

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorů genomu/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Valoctocogenum roxaparvecum je léčivý přípravek genové terapie, který exprimuje SQ formu lidského koagulačního faktoru VIII (hFVIII-SQ) s deletovanou doménou B. Jedná se o vektor založený na bázi nereplikujícího se rekombinantního adeno-asociovaného viru sérotypu 5 (AAV5), obsahující cDNA genu pro SQ formu lidského koagulačního faktoru VIII s deletovanou doménou B pod kontrolou promotoru specifického pro jaterní buňky.

Valoktokogen roxaparvevek je vytvářen v expresním systému bakuloviru, který je odvozen z buněk *Spodoptera frugiperda* (buněčná linie Sf9) pomocí technologie rekombinantní DNA.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden ml roztoku obsahuje valoctocogenum roxaparvecum 2×10^{13} vektorů genomu.

Jedna injekční lahvička obsahuje valoctocogenum roxaparvecum 16×10^{13} vektorů genomu v 8 ml roztoku.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 29 mg sodíku v jedné injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až bledě žlutý roztok s hodnotou pH v rozmezí 6,9–7,8 a s hodnotou osmolarity v rozmezí 364–445 mosm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ROCTAVIAN je indikován k léčbě pacientů s těžkou hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) u dospělých pacientů bez inhibitorů faktoru VIII v anamnéze a bez zjištěných protilátek proti adeno-asociovanému viru sérotypu 5 (AAV5).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie či poruch koagulace krve. Tento léčivý přípravek má být podáván ve zdravotnickém zařízení, kde je k dispozici personál a vybavení k okamžitému zásahu v případě reakcí spojených s infuzí (viz body 4.4 a 4.8).

Přípravek ROCTAVIAN smí být podáván pouze pacientům, u kterých byla validovaným testem prokázána nepřítomnost protilátek proti AAV5.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku ROCTAVIAN je 6×10^{13} vektorů genomu na kilogram tělesné hmotnosti (vg/kg) podaných jako jednorázová intravenózní infuze.

Výpočet dávky pacienta v mililitrech (ml) a počtu potřebných injekčních lahviček

- Výpočet objemu dávky pacienta v ml:

Tělesná hmotnost v kg vynásobená 3 = dávka v ml

Multiplikační faktor 3 představuje dávku na jeden kilogram (6×10^{13} vg/kg) dělenou množstvím vektorů genomu v jednom ml roztoku přípravku ROCTAVIAN (2×10^{13} vg/ml).

- Výpočet počtu injekčních lahviček, které je třeba rozmrazit:

Objem dávky pacienta (ml) dělený 8 = počet injekčních lahviček, které je třeba rozmrazit (zaokrouhлено nahoru na nejbližší celý počet injekčních lahviček).

Faktor dělení 8 představuje minimální objem přípravku ROCTAVIAN extrahovatelný z injekční lahvičky (8 ml).

Tabulka 1: Příklad objemu dávky a počtu injekčních lahviček, které je třeba rozmrazit

Tělesná hmotnost pacienta	Objem dávky pacienta (ml) (tělesná hmotnost vynásobená 3)	Počet injekčních lahviček, které je třeba rozmrazit (objem dávky dělený 8 a poté zaokrouhлено nahoru)
70 kg	210 ml	27 injekčních lahviček (zaokrouhлено nahoru z 26,25)

Vysazení koncentrátů faktoru VIII / hemostatik

Při vysazení koncentrátů faktoru VIII / hemostatik má lékař zvážit následující:

- hodnoty aktivity faktoru VIII pacienta jsou zvýšené natolik, aby nedocházelo k epizodám spontánního krvácení,
- doba účinku koncentrátů faktoru VIII / hemostatik.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost valoktokogenu roxaparoveku u pacientů s jaterními poruchami nebyly stanoveny. Valoktokogen roxaparovek je kontraindikován u pacientů s akutními či nekontrolovanými chronickými jaterními infekcemi nebo u pacientů se známou významnou jaterní fibrózou či cirhózou (viz bod 4.3). Tento léčivý přípravek se nedoporučuje k použití u pacientů s jinými jaterními poruchami (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou doporučeny žádné úpravy dávkování.

Starší pacienti

U starších pacientů nejsou doporučeny žádné úpravy dávkování. U pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici omezené údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku ROCTAVIAN u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek ROCTAVIAN se musí podávat intravenózní infuzí. Nepodávejte jako intravenózní injekci nebo bolus.

Podávejte tento léčivý přípravek ve zdravotnickém zařízení, kde je k dispozici personál a vybavení k okamžitému zásahu v případě reakcí spojených s infuzí (viz body 4.4 a 4.8).

Podávání přípravku ROCTAVIAN lze zahájit s rychlostí infuze 1 ml/min, kterou lze každých 30 minut zvýšit o 1 ml/min až na maximální rychlost 4 ml/min. Rychlost infuze lze zpomalit nebo přerušit, pokud se u pacienta rozvine reakce spojená s infuzí (viz bod 4.4).

Podrobný návod k přípravě, podání a likvidaci tohoto léčivého přípravku je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Probíhající infekce buď akutní, nebo nekontrolované chronické; nebo pacienti se známou významnou jaterní fibrózou či cirhózou (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pacienti s již dříve existujícími protilátkami proti kapsidě vektoru AAV5

Zkušenost u pacientů s již dříve přítomnými protilátkami proti kapsidě vektoru AAV5 je omezená. Studie 270-201 a 270-301 vylučovaly pacienty se zjištěnými protilátkami proti AAV5 při screeningu (viz bod 5.1).

Tvorba protilátek proti AAV5 může probíhat po přirozené expozici. Jelikož dosud není známo, zda či za jakých podmínek lze valoktokogen roxaparvovek bezpečně a účinně podávat v přítomnosti protilátek proti AAV5, není tento léčivý přípravek určen k použití u pacientů se zjištěnými protilátkami proti AAV5. Před podáním musí být nepřítomnost protilátek prokázána pomocí vhodně validovaného testu (viz body 4.1 a 4.2).

