСАЕ ^a	29 (21%)
степен 3 според СТСАЕ ^b	12 (9%)
Повишаване на AST > ULN^c	97 (69%)
степен 2 според СТСАЕ ^a	16 (11%)
степен 3 според СТСАЕ ^b	9 (6%)
Повишаване на GGT > ULN^c	24 (17%)
степен 2 според СТСАЕ ^a	2 (1%)
степен 3 според СТСАЕ ^b	1 (1%)
Повишаване на билирубин > ULN^{b, г}	18 (13%)
степен 2 според СТСАЕ ^д	5 (4%)
Повишаване на LDH > ULN	80 (57%)

^a Степен 2 според СТСАЕ: > 3,0 и до 5,0 × ULN

^b Степен 3 според СТСАЕ: > 5,0 × ULN

^в Стойностите след изходното ниво се основават на най-високата степен по СТСАЕ

^г При нито един пациент няма повишение степен 3 по СТСАЕ

^д Степен 2 според СТСАЕ: > 1,5 и до 3,0 × ULN

Повишаване на ALT

Четиридесет и шест процента от повишенията на ALT над ULN са настъпили през първите 26 седмици; 31% от повишенията на ALT са настъпили в рамките на седмица 27 до 52, а 23% от повишенията на ALT са настъпили след 52 седмици след приложението. Медианата на продължителност на повишението на ALT над ULN е 3 седмици. Деведесет и пет от 141 пациенти (67%) са имали два или повече епизода на повишение на ALT над ULN.

При дванадесет (9%) пациенти се наблюдава повишение на ALT степен 3 (общо 15 епизода). Диапазонът на повишение на ALT степен 3 е от 216 IU/dl до 623 IU/dl. По-голямата част от повишенията на ALT степен 3 (73%) са настъпили през първите 26 седмици, 3 (20%) са настъпили в рамките на седмица 27 до 52, а 1 (7%) е настъпило повече от 52 седмици след приложението. Всички повишения на ALT степен 3 са отшумели с кортикостероиди, включително при 2 пациенти, които са получили интравенозен метилпреднизолон.

При пациентите, които са имали повишение на ALT над ULN, медианата (диапазон) на времето до първоначалното понижаване на ALT (определено като първо понижение с поне 10 U/l или ALT ≤ ULN) след нов курс на лечение с кортикостероиди или повишаване на дозата на кортикостероидите е 8 (2, 71) дни.

Използване на имunosупресори за предотвратяване или намаляване на повишението на ALT

В проучване 270-301 106 от 134 пациенти (79%) са получили лечение с кортикостероиди (преднизон или преднизолон) в отговор на повишението на ALT, което започва средно 8 седмици след приложението на ROCTAVIAN. По-голямата част от тези пациенти (93%; 99 от 106) са започнали лечение с кортикостероиди през първите 26 седмици, 6 пациенти

(6%) са започнали лечение с кортикостероиди между 26 и 52 седмица, а 1 пациент е започнал лечение с кортикостероиди след 52 седмици. Диапазонът на времето за започване на лечение с кортикостероиди се дължи на вариабилността във времето на първото повишение на ALT сред пациентите и на разликите в определените критериите за праг на ALT за започване на лечение с кортикостероиди, които са се променили в хода на проучването. Медианата (диапазон) на общата продължителност на употребата на кортикостероиди (включително повторното лечение) е 33 (3, 120) седмици. При пациенти, при които не се постига ниво на активност на фактор VIII > 5 IU/dl (слаби респондери), също се наблюдава удължаване на схемата на кортикостероидите. Удължаването на продължителността на лечението с кортикостероиди не води до значителна полза по отношение на нивата на фактор VIII (вж. точка 4.4).

В проучване 270-301 пациентите са получавали алтернативни имunosупресори (АИС), различни от преднизон или преднизолон, поради липса на поносимост към кортикостероиди или неефикасност на кортикостероидите. При деветнадесет (14%) пациенти нивата на ALT са били над ULN преди получаването на АИС. Тези лекарства включват едно или повече от следните: такролимус, микофенолат и будезонид. При двама пациенти е приложен интравенозен метилпреднизолон за повишение на ALT степен 3.

Нива на активност на фактор VIII над ULN

В проучвания 270-201 и 270-301 е имало пациенти с един или повече случаи на нива на активност на фактор VIII над ULN (вж. таблица 6 и точка 4.4). При двама пациенти са наблюдавани преходни нива на активност на фактор VIII над границата на количествено определяне за анализите (> 463 IU/dl за CSA и > 500 IU/dl за OSA). Един пациент е получил еноксапарин за профилактика на венозна тромбоемболия въз основа на индивидуалните рискови фактори при този пациент. При шест от 39-те (15%) пациенти в проучване 270-301 и при нито един от пациентите в проучване 270-201 нивата на активност на фактор VIII са останали над ULN до заключването на данните.

Таблица 6: Нива на активност на фактор VIII над ULN^a

	Проучване 270-301 Популация ИТТ (N = 134)		Проучване 270-201 Кохорта 6×10^{13} vg/kg (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Дял пациенти n (%)	39 (29%)	16 (12%)	4 (57%)	2 (29%)
Време до първо измерване на фактор VIII > ULN (седмици) Средно (SD) Медиана (диапазон)	18,9 (24,1) 13,6 (6,1; 158,0)	18,1 (6,0) 18,1 (8,3; 29,1)	22,4 (8,5) 20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (4,9) 24,7 (21,3; 28,1)
Продължителност на измерване на фактор VIII > ULN (седмици) Средно (SD) Медиана (диапазон)	31,5 (39,8) 11,7 (0,1; 143,7)	25,8 (34,2) 13,5 (0,7; 111,9)	34,8 (33,0) 31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (0,5) 2,4 (2,0; 2,7)

^a ULN > 150 IU/dl за OSA и ULN > 170 IU/dl за CSA.

Имуногенност

В проучвания 270-201 и 270-301 се е изисквало при скрининга всички пациенти, получаващи лечение, да бъдат отрицателни за анти-AAV5 антитела и отрицателни (< 0,6 BU) за инхибитори на фактор VIII при модифициран от Nijmegen Bethesda анализ след експозиция минимум 150 дни през целия живот на заместителна терапия на фактор VIII (вж. точки 4.1 и 4.4).

След инфузия ROCTAVIAN всички пациенти остават отрицателни за инхибитори на фактор VIII при всички времеви точки, оценени след инфузията до заключването на данните.

Всички пациенти претърпяват сероконверсия до положителни за анти-AAV5 антитела в рамките на 8 седмици след приложението. Средните общи титри на анти-AAV5 антителата достигат пик до 36 седмици след приложението и остават стабилни до последната изследвана времева точка.

Пациентите, лекувани с ROCTAVIAN, са изследвани за клетъчен имуен отговор срещу капсида на AAV5 и трансгенния продукт фактор VIII чрез тест IFN- γ ELISpot. Специфични за капсида на AAV5 клетъчни имунни отговори са били открити от седмица 2 след прилагане на дозата и често са намалявали или са се връщали към отрицателни през първите 52 седмици при повечето пациенти с налични данни.

Специфични за фактор VIII отговори са открити при по-малко участници, често спорадично в една времева точка и се връщат към отрицателни при повечето пациенти. Не може да се установи връзка между клетъчния имуен отговор срещу фактор VIII и измерванията на ALT или на активността на фактор VIII.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсва опит със случайна инфузия на повече от необходимата доза. Ако се счита за необходимо, лечението при предозиране трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Получаването на по-високи дози от препоръчителната може да доведе до по-високи нива на активност на фактор VIII и може теоретично да бъде свързано с повишен риск от тромботични събития.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: <все още не е определена.>, АТС код: <все още не е определен.>

Механизъм на действие

Валоктокоген роксапарвовек представлява вектор за генна терапия, базиран на аденоасоцииран вирус серотип 5 (AAV5), който води до експресията на SQ формата с делеция в В-домейна на рекомбинантен човешки фактор VIII (hFVIII-SQ) под контрола на специфичен за черния дроб промоутър. Експресираният hFVIII-SQ замества липсващия коагулационен фактор VIII, необходим за ефективна хемостаза. След инфузия на валоктокоген роксапарвовек векторната ДНК се обработва *in vivo*, за да образува епизомални трансгени с пълна дължина, които се запазват като стабилни ДНК форми, поддържащи дългосрочното производство на hFVIII-SQ.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичният ефект на валоктокоген роксапарвовек е оценен чрез нивата на активност на циркулиращия фактор VIII (вж. раздел „Клинична ефикасност и безопасност“ по-долу).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на единичната интравенозна инфузия на 6×10^{13} vg/kg валоктокоген роксапарвовек е оценена в открито проучване Фаза 3 с едно рамо (проучване 270-301) при възрастни пациенти от мъжки пол (на възраст 18 и повече години) с тежка хемофилия А (остатъчна активност на фактор VIII ≤ 1 IU/dl). Пациентите са лекувани с профилактична заместителна терапия на фактор VIII в продължение на поне 12 месеца преди влизане в проучването, и са с експозиция на концентрати на фактор VIII.

Проучването изключва пациенти с активна хепатит В или С инфекция, предишна чернодробна биопсия, показваща сигнификантна фиброза (степен 3 или 4 по скалата на Batts-Ludwig или еквивалент), известна чернодробна цироза или анамнеза за чернодробно злокачествено заболяване. С изключение на повишения общ билирубин при 2 пациенти със синдром на Gilbert, ALT, AST, GGT, билирубинът и алкалната фосфатаза са в границите на нормата или под $1,25 \times \text{ULN}$ в проучване 270-301. Откриваеми антитела срещу AAV5 при скрининга, активни инфекции и/или анамнеза за венозни или артериални тромботични/тромбоемболични събития (извън свързаните с катетъра тромбози) или установена тромбофилия, са били критерии на изключване в проучване 270-301. Имунокомпрометирани пациенти (включително пациенти на имуносупресивни лекарствени продукти) са били изключени. Вижте точка 4.4.

В проучване 270-301 134 пациенти (популация intent to treat; ITT) на възраст от 18 до 70 години (медиана: 30 години; 1 пациент (0,7%) е бил на възраст ≥ 65 години) са получили 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN, като проследяването е вариало от 66 до 255 седмици (средно: 173 седмици). Популацията е била съставена от 72% бели (96 пациенти), 14% азиатци (19 пациенти), 11% чернокожи (15 пациенти) и 3% други или неуточнено. Сто тридесет и двама (132) пациенти са били HIV-отрицателни (модифицирана популация intent to treat; mITT). Сто и дванадесет (112) пациенти преди това са участвали в неинтервенционално проучване (NIS) с поне 6 месеца проспективно събрани изходни данни преди включването им в проучване 270-301. Сто и шест от 134 пациенти са започнали лечение с кортикостероиди само в отговор на повишаване на ALT (обикновено с начална доза от 60 mg/ден и постепенно намаляване след това); вижте точка 4.8.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната в активността на фактор VIII на седмица 104 след инфузията на ROCTAVIAN спрямо изходното ниво (приписано като 1 IU/dl), измерена чрез CSA. Вторичните крайни точки за ефикасност са промяна спрямо изходното ниво в ABR, която налага употребата на екзогенен фактор VIII и употребата на екзогенен фактор VIII на годишна база в профилактичния период след приложението на фактор VIII.

Активност на фактор VIII

Нивата на активност на фактор VIII (IU/dl) с течение на времето след инфузия на ROCTAVIAN са представени в таблица 7, установени както чрез CSA, така и чрез OSA. В клиничните проучвания, в централната лаборатория са използвани тестове със следните реактиви: елагова киселина за OSA (подобни резултати са получени за силициев диоксид и каолин) и говежди фактор IX за CSA (подобни резултати са получени за човешки фактор IX). Времевият профил на активността на фактор VIII обикновено се характеризира с трифазен отговор с бързо нарастване в рамките на приблизително първите 6 месеца, последвано от първоначален спад и след това по-плавен спад.

Таблица 7: Нива на активност на фактор VIII (IU/dl) с течение на времето при пациенти с тежка хемофилия А^a (популация ИТТ; N = 134)

Времева точка	Пациенти (n)	Ниво на активност на Фактор VIII (IU/dl) ^б	
		CSA	OSA
Месец 6 Средно (SD) Медиана (диапазон)	134	52,6 (54,8) 38,1 (0; 367,3)	80,8 (79,5) 60,5 (1,8; 483,9)
Месец 12 Средно (SD) Медиана (диапазон)	134	42,4 (45,3) 23,9 (0; 231,2)	63,4 (64,5) 40,2 (0; 311,1)
Месец 18 Средно (SD) Медиана (диапазон)	134	26,1 (30,8) 13,2 (0; 167,9)	38,6 (44,1) 21,4 (0; 232,2)
Месец 24 Средно (SD) Медиана (диапазон)	134	22,6 (32,9) 11,6 (0; 187,1)	35,4 (47,2) 21,3 (0; 271,3)
Месец 36 Средно (SD) Медиана (диапазон)	134	18,2 (30,6) 8,2 (0; 217,7)	29,3 (43,3) 16,0 (0; 291,4)

^a Пациенти с остатъчен фактор VIII ≤ 1 IU/dl, както е видно от историята на заболяването.

^б Въз основа на медианата на резултатите от измерванията на нивото на активност на фактор VIII, направени през седмици 23 до 26 за месец 6, през седмици 49 – 52 за месец 12, 4-седмичен прозорец около седмица 76 през месец 18, 4-седмичен прозорец около седмица 104 за месец 24 и 6-седмичен прозорец около седмица 156 през месец 36.

Делът на пациентите, постигащи прагове на ниво на активност на фактор VIII по години, е представен в Таблица 8, установено както чрез CSA, така и чрез OSA. По-голямата част (95%) от пациентите, които достигат нива на активност на фактор VIII от ≥ 5 IU/dl, правят това в рамките на 5 месеца след инфузията.

Таблица 8: Пациенти, постигащи прагове на активност на фактор VIII в по години (популация ИТТ; N = 134)

Постигнат праг на активност на фактор VIII, по метод на анализ ^a	Година 1 N = 134 n (%)	Година 2 N = 134 n (%)	Година 3 N = 134 n (%)
CSA			
> 150 IU/dl	7 (5%)	2 (1%)	2 (1%)
40 - \leq 150 IU/dl	42 (31%)	18 (13%)	12 (9%)
15 - < 40 IU/dl	46 (34%)	34 (25%)	26 (19%)
5 - < 15 IU/dl	23 (17%)	45 (34%)	48 (36%)
3 - < 5 IU/dl	3 (2%)	14 (10%)	13 (10%)
< 3 IU/dl ^б	13 (10%)	21 (16%)	33 (25%)
OSA			
> 150 IU/dl	13 (10%)	5 (4%)	4 (3%)
40 - \leq 150 IU/dl	55 (41%)	31 (23%)	22 (16%)
15 - < 40 IU/dl	43 (32%)	45 (34%)	45 (34%)

Постигнат праг на активност на фактор VIII, по метод на анализ ^a	Година 1 N = 134 n (%)	Година 2 N = 134 n (%)	Година 3 N = 134 n (%)
5 - < 15 IU/dl	13 (10%)	31 (23%)	36 (27%)
1 - < 5 IU/dl	8 (6%)	14 (10%)	15 (11%)
< 1 IU/dl ^b	2 (1%)	8 (6%)	12 (9%)

^a Въз основа на медианата на резултатите от измерванията на нивото на активност на фактор VIII, направени през седмици 49 до 52 за година 1, 4-седмичен прозорец около седмица 104 за година 2 и 6-седмичен прозорец около седмица 156 за година 3.

^b 3 IU/dl е долната граница на количествено определяне на използвания CSA, а 1 IU/dl е долната граница на количествено определяне на използвания OSA.

Честота на кървене на годишна база (ABR) и употреба на екзогенен фактор VIII на годишна база

Таблица 9 описва резултатите за ABR и за употребата на екзогенен фактор VIII след лечението с ROCTAVIAN в проучване 270-301 при пациентите, включени преди това в неинтервенционално проучване.