Jaterní reakce a případný vliv jaterních poruch nebo hepatotoxických látek

Jaterní poruchy a hepatotoxické látky

Zkušenosti u pacientů s jaterními poruchami nebo u pacientů, kteří dostávají potenciálně hepatotoxické léčivé přípravky, jsou omezené (viz bod 5.1). Bezpečnost a účinnost přípravku

ROCTAVIAN za těchto okolností nebyly stanoveny. Účinnost valoktokogenu roxaparoveku závisí na hepatocelulární expresi hFVIII-SQ. Není známo, do jaké míry může snížený počet transdukovatelných jaterních buněk (například v důsledku cirhózy) nebo postupná ztráta transdukovaných jaterních buněk (například v důsledku aktivní hepatitidy nebo expozice účinkům hepatotoxických látek) ovlivnit terapeutický účinek valoktokogenu roxaparoveku.

Valoktokogen roxaparovek je kontraindikován u pacientů s akutními či nekontrolovanými chronickými jaterními infekcemi nebo u pacientů se známou významnou jaterní fibrózou či cirhózou (viz bod 4.3). Tento léčivý přípravek se nedoporučuje u pacientů s jinými jaterními poruchami, abnormalitami výsledků laboratorních testů jater (hodnoty ALT, AST, GMT nebo celkového bilirubinu vyšší než 1,25násobek ULN na základě nejméně 2 měření nebo INR 1,4 nebo vyšší) ani u pacientů s anamnézou maligního nádoru jater (viz část Monitorování jaterních funkcí a faktoru VIII). Před předepsáním valoktokogenu roxaparoveku mají být pacienti vyšetřeni z hlediska maligního nádoru jater.

Před nasazením tohoto léčivého přípravku u pacientů s jakoukoli jaterní poruchou nebo u pacientů užívajících potenciálně hepatotoxické léky má lékař zohlednit riziko sníženého terapeutického účinku a závažnějších jaterních reakcí, případně nutnosti provést změnu souběžných léčivých přípravků, přičemž je třeba poskytnout čas k odstranění léčivých přípravků z těla (tzv. washout) (viz body 4.5 a 4.8).

Účinek konzumace alkoholu na intenzitu a dobu trvání terapeutického účinku není znám. V klinických studiích byla některá zvýšení hodnot ALT připisována konzumaci alkoholu. Doporučuje se, aby pacienti nekonzumovali alkohol po dobu nejméně jednoho roku po podání léčivého přípravku a aby následně omezili užívání alkoholu.

Jaterní reakce

Po podání valoktokogenu roxaparoveku se u většiny pacientů (82 % pacientů) projeví jaterní reakce indikované zvýšenou hodnotou ALT (viz bod 4.8), z nichž některé časově korelovaly se sníženou expresí transgenu bílkoviny, která je zdrojem faktoru VIII. Mechanismus těchto reakcí dosud nebyl stanoven.

Hodnoty ALT a hodnoty aktivity faktoru VIII mají být monitorovány po podání valoktokogenu roxaparoveku (viz část Monitorování jaterních funkcí a faktoru VIII) a v odpovědi na zvýšení hladiny ALT může být zapotřebí zahájit léčbu kortikosteroidy ke kontrole jaterních reakcí a prevenci nebo zmírnění případného snížení exprese transgenu.

Při stanovování indikace a načasování podávání valoktokogenu roxaparoveku pro daného pacienta má lékař zajistit dostupnost pacienta pro pečlivé sledování jaterních laboratorních parametrů a aktivity faktoru VIII po podání a ověřit, zda jsou rizika spojená s režimem kortikosteroidů pro daného pacienta přijatelná. Zkušenosti s režimy využívajícími jiná imunosupresiva jsou omezené (viz bod 4.8).

Testy faktoru VIII

Aktivita faktoru VIII vyvolaná přítomností přípravku ROCTAVIAN v lidské plazmě je vyšší, je-li stanovena pomocí jednostupňového testu srážení krve (OS) než při použití chromogenní metody (CS). V rámci klinických studií byla zjištěna vysoká korelace mezi testy OS a CS u hodnot aktivity faktoru VIII v celém rozsahu výsledků každého z testů. Pro rutinní klinické monitorování hodnot aktivity faktoru VIII lze použít kterýkoli z těchto testů. Převodní poměr mezi těmito testy lze aproximovat na základě výsledků klinických studií následovně: $OS = 1,5 \times CS$. Například hodnota aktivity faktoru VIII 50 IU/dl pomocí CS se vypočítá na hodnotu 75 IU/dl pomocí OS. V klinických studiích byly použity následující centrální laboratorní testy: kyselina ellagová pro OS (podobné výsledky byly získány pro oxid křemičitý a kaolin) a bovinní faktor IX pro CS (podobné výsledky byly získány pro lidský faktor IX).

Při přechodu z hemostatických přípravků (např. emicizumab) před terapií valoktokogenem roxaparvovekem mají lékaři následovat příslušné informace o přípravku, aby se během přechodné doby vyvarovali případné interference s testem aktivity faktoru VIII.

Monitorování jaterních funkcí a faktoru VIII

V prvním roce po podání přípravku ROCTAVIAN je účelem monitorování jaterních funkcí a faktoru VIII detekovat zvýšení hodnoty ALT, které může být doprovázeno sníženou aktivitou faktoru VIII a může naznačovat potřebu zahájit léčbu kortikosteroidy (viz body 4.2 a 4.8). Po prvním roce po podání je monitorování jaterních funkcí určeno k rutinnímu hodnocení stavu jater a monitorování faktoru VIII je určeno k hodnocení rizika krvácení.

Před podáním přípravku ROCTAVIAN je třeba zajistit vyhodnocení stavu jater ve výchozím stavu (včetně funkčních jaterních testů do 3 měsíců a nedávného vyhodnocení fibrózy buď pomocí zobrazovacích metod, jako je např. ultrazvuková elastografie, nebo laboratorního vyšetření do 6 měsíců). Za účelem stanovení hodnoty ALT pacienta ve výchozím stavu před podáním zvažte získání alespoň dvou měření hodnot ALT nebo použijte průměr předchozích měření hodnot ALT. Je doporučeno hodnotit jaterní funkce pacienta multidisciplinárně společně s hepatologem, aby mohlo být monitorování maximálně přizpůsobeno individuálnímu stavu pacienta.

Za účelem testování jaterních funkcí ve výchozím stavu a monitorování v průběhu času se doporučuje (je-li to možné) použít stejnou laboratoř k testování, zejména během časového rozmezí pro rozhodování o léčbě kortikosteroidy, aby se minimalizoval dopad mezilaboratorní variability.

Po podání mají být monitorovány hodnoty ALT a hodnoty aktivity faktoru VIII pacienta podle tabulky 2. Aby bylo možné usnadnit interpretaci výsledků hodnot ALT, sledování hodnot ALT má být doprovázeno monitorováním hodnoty aspartátaminotransferázy (AST) a kreatinfosfokinázy (CPK), které pomohou vyloučit alternativní příčiny zvýšení hodnoty ALT (včetně potenciálně hepatotoxických léčivých přípravků či látek, konzumace alkoholu nebo namáhavého cvičení). Na základě zvýšení hodnoty ALT pacienta může být indikována léčba kortikosteroidy (viz část „Léčba kortikosteroidy“). Během snižování dávky kortikosteroidů se doporučuje monitorování jednou týdně a v případě, je-li to klinicky indikováno.

Musí se zajistit, aby byl pacient po podání k dispozici pro časté monitorování jaterních laboratorních parametrů a aktivity faktoru VIII.

Tabulka 2: Monitorování jaterních funkcí a aktivity faktoru VIII

	Měření	Časové rozmezí	Frekvence monitorování^a
Před podáním	Funkční jaterní testy	Do 3 měsíců před infuzí	Měření ve výchozím stavu
	Nedávné vyhodnocení fibrózy	Do 6 měsíců před infuzí	
Po podání	Hodnota ALT a aktivita faktoru VIII ^b	Prvních 26 týdnů	Týdně
		26. až 52. týden (1. rok)	Každé 2 až 4 týdny
		1. rok až konec 2. roku	<ul style="list-style-type: none"> • Každé 3 měsíce pro pacienty s hodnotou aktivity faktoru VIII > 5 IU/dl • Zvažte častější monitorování u pacientů s hodnotami aktivity faktoru VIII ≤ 5 IU/dl a zvažte stabilitu hodnot faktoru VIII a známky krvácení.
		Po 2. roce	<ul style="list-style-type: none"> • Každých 6 měsíců pro pacienty s aktivitou faktoru VIII > 5 IU/dL • Zvažte častější monitorování u pacientů s hodnotami aktivity faktoru VIII ≤ 5 IU/dl a zvažte stabilitu hodnot faktoru VIII a známky krvácení.

^a Během snižování dávky kortikosteroidů se doporučuje monitorování jednou týdně a v případě je-li to klinicky indikováno. Úprava frekvence monitorování může být indikována v závislosti na individuální situaci.

^b Monitorování hodnot ALT má být doprovázeno monitorováním AST a CPK, aby bylo možné vyloučit alternativní příčiny zvýšení hodnot ALT (včetně potenciálně hepatotoxických léků či látek, konzumace alkoholu nebo fyzické námahy).

Pokud se pacient navrátí k profylaktickému používání koncentrátů faktoru VIII / hemostatik za účelem kontroly hemostázy, zvažte sledování a léčbu v souladu s pokyny pro tyto látky. Každoroční zdravotní prohlídka má zahrnovat funkční jaterní testy.

Variabilita aktivity faktoru VIII

Po podání tohoto přípravku byla pozorována variabilita hodnot aktivity faktoru VIII mezi jednotlivými pacienty, přičemž možné rizikové faktory pro tuto variabilitu nebyly identifikovány. Ve studii 270-301 nebylo možné variabilitu mezi pacienty vysvětlit charakteristikami pacientů, demografickými údaji ve výchozím stavu ani jinými prediktivními faktory. Někteří pacienti mohou

mít po léčbě přípravkem ROCTAVIAN nízké hladiny aktivity faktoru VIII, ale přesto mohou čerpat klinický přínos v podobě snížení potřeby exogenního faktoru VIII a snížení roční míry krvácení. V rámci studované populace byl trend nižších hodnot aktivity faktoru VIII pozorován u černošských pacientů. Kvůli malé velikosti vzorku, omezenému počtu pracovišť zařazujících černošské pacienty vzhledem k celkové populaci, existenci potenciálních zkreslujících faktorů a četným post-hoc analýzám nebyl tento trend dostatečný k tomu, aby dokázal poskytnout směrodatné závěry o rozdílech v míře odpovědi na základě rasy nebo jiných faktorů ovlivňujících expresi faktoru VIII po infuzi valoktokogenu roxaparvoveku. Navzdory rozdílům v hodnotách aktivity faktoru VIII bylo využito ABR a analýzovaného faktoru VIII mezi různými rasami podobně.

Léčba kortikosteroidy

V rámci studie 270-301 bylo po pozorovaném zvýšení hodnot ALT zahájeno podávání kortikosteroidů k tlumení potenciálních zánětlivých reakcí a souvisejících možných snížení exprese faktoru VIII. K dispozici je doporučený režim kortikosteroidů vycházející z aktuální klinické zkušenosti. Rizika a požadovaná opatření naleznete v informacích o přípravku obsahujícím kortikosteroid.