Таблица 9: ABR и употреба на фактор VIII на годишна база на изходно ниво и при профилактика след приложението на фактор VIII

		Проучване 270-301 Пациенти от неинтервенционално проучване (NIS) N = 112	
		Изходно ниво	Период на профилактика след приложението на фактор VIII
Продължителност на събирането на данни (седмица)	Средно (SD)	36,5 (9,4)	159,7 (13,8)
	Медиана (диапазон)	32,9 (26; 68)	157,6 (91; 194)
ABR (кървене/година) за кръвоизливи, лекувани чрез заместване с екзогенен фактор VIII			
Общо^a	Средно (SD)	4,8 (6,5)	0,8 (2,3)
	Медиана (диапазон)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 15,4)
	Промяна от изходното ниво Средно (SD)	-4,0 (6,6)	
	95% CI	-5,2; -2,8	
	Пациенти с 0 кървене	32%	61%
Кървене в стави	Средно (SD)	2,8 (4,3)	0,5 (1,4)
	Медиана (диапазон)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 8,3)
	Пациенти с 0 кървене	44%	74%
Кървене в таргетните стави^b	Средно (SD)	0,5 (1,6)	0,1 (0,6)
	Медиана (диапазон)	0 (0; 9,2)	0 (0; 6,2)
	Пациенти с 0 кървене	88%	94%
Случаи на спонтанно кървене	Средно (SD)	2,0 (3,5)	0,4 (1,2)
	Медиана (диапазон)	0 (0; 21,3)	0 (0; 8,6)
	Пациенти с 0 кървене	55%	75%
Употреба на фактор VIII на годишна база			
Брой инфузии (инфузии/година)	Средно (SD)	135,9 (52,0)	4,5 (12,8)
	Медиана (диапазон)	128,6 (39,5; 363,8)	0,3 (0; 92,0)
	Промяна от изходно ниво Средно (SD)	-131,4 (52,0)	
	95% CI	-141,1; -121,6	

		Проучване 270-301 Пациенти от неинтервенционално проучване (NIS) N = 112	
		Изходно ниво	Период на профилактика след приложението на фактор VIII
Употреба на годишна база (IU/kg/година)	Средно (SD)	3 961 (1 751)	125 (316)
	Медиана (диапазон)	3 754 (1 296; 11 251)	11 (0; 2045)
	Промяна от изходно ниво		
	Средно (SD)	-3 836 (1 777)	
	95% CI	-4 169; -3 504	
Пациенти с нула инфузии на фактор VIII		0%	41%

^a Не са включени случаи на кървене поради операции/манипулации.

^b Таргетните стави на изходното ниво, както са оценени от изследователя, са идентифицирани по време на визитата за скрининг.

В проучване 270-301 при пациентите, включени преди това в неинтервенционално проучване, 82% (92/112), 84% (94/112) и 75% (82/110) от пациентите са имали нула лекувани кръвоизливи съответно през години 1, 2 и 3. Седемдесет и шест процента (76%; 85/112), 73% (82/112) и 58% (64/110) от пациентите са имали нула инфузии на фактор VIII съответно през години 1, 2 и 3.

В проучване 270-301 ABR за кръвоизливи, лекувани чрез заместване с екзогенен фактор VIII [медиана (диапазон): 0 (0; 15,4) кръвоизливи на година], и употреба на фактор VIII на годишна база [медиана (диапазон): 0,6 (0; 92,0) инфузии на година] при пациентите в популацията ITT са сходни с тези при пациентите, които преди това са включени в NIS, описани в Таблица 9 за профилактичния период след прилагане на фактор VIII след лечението с ROSTAVIAN. Медианата на времето (диапазон) до прекратяване на профилактичната употреба на концентрати на фактор VIII е 4 (0,1, 16,7) седмици, като 130 от 134 пациенти прекратяват употребата в рамките на 8 седмици.

Сто двадесет и четири от 134-те пациенти (93%) са останали без профилактика след ROSTAVIAN до края на година 3; десет пациенти са се върнали към непрекъснатата профилактична употреба на концентрати на фактор VIII/други хемостатични средства по време на този времеви период. В течение на цялата продължителност на проследяването 17 пациенти в някакъв момент са се върнали към непрекъснатата профилактична употреба на концентрати на фактор VIII/други хемостатични средства, както е определено в протокола по проучването (диапазон: 58, 232 седмици).

Дългосрочен ефект

На този етап данните за трайността на лечението са все още ограничени. В проучване 270-301 са налични данни за трайност поне 3 години. Освен това са налични данни от 5-годишно проследяване при 7 пациенти, получили препоръчителната доза от 6×10^{13} vg/kg в проучване 270-201, като пациентите са продължили да показват клинично значим отговор на лечението.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ROSTAVIAN в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на хемофилия А (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Нивата на трансгенна ДНК от валоктокоген роксапарвовек (общо количество векторна ДНК) в различни тъкани (оценени в неклинични проучвания), кръв, и претърпелите шединг матрици са определени чрез количествен анализ с полимеразна верижна реакция (qPCR). Този анализ е чувствителен към трансгенна ДНК, включително фрагменти от разградена ДНК. Той не показва дали има налична ДНК в капсида на вектора, в клетки или в извънклетъчния матрикс (напр. кръвна плазма, семенна течност) или дали е наличен интактен вектор. Плазмата и семенната течност са допълнително оценени чрез измерване на капсидирана (потенциално инфекциозна) векторна ДНК с помощта на имунопреципитационен количествен PCR анализ в проучвания 270-201 и 270-301.

Клинична фармакокинетика и шединг

Приложението на ROSTAVIAN води до откриваема векторна ДНК в кръвта и в извънклетъчния матрикс на всички оценени за шединг тъкани, като наблюдаваните пикови концентрации са между 1 и 9 дни след приложението. Пиковите концентрации на векторна ДНК се наблюдават в кръвта, последвана от слюнка, семенна течност, екскременти и урина. Наблюдаваната до момента пикова концентрация в проучвания 270-201 и 270-301 е 2×10^{11} vg/ml. Максималната концентрация във всеки оценен за шединг матрикс е 1×10^{10} vg/ml. След достигане на максимум в матрикса, концентрацията на трансгенна ДНК равномерно намалява.

От 141 оценени пациенти от проучвания 270-201 и 270-301 капсидирана (потенциално инфекциозна) векторна ДНК се открива в плазмата до 10 седмици след прилагане на ROSTAVIAN.

От 140 оценени пациенти от проучвания 270-201 и 270-301 всички пациенти са постигнали очистване на векторна ДНК в спермата с максимално време до очистване 36 седмици. При 138 оценени пациенти от проучвания 270-201 и 270-301 максималното време за очистване на капсидирана (потенциално инфекциозна) векторна ДНК в спермата е 12 седмици.

И в двете проучвания при всички пациенти има очистване в урината и слюнката и 126 (89%) пациенти – във фецеса към момента на заключване на данните. Максималното време до очистване е 8 седмици за урина, 69 седмици за слюнка и 131 седмици за фецес.

Величината и продължителността на шединга изглеждат независими от постигнатата от пациента активност на фактор VIII.

Фармакокинетика при специални популации

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с валоктокоген роксапарвовек при специални популации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Еднократно интравенозно приложение на до 2×10^{14} vg/kg валоктокоген роксапарвовек при мъжки имунокомпетентни мишки с интактна коагулация (CD1 мишки), последвано от период

на наблюдение в продължение на до 26 седмици, показва дозова зависимост на плазмените нива на експресирания протеин hFVIII-SQ и като цяло на активността на фактор VIII в плазмата. Трансгенна ДНК се открива предимно в слезката и черния дроб, като по-ниски нива на ДНК все още се откриват в края на проучването (ден 182) в белите дробове, мезентериалните лимфни възли, бъбреците, сърцето, тестисите и мозъка. В края на проучването (ден 182) се откриват също векторни РНК транскрипти предимно в черния дроб, с оставащи ниски нива на РНК в белите дробове, сърцето, мозъка, бъбреците, лимфните възли, слезката и тестисите.