Doporučuje se provést vyhodnocení alternativních příčin zvýšení hodnot ALT (včetně potenciálně hepatotoxických léčivých přípravků či látek, konzumace alkoholu nebo fyzické námahy pacienta), jsou-li hodnoty ALT pacienta vyšší než 1,5násobek této hodnoty ve výchozím stavu (viz definice výchozího stavu výše v části „Monitorování jaterních funkcí a faktoru VIII“) nebo vyšší než ULN. Má být zváženo opakované laboratorní vyšetření hodnoty ALT do 24 až 48 hodin, a je-li to klinicky indikováno, provedení dalších testů k vyloučení alternativní příčiny pro zvýšení hodnoty ALT, (viz bod 4.5). Pokud neexistuje alternativní příčina zvýšení hodnoty ALT, je třeba ihned zahájit režim s kortikosteroidy s denní dávkou 60 mg prednisonu (nebo ekvivalentní dávkou jiného kortikosteroidu) po dobu 2 týdnů. Denní dávku kortikosteroidů lze postupně snižovat podle tabulky 3. Pacienti s hodnotou ALT ve výchozím stavu mezi > ULN a $1,25 \times$ ULN mají zahájit režim kortikosteroidů popsany v tabulce 3, jestliže se jejich hodnota ALT zvýší nad 1,5násobek této hodnoty ve výchozím stavu.

U pacientů, kteří nedosáhli hodnot aktivity faktoru VIII alespoň 5 UI/dl do 5 měsíců, podávání kortikosteroidů nezlepšilo expresi faktoru VIII. Zahájení nebo prodloužení léčby kortikosteroidy na déle než 5 měsíců v této populaci má omezený přínos, pokud není určeno k zvládnutí významného zvýšení hodnot ALT nebo obav o stav jater.

Informace o přínosu zahájení nové léčby kortikosteroidy po prvním roce po podání přípravku ROCTAVIAN jsou omezené.

Tabulka 3: Doporučený režim kortikosteroidů v odpovědi na zvýšení hodnot ALT

	Režim (prednison nebo ekvivalentní dávka jiného kortikosteroidu)
Zahajovací dávka^a	60 mg denně po dobu 2 týdnů
Snižování dávky^b	40 mg denně po dobu 3 týdnů 30 mg denně po dobu 1 týdne 20 mg denně po dobu 1 týdne 10 mg denně po dobu 1 týdne

^a Pokud hodnota ALT stále stoupá nebo se po 2 týdnech nezlepšila, zvýšte dávku kortikosteroidů až na maximum 1,2 mg/kg po vyloučení alternativních příčin zvýšení hodnoty ALT.

^b Snížení dávky kortikosteroidů lze zahájit po 2 týdnech, pokud hodnoty ALT setrvávají stabilní, a/nebo dříve, pokud začnou klesat. Snížení dávky může být individualizováno na základě průběhu jaterních funkcí, s ohledem na zdravotní stav pacienta, toleranci kortikosteroidů a potenciální syndrom z vysazení.

Pokud jsou kortikosteroidy kontraindikovány, je možné zvážit jinou imunosupresivní léčbu. Je doporučeno domluvit multidisciplinární konzultaci společně s hepatologem, aby mohly být alternativa ke kortikosteroidům a monitorování maximálně přizpůsobeny individuálnímu stavu pacienta. Lékaři mají také zvážit vysazení kortikosteroidů v případech, kdy jsou kortikosteroidy neúčinné nebo nejsou tolerovány. S používáním alternativních imunosupresiv jsou omezené zkušenosti (viz bod 4.8). Pokud se hodnota ALT nezlepší ani po 4 týdnech na maximální dávce kortikosteroidů a překračuje $3 \times \text{ULN}$, lze zvážit alternativní imunosupresiva a také další prostudování jiných příčin zvýšení hodnot ALT.

V současné době probíhá výzkum s cílem nalézt optimální režim kortikosteroidů.

Musí se vyhodnotit způsobilost pacienta k užívání kortikosteroidů, které může být nezbytné na delší časové období. Musí se zajistit, aby rizika spojená s popsáním režimem byla pro jednotlivé pacienty pravděpodobně přijatelná.

Reakce spojené s infuzí

Reakce spojené s infuzí valoktokogenu roxaparoveku mohou mít různé projevy (jako jsou kožní, slizniční, respirační, gastrointestinální a kardiovaskulární projevy a pyrexie) a mohou vyžadovat snížení rychlosti infuze, přerušování infuze, farmakologickou intervenci a dlouhodobé pozorování (viz body 4.2 a 4.8).

Pacienti mají být monitorováni během infuze a po ní z hlediska výskytu akutních reakcí na infuzi (viz bod 4.8). Při propuštění z nemocnice má být pacient poučen, že v případě nové nebo rekurentní reakce musí vyhledat lékařskou pomoc.

Riziko trombotických příhod

Zvýšení aktivity faktoru VIII může přispívat k individuálnímu riziku žilních a tepenných trombotických příhod u pacienta způsobených větším počtem faktorů. S léčbou pacientů s relevantními žilními nebo tepennými trombotickými/tromboembolickými příhodami nebo známou trombofilií v anamnéze nejsou žádné zkušenosti.

U některých pacientů došlo ke zvýšení hodnot aktivity faktoru VIII až na hodnoty vyšší než ULN (viz bod 4.8).

Pacienti mají být hodnoceni před podáním valoktokogenu roxaparoveku a po něm z hlediska rizikových faktorů pro vznik trombózy a obecných rizikových faktorů kardiovaskulárních příhod. Podle dosažených hodnot aktivity faktoru VIII mají být pacienti instruováni podle jejich individuálního zdravotního stavu. V případě jakýchkoli známek nebo příznaků, které by mohly indikovat trombotickou příhodu, má pacient neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

Antikoncepční opatření v souvislosti s vylučováním transgenní DNA do spermatu

Pacienti mužského pohlaví musí být poučeni o nutnosti účinné antikoncepce pro ně samotné i pro jejich partnerky ve fertilním věku (viz bod 4.6).

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

S darováním krve nebo orgánů, tkání a buněk pro transplantaci po genové terapii na bázi vektoru AAV nejsou žádné zkušenosti. Z tohoto důvodu pacienti léčení tímto léčivým přípravkem nesmějí darovat krev ani buňky, tkáň či orgány pro transplantaci. Tyto informace jsou uvedeny v kartě pacienta, která má být pacientovi předána po léčbě.

Imunokompromitovaní pacienti

Do předregistračních klinických studií nebyli zařazeni žádní imunokompromitovaní pacienti ani pacienti podstupující léčbu imunosupresivy v rámci 30 dnů před infuzí valoktokogenu roxaparoveku.

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u těchto pacientů nebyly stanoveny. Použití u imunokompromitovaných pacientů je založeno na úsudku předepisujícího lékaře s přihlédnutím k celkovému zdravotnímu stavu pacienta a k možnosti použití kortikosteroidů po léčbě valoktokoginem roxaparovekem.

HIV pozitivní pacienti

Valoktokoginem roxaparovekem bylo léčeno pouze několik HIV infekčních pacientů, a to v rámci klinických studií. Z nich měl jeden pacient zvýšení jaterních enzymů, což svědčí o interakci s efavirenzem, který pacient užíval v rámci léčebného režimu HIV. Vzhledem k riziku hepatotoxicity a/nebo účinku na expresi faktoru VIII je třeba před zahájením léčby a po léčbě pečlivě vyhodnotit stávající antiretrovirovou terapii pacienta s infekcí virem HIV s valoktokoginem roxaparovekem. Je třeba se obrátit na lékaře léčícího infekci HIV, aby zvážil, zda by pro pacienta mohla být dostupná a vhodná méně hepatotoxická antiretrovirová terapie, a je-li to indikováno, má být tento pacient převeden na novou antiretrovirovou terapii, kdykoli je to patřičné (viz bod 4.5).

Pacienti s probíhajícími infekcemi

S podáváním přípravku ROCTAVIAN pacientům s akutními infekcemi (jako jsou akutní respirační infekce nebo akutní hepatitida) nebo nekontrolovanými chronickými infekcemi (jako je chronická aktivní hepatitida B) nejsou k dispozici žádné zkušenosti. Je možné, že tyto infekce ovlivňují odpověď na valoktokogen roxaparovek a snižují jeho účinnost, případně způsobují nežádoucí účinky. Z tohoto důvodu je tento léčivý přípravek kontraindikován u pacientů s těmito infekcemi (viz bod 4.3). Pokud jsou přítomny známky a příznaky akutních nebo nekontrolovaných chronických aktivních infekcí, musí být léčba odložena, dokud nebude infekce vyřešena nebo pod kontrolou.

Pacienti s inhibitory faktoru VIII, monitorování inhibitorů

Pacienti, kteří mají nebo měli inhibitory (neutralizační protilátky) faktoru VIII, byli z účasti v klinických studiích vyloučeni. Zda a do jaké míry tyto inhibitory ovlivňují bezpečnost nebo účinnost valoktokogenu roxaparoveku, není známo.

Všichni pacienti byli negativní na inhibitory faktoru VIII ve všech časových bodech hodnocených po infuzi.

Přípravek ROCTAVIAN není určen k použití u pacientů s inhibitory faktoru VIII v anamnéze.

Po podání valoktokogenu roxaparoveku mají být pacienti monitorováni z hlediska výskytu inhibitorů faktoru VIII, a to pomocí vhodných klinických pozorování a laboratorních testů.

Použití koncentrátů faktoru VIII nebo hemostatik po léčbě valoktokoginem roxaparovekem

Po podání valoktokogenu roxaparoveku:

- Koncentráty faktoru VIII / hemostatika mají být používány v případě invazivních výkonů, operací, traumat nebo krvácení, v souladu s metodickými pokyny pro současnou léčbu hemofilie a podle současné hodnoty aktivity faktoru VIII pacienta.
- Pokud jsou hladiny aktivity faktoru VIII u pacienta trvale nižší než 5 IU/dl a pacient má rekurentní epizody spontánního krvácení, mají lékaři zvážit použití koncentrátů faktoru VIII / hemostatik za účelem minimalizace takových epizod, v souladu se současnými doporučenými postupy k léčbě hemofilie. Cílové klouby mají být léčeny v souladu s příslušnými doporučenými postupy k léčbě.

Opakování léčby a vliv na jiné léčby na bázi AAV

Dosud není známo, zda a za jakých podmínek lze terapii valoktokoginem roxaparovekem opakovat a do jaké míry by zkříženě reagující protilátky mohly interagovat s kapsidami vektorů AAV používanými v jiných genových terapiích, což by potenciálně mohlo ovlivnit jejich účinnost.

Riziko malignit v důsledku integrace vektoru

Analýza integračních míst byla provedena v klinických studiích na vzorcích jater 5 pacientů léčených přípravkem ROCTAVIAN. Vzorky byly sbírány v období přibližně 0,5–4,1 roku od podání. Integrace vektoru do lidské genomové DNA byla pozorována ve všech vzorcích.

Přípravek ROCTAVIAN může vstoupit také do DNA jiných buněk v lidském těle (v klinické studii byl např. zjištěn ve vzorcích DNA z příušní žlázy jednoho z pacientů léčených přípravkem ROCTAVIAN). Klinický význam jednotlivých příhod integrace není k danému datu znám, ale připouští se, že jednotlivé příhody integrace by mohly potenciálně přispět k riziku malignit (viz bod 5.3).

Dosud nebyly hlášeny žádné případy malignit souvisejících s léčbou přípravkem ROCTAVIAN. V případě, že se objeví malignita, je třeba kontaktovat držitele rozhodnutí o registraci, který poskytne pokyny týkající se odběru vzorků pacienta k analýze integračních míst.