Няма прояви на токсичност, свързана с валоктокоген роксапарвовек, при CD1 мишки, наблюдавани в продължение на 26 седмици след единични дози до 2×10^{14} vg/kg, с изключение на клинична картина с кръвоизливи, некроза и фиброза, възникващи предимно в сърцето, белите дробове, епидидима и тимуса, която съответства на коагулопатия, вероятно причинена от образуването на антитела, насочени срещу експресирания hFVIII-SQ, които също реагират кръстосано с мишия протеин на фактор VIII.

При проучвания, несъответстващи на GLP, проведени при нечовекоподобни примати при дози до 6×10^{13} vg/kg, се наблюдава специфичен имунен отговор към хетероложния протеин на hFVIII-SQ, свързан с преходното удължаване на АРТТ в подгрупа нечовекоподобни примати.

Генотоксичност

Векторна интеграция е установена след оценка на чернодробни проби при 12 нечовекоподобни примати, събрани до 26 седмици след дози до 6×10^{13} vg/kg валоктокоген роксапарвовек (което е съответното ниво на дозата при хора) (вж. точка 4.4 Риск от злокачествено заболяване като резултат от интегриране на вектор).

Канцерогенност

Не е провеждано проучване за канцерогенност с валоктокоген роксапарвовек.

Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието

Не са извършвани специални проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието, включително оценка на ембриофеталното развитие и фертилитета, тъй като по-голямата част от популацията пациенти, които ще бъдат лекувани с ROCTAVIAN, са мъже. Тъй като е изчислено ДНК на hFVIII SQ да персистира около/до 67 седмици в тестисите на CD1 мишки след интравенозно инжектиране на доза 6×10^{13} vg/kg, потенциалът за вертикално предаване на потомството е проучен при Rag2-/- мишки. Няма случаи на предаване чрез герминативна линия на малките от поколението на мъжки мишки, третирани с валоктокоген роксапарвовек, при оценяване на черния дроб при малките от F1 за ДНК на hFVIII SQ, чрез qPCR.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат додекахидрат (E339)
Манитол (E421)
Полоксамер 188
Натриев хлорид
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат (E339)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години

След размразяване: химична и физична стабилност в периода на използване след размразяване е доказана за 10 часа при 25 °С, включително времето на престой в неотворен флакон, времето за подготовка в спринцовките и времето за инфузия (вж. точка 6.6).

Ако е необходимо, неотворен флакон (запушалката още не е пробита), който е размразен, може да се съхранява в хладилник (2 °С до 8 °С) в продължение на не повече от 3 дни, в изправено положение и защитен от светлина (напр. в оригиналната картонена опаковка).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя (вж. точка 6.6).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира замразен ≤ -60 °С. ROSTAVIAN трябва да остане замразен до момента, в който пациентът е готов за лечение, за да се гарантира, че продуктът е годен за употреба и може да бъде приложен на пациента. Да не се замразява повторно след размразяване.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина. Да се съхранява в изправено положение.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 10 ml (синтетична смола – цикличен олефинов полимер) със запушалка (хлоробутилова гума с флуорполимерно покритие), обкатка (алуминий) и отчупващо се капаче (полипропилен), съдържащ 8 ml инфузионен разтвор.

Всяка картонена кутия съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа с лекарствения продукт или неговото прилагане

Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба.

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).

По време на подготовката, приложението и изхвърлянето трябва да се носят лични предпазни средства (включително престилка, предпазни очила, маска и ръкавици) при работа с разтвор валоктокоген роксапарвовек и материали, които са били в контакт с разтвора (твърди и течни отпадъци).

ROSTAVIAN не трябва да се излага на светлината на дезинфекционна лампа с ултравиолетово лъчение.

ROSTAVIAN трябва да се приготвя чрез асептична техника.

При сглобяване на инфузионната система трябва да се осигури повърхността на компонентите в контакт с разтвора ROSTAVIAN да се състои от съвместимите материали, изброени в Таблица 10.

Таблица 10: Съвместими материали за компоненти на инфузионната система

Компонент	Съвместими материали
Спринцовки за инфузионна помпа	Полипропиленов цилиндър с връх на буталото от синтетична гума
Капачка на спринцовка	Полипропилен
Тръбички на инфузионната система ^a	Полиетилен
Вграден филтър	Филтър от поливинилиден флуорид с корпус от поливинилхлорид
Катетър за инфузия	Полимер на основата на полиуретан
Спирателни кранчета	Поликарбонат
Игли за екстракция от флакони	Неръждаема стомана

^a Удължителите на тръбичките не трябва да превишават приблизително 100 cm дължина.

ROSTAVIAN трябва да се влива чрез използване на помпа със спринцовка, с контролирана скорост на потока.

Трябва да се подготвят следните спринцовки:

- Спринцовки, съдържащи ROSTAVIAN (броят спринцовки ще зависи от обема на дозата за пациента).
- Една спринцовка, съдържаща натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор за промиване на инфузионната система след завършване на инфузията на ROSTAVIAN.

Инфузията изисква вградени инфузионни филтри с голям обем, с ниско свързване на протеини, с размер на порите от 0,22 микрона и максимално работно налягане, подходящо за помпата със спринцовка или настройките на помпата. Трябва да се подsigури наличност на достатъчен брой резервни филтри според спецификациите на филтъра за максимален филтриран обем течност.

Размразяване и оглед

- ROSTAVIAN трябва да се размразява на стайна температура. Не размразявайте и не загрявайте флакони по никакъв друг начин. Времето на размразяване е приблизително 2 часа.
- Всеки флакон да се държи в неговата картонена кутия до готовност за размразяване. ROSTAVIAN е чувствителен към светлина.
- Извадете необходимия брой флакони от картонените им кутии.
- Огледайте флаконите за повреда по флакона или капачката. Не използвайте, ако са повредени.
- Поставете флаконите в изправено положение. За да се постигне оптимално размразяване, ги поставете на равно отстояние един от друг или на стативи, които са държани на стайна температура.
- Проверете визуално дали всички флакони са размразени. Не трябва да има видим лед. Много внимателно обърнете всеки флакон 5 пъти, за да се хомогенизира. Важно е образуването на пяна да се сведе до минимум. Оставете разтвора да слегне в продължение на приблизително 5 минути, преди да продължите.
- След това визуално огледайте напълно размразените флакони. Не използвайте флакон, ако разтворът не е прозрачен, не е безцветен до бледожълт или съдържа видими частици.

За микробиологична безопасност дръжте размразения разтвор във флаконите до изтеглянето му в спринцовки за инфузия.

Времеви прозорец за по-нататъшна подготовка и приложение

След размразяване инфузията на разтвора трябва да се завърши в рамките на 10-часовата граница на стабилност в периода на използване на 25 °C (вж. точка 6.3). Времето на инфузия зависи от обема за инфузия, скоростта и отговора на пациента и може да бъде например от 2 до 5 часа или по-дълго за пациент с тегло 100 kg.

Изтегляне в спринцовките

Като използвате остри игли 18G до 21G, бавно изтеглете целия изчислен обем на дозата ROSTAVIAN от флаконите в спринцовките.

Добавяне на вграден филтър и напълване на инфузионната система

- Включете филтъра в системата близо до мястото на инфузия.
- Напълнете тръбичките и филтъра с ROSTAVIAN.
- При смяна на филтрите по време на инфузията използвайте натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор за напълване и промиване.

Приложение

- Не прилагайте този лекарствен продукт, преди разтворът да достигне стайна температура.
- Вливайте разтвора в подходяща периферна вена чрез катетър за инфузия и програмируема помпа със спринцовка.
- Започнете инфузията със скорост 1 ml/min. Ако се понася, скоростта може да се увеличава на всеки 30 минути с 1 ml/min до максимална скорост 4 ml/min (вж. точка 4.2). Ако е клинично показано, при реакция, свързана с инфузията, намалете скоростта или спрете инфузията и ако е необходимо, приложете допълнителни лекарствени продукти, като системни антихистамини, кортикостероиди и/или интравенозни течности за овладяване на реакцията, свързана с инфузията, или преди възобновяване на инфузията. При възобновяване на инфузията започнете със скорост 1 ml/min и обмислете поддържането ѝ при поносимата преди това скорост за останалата част от инфузията.
- За да сте сигурни, че пациентът получава пълната доза, след инфузията на обема на последната спринцовка, съдържаща ROSTAVIAN, влейте достатъчен обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор през същата тръбичка и филтър и при същата скорост на инфузия.
- Запазете венозния достъп през последващия период на наблюдение (вж. точка 4.4).