Období dlouhodobého následného sledování

Očekává se, že pacienti budou zařazeni do registru, který bude sledovat pacienty s hemofilií po dobu 15 let, za účelem zdůvodnění dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti této genové terapie.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 29 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Před podáním valoktokogenu roxaparveku mají být zkontrolovány stávající léčivé přípravky pacienta, aby bylo možné určit, zda nemají být upraveny, aby se zabránilo očekávaným interakcím popsaným v tomto bodě.

Souběžná medikace pacientů má být po podání valoktokogenu roxaparveku monitorována, a to zejména během prvního roku, a má být zhodnocena potřeba změny souběžných léčivých přípravků podle stavu jater a rizika pacienta. Při nasazení nové medikace se doporučuje důkladně monitorovat hodnotu ALT a aktivitu faktoru VIII (například jednou týdně až jednou za 2 týdny během prvního měsíce), aby bylo možné zjistit potenciální účinky na hodnotu ALT nebo na aktivitu faktoru VIII.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí *in vivo*.

Hepatotoxické léčivé přípravky nebo látky

Při používání s hepatotoxickými léky nebo hepatotoxickými látkami je třeba dbát opatrnosti kvůli omezené zkušenosti. Bezpečnost a účinnost valoktokogenu roxaparveku za těchto okolností nebyly stanoveny (viz bod 4.4).

Před podáváním valoktokogenu roxaparveku pacientům dostávajícím potenciálně hepatotoxické léčivé přípravky nebo užívajícím jiné hepatotoxické látky (včetně alkoholu, potenciálně hepatotoxických rostlinných přípravků a doplňků stravy) a při rozhodování o přijatelnosti těchto látek po léčbě valoktokogenu roxaparvekem, mají lékaři zohlednit skutečnost, že mohou snižovat účinnost valoktokogenu roxaparveku a zvyšovat riziko závažnějších jaterních reakcí, zejména během prvního roku po podání valoktokogenu roxaparveku (viz bod 4.4).

Isotretinoin

U jednoho pacienta byla zjištěna snížená hodnota aktivity faktoru VIII bez zvýšení hodnoty ALT po nasazení léčby systémovým isotretinoinem po infuzi valoktokogenu roxaparoveku; hodnota aktivity faktoru VIII byla 75 IU/dl v 60. týdnu a přechodně se snížila na < 3 IU/dl v 64. týdnu, a to po zahájení léčby isotretinoinem. Po vysazení isotretinoinu (v 72. týdnu) se aktivita faktoru VIII vylepšila na 46 IU/dl ve 122. týdnu. Studie *in vitro* na lidských primárních hepatocytech ukázala, že isotretinoin tlumil expresi faktoru VIII nezávisle na hepatotoxicitě. Isotretinoin se nedoporučuje u pacientů, kteří vykazují přínos z léčby valoktokogendem roxaparovekem.

Efavirenz

U jednoho HIV pozitivního pacienta léčeného antiretrovirovou terapií sestávající z efavirenzu, lamivudinu a tenofoviru došlo ve 4. týdnu k asymptomatickému zvýšení hodnoty ALT, AST a GMT (> 5,0 × ULN) podle Obecných terminologických kritérií nežádoucích příhod (CTCAE) stupně 3 a ke zvýšení hodnoty sérového bilirubinu stupně 1 (> ULN a až do 1,5 × ULN), což svědčí o interakci s efavirenzem (viz bod 4.4). Reakce nebyla reakcí na léčbu kortikosteroidy, nýbrž reakcí na vysazení efavirenzu a byla vyřešena poté, co byla antiretrovirová terapie změněna na režim bez efavirenzu. Pacient byl později převeden zpět na profylaktické používání koncentrátů faktoru VIII/hemostatik. Studie *in vitro* na lidských primárních hepatocytech ukázala, že efavirenz tlumil expresi faktoru VIII nezávisle na hepatotoxicitě. Efavirenz se nedoporučuje u pacientů, kteří vykazují přínos z léčby valoktokogendem roxaparovekem. Má být zváženo použití léčby bez efavirenzu.

Interakce s látkami, které mohou snižovat nebo zvyšovat plazmatické koncentrace kortikosteroidů

Látky, které mohou snižovat nebo zvyšovat koncentraci kortikosteroidů v plazmě (například látky, které indukují nebo inhibují cytochrom P450 3A4), mohou snižovat účinnost léčby kortikosteroidy nebo zvyšovat nežádoucí účinky této léčby (viz bod 4.4).

Vakcinace

Před infuzí valoktokogenu roxaparoveku se ujistěte, že je vakcinace pacienta aktuální. Může být nutné upravit vakcinační schéma pacienta tak, aby vyhovovalo souběžné imunomodulační terapii (viz bod 4.4). Živé vakcíny nemají být podávány pacientům během imunomodulační terapie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Nebyly provedeny žádné specializované studie fertility / embryonální studie, které by zjistily, zdali použití tohoto přípravku u žen ve fertilním věku a během těhotenství může být škodlivé pro novorozence (teoretické riziko integrace virového vektoru do fetálních buněk prostřednictvím vertikálního přenosu). Navíc nejsou k dispozici žádné údaje pro konkrétní doporučení, jak dlouho mají ženy ve fertilním věku používat antikoncepci. Z toho důvodu se podávání přípravku ROCTAVIAN u žen ve fertilním věku nedoporučuje.

Antikoncepce pro muže po podání přípravku

V klinických studiích byla po podání přípravku ROCTAVIAN po přechodnou dobu ve spermatu zjištělná transgenická DNA (viz body 4.4 a 5.2).

Po dobu 6 měsíců po podání přípravku ROCTAVIAN

- musí léčení pacienti v reprodukčním věku a jejich ženské partnerky ve fertilním věku zabránit početí či jej odložit používáním dvoubariérové antikoncepce a
- muži nesmějí darovat sperma.