Мерки, които да се предприемат при случайна експозиция

Всеки разлив на валоктокоген роксапарвовек трябва да се избърше с абсорбиращ марлен тампон, а мястото на разлива трябва да се дезинфекцира с помощта на разтвор на белина и след това с кърпички, напоени с алкохол.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и отпадъчните материали, които са били в контакт с ROSTAVIAN (твърди и течни отпадъци), трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за фармацевтични отпадъци.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1668/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 август 2022 г.
Дата на последно подновяване: 24 юли 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Novato Campus
46 Galli Drive
Novato, CA 94949
САЩ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на ROCTAVIAN във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средства за комуникация, начини на разпространение и всички други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която се продава ROCTAVIAN, всички медицински специалисти и пациенти, болногледачи и наблюдатели, които се очаква да предписват, използват или наблюдават приложението на ROCTAVIAN, имат достъп до/им е предоставен следният обучителен пакет. Тези документи ще бъдат преведени на националния език, за да се осигури разбиране на предложените мерки за свеждане на риска до минимум от лекари и пациенти:

- Обучителни материали за лекаря
- Информационен пакет за пациента

Обучителните материали за лекаря трябва да съдържат:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицински специалисти
- Ръководство за пациента
- Карта на пациента

Ръководство за медицински специалисти:

- Избор на пациенти: Пациентите трябва да бъдат избирани за лечение с ROCTAVIAN на база липсата на антитела към AAV5 чрез подходящ валидиран анализ и състоянието на черния дроб въз основа на лабораторни и образни данни.
- За информиране за важния идентифициран риск от хепатотоксичност и важните потенциални рискове за хоризонтално предаване и предаване чрез герминативна линия, развитие на инхибитори на фактор VIII, злокачествено заболяване във връзка с интегриране на векторен геном и тромбемболия и подробности за това как тези рискове може да бъдат сведени до минимум.
- Преди да се вземе решение за лечение, медицинският специалист трябва да обсъди с пациента рисковете, ползите и неяснотите по отношение на ROCTAVIAN, когато се предлага ROCTAVIAN като възможност за лечение, включително:
 - че не са идентифицирани прогностични фактори за пациенти, при които липсва или има слаб отговор. Пациентите, които не се повлияят от лечението, все още са изложени на дългосрочни рискове.
 - че дългосрочният ефект от лечението не може да бъде прогнозиран.
 - че няма да има планове за повторно прилагане на лекарствения продукт при пациенти, при които липсва или са загубили отговор към лечението.
 - да се напомни на пациентите, че е важно да се включат в регистър за проследяване на дългосрочните ефекти.
 - че употребата на ROCTAVIAN ще изисква в повечето случаи съпътстващо приложение на кортикостероиди за овладяване на чернодробното увреждане, което този лекарствен продукт може да предизвика. Това изисква адекватно наблюдение на пациентите и внимателно обмисляне на други съпътстващи лекарства, за да се сведе до минимум рискът от хепатотоксичност и потенциално понижен терапевтичен ефект на ROCTAVIAN.

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа:

- Листовка с информация за пациента
- Ръководство за пациента
- Карта на пациента

Ръководство за пациента:

- Важността да се разберат напълно ползите и рисковете от лечението с ROCTAVIAN, това, което е известно и все още неизвестно за дългосрочните ефекти, свързани както с безопасността, така и с ефикасността.
- Следователно, преди да се вземе решение за започване на терапията, лекарят ще обсъди с пациента следното:
 - че не всички пациенти могат да се извлекат полза от лечението с ROCTAVIAN и причините за това не са установени. Пациентите, които не отговорят на лечението, все още ще бъдат изложени на дългосрочни рискове.
 - че ROCTAVIAN в повечето случаи ще изисква съпътстващо лечение с кортикостероиди за овладяване на увреждането на черния дроб, което това лекарство може да причини, и че лекарят ще гарантира, че пациентите са на разположение за редовни кръвни изследвания, за да се провери отговорът на ROCTAVIAN и да се оцени състоянието на черния дроб. Пациентите трябва да информират медицинския специалист за настояща употреба на кортикостероиди или други имunosупресори. Ако пациентът не може да приема кортикостероиди, лекарят може да препоръча алтернативни лекарства за справяне с проблеми с черния дроб.
 - че ROCTAVIAN има като компонент вирусен вектор и може да бъде свързан с повишен риск от злокачествен тумор.
 - Подробности относно това как важният идентифициран риск от хепатотоксичност и важните потенциални рискове от хоризонтално предаване и предаване чрез герминативна линия, развитие на инхибитори на фактор VIII, злокачествено заболяване във връзка с интеграцията на векторния геном и тромбемболия могат да бъдат разпознати и сведени до минимум чрез редовно наблюдение, както е препоръчано от лекарите.
 - че пациентът ще получи карта на пациента, която трябва да се показва на всеки лекар или медицинска сестра, когато пациентът е на медицински преглед.
 - Значението на участието в регистъра на пациентите за дългосрочно наблюдение от 15 години.

Карта на пациента:

- Тази карта е предназначена за информирани на медицинските специалисти, че пациентът е получил ROCTAVIAN за хемофилия А.
- Пациентът трябва да покаже картата на пациента на лекар или медицинска сестра, когато има насрочено посещение.
- В картата трябва да са упоменати конкретните мерки за свеждане до минимум на риска, свързан с хепатотоксичност, хоризонтално предаване и предаване чрез герминативна линия, развитие на инхибитори на фактор VIII, злокачествено заболяване във връзка с интеграция на векторен геном и тромбемболизъм
- Картата трябва да предупреждава медицинските специалисти, че пациентът вероятно е подложен на лечение с кортикостероиди за свеждане до минимум на риска от хепатотоксичност при ROCTAVIAN.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
С цел по-нататъшно характеризиране на дългосрочната ефикасност и безопасност на ROCTAVIAN при възрастни с тежка хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) без анамнеза за инхибитори на фактор VIII и без откриваеми антитела към AAV5, ПРУ трябва да проведе и да представи окончателните резултати от проучване 270-401 – проучване за проследяване на пациентите, включени в клиничните проучвания.	31 юли 2038 г.

Описание	Срок
С цел по-нататъшно характеризиране на дългосрочната ефикасност и безопасност на ROCTAVIAN при възрастни с тежка хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) без анамнеза за инхибитори на фактор VIII и без откриваеми антитела към AAV5, ПРУ трябва да проведе и да представи окончателните резултати от проучване 270–801 – ретроспективно кохортно проучване на пациенти, лекувани с валоктокоген роксапарвовек, въз основа на данни от регистър, по съгласуван протокол.	30 юни 2044 г.
С цел по-нататъшно характеризиране на дългосрочната ефикасност и предоставяне на допълнителна информация за съотношението полза/риск на ROCTAVIAN при възрастни с тежка хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) в по-широка популация, ПРУ трябва да проведе и предостави окончателните резултати от проучването 270-601.	30 септември 2042 г.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а, ал. 4 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
С цел да се потвърдят ефикасността и безопасността на ROCTAVIAN при възрастни с тежка хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) без анамнеза за инхибитори на фактор VIII и без откриваеми антитела към AAV5 ПРУ трябва да представи окончателните резултати, включително 5-годишното проследяване, от проучване 270-301 фаза 3 с едно рамо.	30 юни 2025 г.
С цел да се потвърдят ефикасността и безопасността на ROCTAVIAN, адекватността на схемата на кортикостероиди и за идентифициране на прогнозните фактори при пациенти, при които липсва или има слаб отговор, при възрастни с тежка хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) ПРУ трябва да представи окончателните резултати от проучване 270-303 фаза 3 с едно рамо при пациенти, които получават профилактична схема на кортикостероиди. Трябва също да се предоставят междинни данни от открити проучвания 270-203 и 270-205.	30 септември 2027 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ROSTAVIAN 2×10^{13} векторни генома/ml инфузионен разтвор
валоктокоген роксапарвовек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 16×10^{13} векторни генома валоктокоген роксапарвовек в 8 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: E339, E421, полоксамер 188, натриев хлорид и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира замразен ≤ -60 °C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в изправено положение.
Да не се замразява повторно след размразяване.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми.
Да се изхвърля в съответствие с местните насоки за фармацевтични отпадъци.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy, County Cork
P43 R298, Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1668/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ROSTAVIAN 2×10^{13} векторни генома/ml инфузионен разтвор
валоктокоген роксапарвовек
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

8 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

ROSTAVIAN 2 × 10¹³ векторни генома/ml инфузионен разтвор валоктокоген роксапарвовек (valoctocogene roxaparvovec)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте указанията в нея.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ROSTAVIAN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ROSTAVIAN
3. Как се прилага ROSTAVIAN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява ROSTAVIAN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ROSTAVIAN и за какво се използва

Какво представлява ROSTAVIAN

ROSTAVIAN представлява лекарство за генна терапия, което съдържа активното вещество валоктокоген роксапарвовек. Лекарствата за генна терапия действат, като доставят в организма ген с цел коригиране на генетичен дефицит.