Těhotenství

Zkušenosti týkající se používání tohoto léčivého přípravku během těhotenství nejsou k dispozici. U přípravku ROCTAVIAN nebyly prováděny reprodukční studie na zvířatech. Není známo, zda tento léčivý přípravek může způsobit poškození plodu, je-li podán těhotné ženě, nebo zda může ovlivnit reprodukční schopnosti. Přípravek ROCTAVIAN se během těhotenství nemá podávat.

Kojení

Není známo, zda se valoktokogen roxaparvovek vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek ROCTAVIAN se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné neklinické ani klinické studie za účelem hodnocení účinku valoktokogenu roxaparvoveku na fertilitu (další informace jsou uvedeny v odstavci „Antikoncepce po podání mužům“).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Infuze valoktokogenu roxaparvoveku může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Z důvodu potenciálních nežádoucích účinků, jako je přechodná presynkopa, závrať, únava a bolest hlavy, které se u pacientů objevily krátce po podání valoktokogenu roxaparvoveku, mají být pacienti poučeni, aby byli při řízení a obsluze strojů opatrní, dokud si nebudou jisti, že tento léčivý přípravek na ně nemá nepříznivý vliv (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastější nežádoucí účinky přípravku ROCTAVIAN patřily zvýšené hodnoty ALT (82 %), AST (69 %), LDH (57 %) a CPK (44 %), nauzea (37 %) a bolest hlavy (35 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující popsané nežádoucí účinky jsou založeny na celkovém počtu 141 pacientů ze studií 270-201 a 270-301, všichni s dávkou 6×10^{13} vg/kg po dobu až 275 týdnů (viz bod 5.1).

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle třídy orgánového systému dle klasifikace MedDRA a podle frekvence. Frekvence výskytu jsou rozděleny do následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Tabulkový seznam nežádoucích účinků valoktokogenu roxaparvoveku

Třída orgánového systému dle klasifikace MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Příznaky podobné chřipce	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Hodnoty aktivity faktoru VIII nad ULN ^a	Velmi časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce ^b	Časté

Třída orgánového systému dle klasifikace MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Závrat ^b	Časté
	Presynkopa ^b	Méně časté
Srdeční poruchy	Zvýšený krevní tlak ^b	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe ^b	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem	Velmi časté
	Dyspepsie	Časté
Poruchy jater a žlučových cest ^c	Zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení GMT, zvýšení bilirubinu a zvýšení LDH	Velmi časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka ^d , pruritus ^b	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Zvýšení CPK	Velmi časté
	Myalgie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ^e	Velmi časté
	Reakce spojená s infuzí ^f	Časté

^a Jeden nebo více případů hodnoty aktivity faktoru VIII > 170 IU/dl (ULN použitého CS) nebo > 150 IU/dl (ULN použitého OS). Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

^b Považováno za nežádoucí účinek pouze během prvních 48 hodin po infuzi.

^c Odráží laboratorní abnormality nad ULN.

^d Vyrážka zahrnuje makulopapulózní vyrážku a kopřivku.

^e Únava zahrnuje letargii a malátnost.

^f Reakce spojené s infuzí zahrnují manifestace jako kožní, slizniční a respirační projevy (včetně kopřivky, pruritu, makulopapulózní vyrážky, kýchání, kašle, dyspnoe, rinorei, slzení očí a podráždění/škrábání v krku), gastrointestinální projevy (včetně nauzey a průjmu), kardiovaskulární projevy (včetně zvýšeného krevního tlaku, hypotenze, tachykardie a presynkopy) a muskuloskeletální projevy (včetně myalgie a bolesti dolní poloviny zad), ale i pyrexii, ztuhlost a třesavku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce spojené s infuzí

Jedenáct pacientů (8 %; 11/141) mělo reakce spojené s infuzí, jejichž příznaky se projevíly v průběhu infuze nebo během 6 hodin po jejím ukončení a zahrnovaly jeden nebo více z následujících: kožní, slizniční a respirační projevy (včetně kopřivky, pruritu, makulopapulózní vyrážky, kýchání, kašle, dyspnoe, rinorei, slzení očí a podráždění/škrábání v krku), gastrointestinální projevy (včetně nauzey a průjmu), kardiovaskulární projevy (včetně zvýšeného krevního tlaku, hypotenze, tachykardie a presynkopy) a muskuloskeletální projevy (včetně myalgie a bolesti dolní poloviny zad), ale i pyrexii, ztuhlost a třesavku. Medián doby do nástupu byla 1 hodina (rozmezí: 0,25; 5,87) od zahájení infuze a medián doby trvání byl 1 hodina. Čtyři pacienti měli reakci během infuze. Tři z těchto pacientů měli hypersenzitivní reakci CTCAE stupně 3 a bylo nutné dočasné přerušení infuze následované opětovným zahájením podávání pomalejší rychlostí. Všem pacientům, u kterých došlo k reakci spojené s infuzí, byla podána celá infuze. Sedmi z 11 pacientů byla podávána jedna nebo více z následujících medikací: systémová antihistaminika, kortikosteroidy a/nebo antiemetika. Navíc 1 pacient dostal intravenózně tekutiny a epinefrin. Všechny příhody reakcí spojených s infuzí odezněly bez následků.

Abnormality výsledků laboratorních testů jater

Tabulka 5 popisuje abnormality výsledků laboratorních testů jater po podání přípravku ROCTAVIAN. Více je charakterizováno zvýšení ALT, které může být doprovázeno sníženou aktivitou faktoru VIII a může naznačovat potřebu zahájit léčbu kortikosteroidy (viz bod 4.4).