За какво се използва ROSTAVIAN

Това лекарство се използва за лечение на тежка хемофилия А при възрастни, които нямат и не са имали преди инхибитори на фактор VIII и които нямат антитела срещу вирусния вектор – AAV5.

Хемофилия А е заболяване, при което хората наследяват променена форма на ген, необходим за образуването на фактор VIII, основен белтък, необходим за съсирване на кръвта и спиране на кръвенето. Хората с хемофилия А не могат да образуват фактор VIII и са склонни към епизоди на вътрешно или външно кървене.

Как действа ROSTAVIAN

Активното вещество в ROSTAVIAN се основава на вирус, който не причинява заболяване при хората. Този вирус е модифициран така, че да не може да се разпространява в организма, но да може да достави работещо копие на гена за фактор VIII в чернодробните клетки. Това позволява на чернодробните клетки да образуват фактор VIII, при което се повишават нивата на активния фактор VIII в кръвта. Това от своя страна спомага за съсирване на кръвта, което е по-близко до нормалното, и предотвратява кървене или понижава честотата на епизодите на кървене.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ROCTAVIAN

Няма да Ви бъде приложен ROCTAVIAN

- ако сте алергични към валоктокоген роксапарвовек или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате активна инфекция или ако имате хронична (дългосрочна) инфекция, която не се контролира чрез лекарствата, които приемате, или ако имате образуване на съединителна тъкан в черния дроб (значителна чернодробна фиброза или цироза), тъй като това може да повлияе на първоначалния отговор на организма Ви към ROCTAVIAN.
- ако имате антитела към типа вирус, използван за производството на това лекарство. Вашият лекар предварително ще Ви направи изследване, за да установи дали това е така.

Ако някое от горните състояния се отнася до Вас или ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар, преди да приемете ROCTAVIAN.

Предупреждения и предпазни мерки

Значение на състоянието на черния дроб

- Вашият черен дроб е органът, който образува фактор VIII след лечение с ROCTAVIAN. Трябва да се грижите за състоянието на черния си дроб, така че да функционира възможно най-оптимално и да можете да образувате фактор VIII, както и да продължите да го образувате постоянно.
- Говорете с Вашия лекар за това какво можете да направите, за да подобрите и поддържате състоянието на черния си дроб (вж. също **Няма да Ви бъде приложен ROCTAVIAN** по-горе и **Други лекарства и ROCTAVIAN** и **ROCTAVIAN** и **алкохол** по-долу).
- Вашият лекар може да Ви посъветва да не прилагате лечение с ROCTAVIAN, ако имате чернодробно заболяване, което може да попречи на ROCTAVIAN да работи добре.

Може да се наложи да приемате допълнителни лекарства

- Може да се наложи да приемате други лекарства (като кортикостероиди) за продължителен период от време (2 месеца или повече) след като Ви е приложен ROCTAVIAN, за овладяване на проблемите с черния дроб, установени при изследване. Кортикостероидите могат да причинят нежелани реакции, докато ги приемате. Вашият лекар може да Ви посъветва да избегнете или да отложите лечението с ROCTAVIAN, ако не можете безопасно да приемате кортикостероиди, и може също да Ви посъветва за стъпки, които да предприемете, за да ги използвате безопасно, или да Ви даде алтернативно лекарство. Вижте също точка 3.

Нежелани реакции по време на или скоро след инфузия на ROCTAVIAN

- Нежелани реакции, свързани с инфузията, могат да настъпят по време на или скоро след като Ви бъде направена инфузия на ROCTAVIAN (вливане). Симптомите на такива нежелани реакции са изброени в точка **4. Възможни нежелани реакции**. Кажете **незабавно** на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите тези или други симптоми по време на или скоро след инфузията. Според Вашите симптоми инфузията може да бъде забавена или временно да бъде спряна, или може да Ви бъдат приложени лекарства за лечение на симптомите. Преди да Ви изпише, Вашият лекар ще Ви предостави информация за това какво да правите, в случай че получите нова нежелана реакция или нежелани реакции, които се появяват повторно, щом напуснете лечебното заведение.

Вероятност за нежелани кръвни съсиреци, когато нивата на фактор VIII се подобрят

- След лечение с ROCTAVIAN нивата на Вашия фактор VIII може да се повишат. При някои пациенти може да се повиши до нива над границите на нормата за даден период от време.

Фактор VIII е белтъкът, необходим за образуване на стабилни кръвни съсиреци. В зависимост от индивидуалните Ви рискови фактори подобрене в нивата на фактор VIII може да означава по-голяма възможност за нежелани кръвни съсиреци (т. нар. „тромбози“ във вени или артерии). Обсъдете с Вашия лекар рисковите Ви фактори като цяло за нежелани съсиреци и за сърдечносъдови заболявания и какво да направите за тях. Също така попитайте как да разпознавате симптоми на нежелани съсиреци и какво да правите, ако мислите, че може да имате такъв.

Избягване на даряване на кръв и даряване за трансплантации

- Не дарявайте кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация.

Пациенти с отслабена имунна система или пациенти, получаващи имуносупресивно лечение

- Ако сте с отслабен имунитет (когато способността на имунната Ви система да се бори с инфекциите е намалена) или получавате имуносупресивно лечение, свържете се с Вашия лекар, преди да започнете лечение с ROCTAVIAN. Може да се наложи да бъдете наблюдавани по-внимателно, ако имунната Ви система не работи правилно, за да се гарантира, че можете да получите лечението и други лекарства, като например кортикостероиди, или ако трябва да се променят съществуващите Ви лекарства.

Получаване на генна терапия отново в бъдеще

- След като Ви е приложен ROCTAVIAN, имунната Ви система ще образува антитела срещу обвивката на вектора на AAV. Все още не е известно дали или при какви условия терапията с ROCTAVIAN може да се повтори. Също така все още не е известно дали или при какви условия последваща употреба на друга генна терапия може да бъде възможна.

Използване на други средства за лечение на хемофилия

- След употребата на ROCTAVIAN се посъветвайте с Вашия лекар дали и кога трябва да спрете другото си лечение за хемофилия и за да направите план за лечение относно това какво да правите в случай на операция, травма, кървене или процедури, при които би могъл да се увеличи рискът от кървене. Много е важно да продължите наблюдението и посещенията при лекаря, за да се определи дали е необходимо да приемате други лекарства за овладяване на хемофилията.

Изследвания за проследяване

Преди лечението с ROCTAVIAN Вашият лекар ще направи изследвания, за да оцени състоянието на Вашия черен дроб.

След лечението с ROCTAVIAN ще бъдат правени изследвания на кръвта, за да се провери:

- кога черният Ви дроб започва да произвежда фактор VIII, така че да знаете кога да спрете обичайното си лечение с лекарства, съдържащи фактор VIII,
- колко фактор VIII произвежда черният Ви дроб редовно,
- как Вашите чернодробни клетки реагират на лечението с ROCTAVIAN и
- дали развивате инхибитори (неутрализиращи антитела) към фактор VIII.

Колко често трябва да се правят кръвни изследвания зависи от това как реагирате на ROCTAVIAN. Като цяло през първите 26 седмици след лечението кръвните изследвания ще се извършват всяка седмица, след това на всеки 2 до 4 седмици до края на първата година. След първата година изследванията на кръвта ще се извършват по-рядко, както Ви е препоръчал Вашият лекар. **Важно е да обсъдите с лекаря си схемата за тези кръвни изследвания, така че да могат да бъдат направени при необходимост.**

Тъй като не всички пациенти ще отговорят на ROCTAVIAN и причините за това не са установени, Вашият лекар няма да може да предвиди дали ще се повлияете напълно от лечението. Възможно е да нямате полза от ROCTAVIAN, а да продължавате да сте изложени на дългосрочни рискове.

Ако се повлияете от лечението, не е известно колко дълго ще продължи ефектът от него. При някои пациенти се съобщава за положителен ефект от лечението до пет години.

Няма планове за прилагане на лекарството втори път при пациенти, които не се повлияват или са загубили постигнатия отговор.

Може да са необходими изследвания за дългосрочно проследяване, за да се потвърди продължителен безопасен и ефективен отговор на ROCTAVIAN.

Рискове за злокачествено заболяване, потенциално свързани с ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN може да се включи в ДНК на чернодробните клетки и има възможност да се включи също в ДНК на други телесни клетки. Като следствие ROCTAVIAN може да допринесе за риск от рак. Въпреки че досега няма доказателства за това в клиничните изпитвания, това остава възможно поради естеството на лекарството. Ето защо трябва да обсъдите това с Вашия лекар. След лечението с ROCTAVIAN ще Ви бъде препоръчано да се включите в регистър, за да подпомогнете проучването на дългосрочната безопасност на лечението за 15 години, доколкото то продължава да действа и всякакви нежелани реакции, които могат да бъдат свързани с лечението. В случай на рак Вашият лекар може да вземе проба за допълнителна оценка.

Деца и юноши

ROCTAVIAN е предназначен за употреба само при възрастни. ROCTAVIAN все още не е изследван за употреба при деца или юноши.

Други лекарства и ROCTAVIAN

Преди и след лечението с ROCTAVIAN трябва да кажете на Вашия лекар ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително билкови продукти или хранителни добавки. Това е нужно, за да е сигурно, че избягвате, доколкото е възможно, да приемате нещо, което може да увреди Вашия черен дроб или да повлияе на отговора на кортикостероидите или на ROCTAVIAN (като изотретиноин – лекарство, което се използва за лечение на акне), или някои лекарства за лечение на ХИВ (вижте раздел „Пациенти с отслабена имунна система или пациенти, получаващи имunosупресивно лечение“ по-горе). Това е особено важно през първата година след лечението с ROCTAVIAN (вж. също

Предупреждения и предпазни мерки).

Тъй като кортикостероидите могат да повлияят на имунната (защитната) система на организма, Вашият лекар може да коригира времето за ваксиниране и може да Ви препоръча да не се ваксинирате с определени ваксини по време на лечение с кортикостероиди. Обърнете се към Вашия лекар, ако имате някакви въпроси.

ROCTAVIAN с алкохол

Пиенето на алкохол може да повлияе способността на черния Ви дроб да произвежда фактор VIII след лечение с ROCTAVIAN. Трябва да избягвате алкохол в продължение на поне една година след лечението. Говорете с Вашия лекар относно това какво количество алкохол може да е приемливо за Вас след първата година (вж. също **Предупреждения и предпазни мерки**).

Бременност, кърмене и фертилитет

ROCTAVIAN не се препоръчва при жени, които могат да забременеят. Все още не е известно дали ROCTAVIAN може да бъде използван безопасно при тези пациенти, тъй като ефектите върху бременността и детето преди раждане. Не е известно и дали ROCTAVIAN преминава в кърмата.

Няма информация относно ефекта на ROCTAVIAN върху мъжкия или женския фертилитет.

Използване на контрацепция и избягване на бременност при партньорката за определен период от време

- След като пациент от мъжки пол е лекуван с ROCTAVIAN, пациентът и неговата партньорка трябва да избягват бременност в продължение на **6 месеца**. Трябва да използвате ефективна контрацепция (напр. двойнобариерна контрацепция като презерватив и диафрагма). Това се прави, за да се предотврати теоретичният риск генът на фактор VIII от лечението с ROCTAVIAN на бащата да се предаде на детето с неизвестни последици. По същата причина пациентите от мъжки пол не трябва да даряват сперма в продължение на 6 месеца. Обсъдете с Вашия лекар кои методи на контрацепция са подходящи.

Шофиране и работа с машини

Временно прималяване (почти припадък), замаяност, умора и главоболие се наблюдават след инфузията на ROCTAVIAN. Ако бъдете повлияни, трябва да внимавате, докато се убедите, че ROCTAVIAN не повлиява неблагоприятно способността за шофиране или работа с машини. Говорете за това с Вашия лекар.

ROCTAVIAN съдържа натрий

Това лекарство съдържа 29 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,5% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Количеството натрий, което ще получите, зависи от броя флакони ROCTAVIAN, използвани за Вашата инфузия.

3. Как се прилага ROCTAVIAN

ROCTAVIAN ще Ви бъде приложен от лекар, който е специалист в лечението на Вашето заболяване.

Лекарят ще определи правилната доза за Вас въз основа на телесното Ви тегло.

Лечението с ROCTAVIAN се състои от **единична инфузия (вливане) във вена**. Завършването на инфузията може да отнеме няколко часа.

Инфузията ще Ви бъде приложена в лечебно заведение. По време на и след инфузията ще бъдете наблюдаван/а, за да се открият възможни нежелани реакции.

Ще Ви бъде позволено да се приберете вкъщи (обикновено по-късно същия ден), щом бъде преценено, че по-нататъшно наблюдение не е необходимо.

Допълнителни лекарства, от които може да се нуждаете

Възможно е да трябва да приемате още едно лекарство (кортикостероид) за удължен период от време (например 2 месеца или повече) след лечението с ROCTAVIAN, за да се подобри отговорът към терапията. Важно е да приемате това допълнително лекарство според указанията, които са Ви дадени. Трябва да прочетете листовката на всяко допълнително лекарство, което Ви е предписано, и да обсъдите с Вашия лекар възможните нежелани реакции и наблюдение, от което може да се нуждаете.

Ако Ви бъде приложена повече от необходимата доза ROCTAVIAN

Тъй като това лекарство се прилага в болница и дозата се определя и проверява от медицинския екип, малко вероятно е да Ви бъде приложено прекалено много. Ако Ви бъде приложено прекалено много ROCTAVIAN, може да имате по-високи нива на фактор VIII, отколкото трябва, което може теоретично да повиши възможността за образуване на нежелани кръвни съсиреци. Ако това се случи, Вашият лекар ще Ви лекува, както е необходимо.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции, свързани с инфузията, могат да настъпят по време на или скоро след Вашата инфузия (чести; могат да засегнат до 1 на 10 души). Кажете **незабавно** на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите следните или други симптоми по време на или скоро след инфузията:

- Копривна треска или други обриви, сърбеж
- Затруднено дишане, кихане, кашляне, хрема, насълзени очи, дразнене в гърлото
- Гадене, диария
- Високо или ниско кръвно налягане, ускорено сърцебиене, прималяване (почти припадък)
- Болка в мускулите, болка в гърба
- Треска, втрисане, треперене

Такива симптоми могат да настъпят самостоятелно или в комбинация. Според Вашите симптоми инфузията може да бъде забавена или временно спряна, или може да Ви бъдат приложени лекарства, за да се лекуват симптомите. Преди да Ви изпише, Вашият лекар ще Ви предостави информация за това какво да правите, в случай че получите нова или повторна нежелана реакция, щом напуснете лечебното заведение.

След инфузия на ROCTAVIAN настъпва повишение на нивата на чернодробните ензими в кръвта. В някои случаи тези повишения настъпват заедно с понижаване на нивата на фактор VIII. Повишение на нивата на чернодробните ензими, наблюдавано при кръвните изследвания, може да бъде причина за започване на лечение с кортикостероиди.

При ROCTAVIAN могат да настъпят следните нежелани реакции. Някои от тези нежелани реакции могат да настъпят по време на или скоро след инфузията.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Повишени нива на чернодробните ензими, наблюдавани при кръвните изследвания
- Гадене
- Главоболие
- Фактор VIII над границите на нормата
- Умора
- Диария
- Абдоминална (коремна) болка
- Повръщане
- Повишени нива на креатин фосфокиназа (СРК) (ензим, който се освобождава в кръвта при увреждане на мускулите), наблюдавани при кръвните изследвания

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Обрив (включително уртикария или други форми на обрив)
- Киселини (диспепсия)
- Болка в мускулите
- Грипоподобни симптоми
- Замаяност
- Сърбеж
- Повишено кръвно налягане
- Алергична реакция

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Прималяване (почти припадък)
- Затруднено дишане

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява ROSTAVIAN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Това лекарство не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона, съответно след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

ROSTAVIAN ще се съхранява от медицинските специалисти във Вашето здравно заведение. Трябва да се съхранява в изправено положение и в оригиналната картонена опаковка (за да се предпази от светлина).

Трябва да се съхранява и транспортира замразен на или под -60°C . След като е размразен, трябва да се използва в рамките на 10 часа при 25°C (това включва времето на престой във флакона и спринцовката и времето за инфузия) или да се изхвърли. Ако е необходимо, неотворен флакон (запушалката още не е пробита), който е размразен, може да се съхранява в хладилник (2 до 8°C) за период до 3 дни, в изправено положение и защитен от светлина (напр. в оригиналната картонена опаковка).

Размразеният ROSTAVIAN не трябва да се използва, ако разтворът не е прозрачен и безцветен до бледожълт.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ROSTAVIAN

- Активното вещество е валоктокоген роксапарвовек.
 - Другите съставки са: динатриев фосфат додекахидрат (E339), манитол (E421), полуксамер 188, натриев хлорид, натриев дихидроген фосфат дихидрат (E339) и вода за инжекции.
- Вижте края на точка 2 „ROSTAVIAN съдържа натрий“ за информация за общото съдържание на натрий.

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).

Как изглежда ROSTAVIAN и какво съдържа опаковката

Когато е размразен, ROSTAVIAN е прозрачен безцветен до бледожълт инфузионен разтвор. Предоставя се във флакон.

Опаковка: 1 флакон от 8 ml

Притежател на разрешението за употреба и производител

BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно: Моля, запознайте се с Кратката характеристика на продукта (КХП) преди употреба на ROSTAVIAN.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа с лекарствения продукт или неговото прилагане

Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба.

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).

По време на подготовката, приложението и изхвърлянето трябва да се носят лични предпазни средства (включително престилка, предпазни очила, маска и ръкавици) при работа с разтвор валоктокоген роксапарвовек и материали, които са били в контакт с разтвора (твърди и течни отпадъци).

ROSTAVIAN не трябва да се излага на светлината на дезинфекционна лампа с ултравиолетово лъчение. ROSTAVIAN трябва да се приготвя чрез асептична техника.

При сглобяване на инфузионната система трябва да се осигури повърхността на компонентите в контакт с разтвора ROSTAVIAN да се състои от съвместимите материали, изброени в КХП.

Съвместими материали за компоненти на инфузионната система

Компонент	Съвместими материали
Спринцовки за инфузионна помпа	Полипропиленов цилиндър с връх на буталото от синтетична гума
Капачка на спринцовка	Полипропилен
Тръбички на инфузионната система ^a	Полиетилен
Вграден филтър	Филтър от поливинилиден флуорид с корпус от поливинилхлорид
Катетър за инфузия	Полимер на основата на полиуретан
Спирателни кранчета	Поликарбонат
Игли за екстракция от флакони	Неръждаема стомана

^a Удължителите на тръбичките не трябва да превишават приблизително 100 cm дължина.

ROSTAVIAN трябва да се влива чрез използване на помпа със спринцовка, с контролирана скорост на потока.

Трябва да се подготвят следните спринцовки:

- Спринцовки, съдържащи ROSTAVIAN (броят спринцовки ще зависи от обема на дозата за пациента).
- Една спринцовка, съдържаща натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор за промиване на инфузионната система след завършване на инфузията на ROSTAVIAN.

Инфузията изисква вградени инфузионни филтри с голям обем, с ниско свързване на протеини с размер на порите от 0,22 микрона и максимално работно налягане, подходящо за помпата със спринцовка или настройките на помпата. Трябва да се подsigури наличност на достатъчен брой резервни филтри според спецификациите на филтъра за максимален филтриран обем течност.

Размразяване и оглед

- ROSTAVIAN трябва да се размразява на стайна температура. Не размразявайте и не загрявайте флакони по никакъв друг начин. Времето на размразяване е приблизително 2 часа.
- Всеки флакон да се държи в неговата картонена кутия до готовност за размразяване. ROSTAVIAN е чувствителен към светлина.
- Извадете необходимия брой флакони от картонените им кутии.
- Огледайте флаконите за повреда по флакона или капачката. Не използвайте, ако са повредени.
- Поставете флаконите в изправено положение. За да се постигне оптимално размразяване, ги поставете на равно отстояние един от друг или на стативи, които са държани на стайна температура.
- Проверете визуално дали всички флакони са размразени. Не трябва да има видим лед. Много внимателно обърнете всеки флакон 5 пъти, за да се хомогенизира. Важно е образуването на пяна да се сведе до минимум. Оставете разтвора да слегне в продължение на приблизително 5 минути, преди да продължите.
- След това визуално огледайте напълно размразените флакони. Не използвайте флакон, ако разтворът не е прозрачен, не е безцветен до бледожълт или съдържа видими частици.

За микробиологична безопасност дръжте размразения разтвор във флаконите до изтеглянето му в спринцовки за инфузия.

Времеви прозорец за по-нататъшна подготовка и приложение

След размразяване инфузията на разтвора трябва да се завърши в рамките на 10-часовата граница на стабилност в периода на използване на 25 °C. Времето на инфузия зависи от обема за инфузия, скоростта и отговора на пациента и може да бъде например от 2 до 5 часа или по-дълго за пациент с тегло 100 kg.

Изтегляне в спринцовките

Като използвате остри игли 18G до 21G, бавно изтеглете целия изчислен обем на дозата ROSTAVIAN от флаконите в спринцовките.

Добавяне на вграден филтър и напълване на инфузионната система

- Включете филтъра в системата близо до мястото на инфузия.
- Напълнете тръбичките и филтъра с ROSTAVIAN.
- При смяна на филтрите по време на инфузията използвайте натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор за напълване и промиване.

Приложение

- Не прилагайте този лекарствен продукт, преди разтворът да достигне стайна температура.
- Вливайте разтвора в подходяща периферна вена чрез катетър за инфузия и програмируема помпа със спринцовка.
- Започнете инфузията със скорост 1 ml/min. Ако се понася, скоростта може да се увеличава на всеки 30 минути с 1 ml/min до максимална скорост 4 ml/min. Ако е клинично показано, при реакция, свързана с инфузията, намалете скоростта или спрете инфузията и ако е необходимо, приложете допълнителни лекарствени продукти, като системни антихистамини, кортикостероиди и/или интравенозни течности за овладяване на реакцията, свързана с инфузията, или преди възобновяване на инфузията. При възобновяване на инфузията започнете със скорост 1 ml/min и обмислете поддържането ѝ при поносимата преди това скорост за останалата част от инфузията.
- За да сте сигурни, че пациентът получава пълната доза, след инфузията на обема на последната спринцовка, съдържаща ROSTAVIAN, влейте достатъчен обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор през същата тръбичка и филтър и при същата скорост на инфузия.
- Запазете венозния достъп през последващия период на наблюдение.

Мерки, които да се предприемат при случайна експозиция

Всеки разлив на валоктокоген роксапарвовек трябва да се избърше с абсорбиращ марлен тампон, а мястото на разлива трябва да се дезинфекцира с помощта на разтвор на белина и след това с кърпички, напоени с алкохол.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и отпадъчните материали, които са били в контакт с ROSTAVIAN (твърди и течни отпадъци), трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за фармацевтични отпадъци.