Tabulka 5: Abnormality výsledků laboratorních testů jater u pacientů, kterým bylo podáváno 6×10^{13} vg/kg přípravku ROCTAVIAN ve studiích 270-201 a 270-301

	Počet pacientů (%) n = 141
Zvýšení ALT > ULN	116 (82 %)
CTCAE stupně 2 ^a	29 (21 %)
CTCAE stupně 3 ^b	12 (9 %)
Zvýšení AST > ULN^c	97 (69 %)
CTCAE stupně 2 ^a	16 (11 %)
CTCAE stupně 3 ^b	9 (6 %)
Zvýšení GMT > ULN^c	24 (17 %)
CTCAE stupně 2 ^a	2 (1 %)
CTCAE stupně 3 ^b	1 (1 %)
Zvýšení bilirubinu > ULN^{c,d}	18 (13 %)
CTCAE stupně 2 ^e	5 (4 %)
Zvýšení LDH > ULN	80 (57 %)

^a CTCAE stupně 2: > 3,0 a až do 5,0 × ULN

^b CTCAE stupně 3: > 5,0 × ULN

^c Hodnoty po výchozím stavu jsou založeny na nejvyšším stupni CTCAE

^d Žádný pacient neměl zvýšení CTCAE stupně 3

^e CTCAE stupně 2: > 1,5 a až do 3,0 × ULN

Zvýšení ALT

Čtyřicet šest procent zvýšení ALT nad ULN se vyskytla během prvních 26 týdnů; 31 % zvýšení ALT se vyskytlo během 27. až 52. týdne a 23 % zvýšení ALT se vyskytlo po 52. týdnu po podání. Medián doby trvání zvýšení ALT nad ULN byl 3 týdny. Devadesát pět ze 141 pacientů (67 %) mělo dvě nebo více epizod zvýšení ALT nad ULN.

U dvanácti (9 %) pacientů došlo ke zvýšení ALT stupně 3 (celkem 15 epizod). Rozsah zvýšení ALT stupně 3 byl 216 IU/dl až 623 IU/dl. Většina zvýšení ALT stupně 3 (73 %) se vyskytla během prvních 26 týdnů, 3 (20 %) se vyskytlo během prvních 27 až 52 týdnů a 1 (7 %) se vyskytla po 52. týdnu po podání. Všechna zvýšení ALT stupně 3 vymizela po podání kortikosteroidů, včetně případu 2 pacientů, kteří dostávali i.v. methylprednisolon.

U pacientů, u kterých došlo ke zvýšení ALT nad ULN, byl medián (rozsah) doby trvání do počátečního snížení ALT (definovaný jako první pokles o alespoň 10 U/l nebo ALT ≤ ULN) po nově zahájené léčbě kortikosteroidy nebo zvýšení dávky kortikosteroidů 8 (2, 71) dnů.

Použití imunosupresiv k prevenci nebo zmírnění zvýšení ALT

V rámci studie 270-301 dostávalo 106 ze 134 pacientů (79 %) léčbu kortikosteroidy (prednison nebo prednisolon) v odpovědi na zvýšení ALT, počínaje mediánem 8 týdnů po podání přípravku ROCTAVIAN. Většina těchto pacientů (93 %; 99 ze 106) zahájila léčbu kortikosteroidy během prvních 26 týdnů, 6 pacientů (6 %) zahájilo léčbu kortikosteroidy mezi 26. a 52. týdnem a 1 pacient zahájil léčbu kortikosteroidy po 52 týdnech. Rozsah načasování zahájení podávání kortikosteroidů se odvíjel od variability v čase prvního zvýšení ALT mezi pacienty a rozdíly v definovaných kritériích prahové hodnoty ALT pro zahájení podávání kortikosteroidů, které se v průběhu studie měnily. Medián (rozsah) celkové doby trvání podávání kortikosteroidů (včetně opakované léčby) byl 33 (3, 120) týdnů. U pacientů, kteří nedosáhli hodnoty aktivity faktoru VIII > 5 IU/dl (nízká

odpověď na léčbu), byl také použit prodloužený režim kortikosteroidů. Prodloužení režimu kortikosteroidů nevedlo k významnému zlepšení hodnot aktivity faktoru VIII (viz bod 4.4).

V rámci studie 270-301 pacienti dostávali alternativní imunosupresiva (AIS) jiná než prednison nebo prednisolon kvůli neschopnosti tolerovat kortikosteroidy nebo neúčinnosti kortikosteroidů. Devatenáct (14 %) pacientů mělo před podáním AIS hodnoty ALT nad ULN. Tyto léky zahrnovaly jeden nebo více z následujících: takrolimus, mykofenolát a budesonid. Methylprednisolon i.v. byl podáván 2 pacientům pro zvýšení hodnoty ALT stupně 3.

Hodnoty aktivity faktoru VIII vyšší než ULN

Ve studiích 270-301 a 270-201 byli pacienti s jedním nebo více případy hodnot aktivity faktoru VIII vyšších než ULN (viz tabulka 6 a bod 4.4). Dva pacienti měli přechodné hladiny aktivity faktoru VIII nad limitem kvantifikace testu (> 463 IU/dl pro CS a > 500 IU/dl pro OS). Jeden pacient dostával enoxaparin k profylaxi žilního tromboembolismu na základě individuálních rizikových faktorů tohoto pacienta. U šesti z 39 (15 %) pacientů ve studii 270-301 a u žádného z pacientů ve studii 270-201 hodnota aktivity faktoru VIII zůstala v době uzavření sběru dat vyšší než ULN.

Tabulka 6: Hodnoty aktivity faktoru VIII vyšší než ULN^a

	Studie 270-301 Populace ITT (n = 134)		Studie 270-201 Kohorta 6 × 10 ¹³ vg/kg (n = 7)	
	OS	CS	OS	CS
Podíl pacientů n (%)	39 (29 %)	16 (12 %)	4 (57 %)	2 (29 %)
Doba do prvního měření faktoru VIII > ULN (týdny)				
Průměrná hodnota (SD)	18,9 (24,1)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Medián (rozsah)	13,6 (6,1; 158,0)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
Doba trvání měření faktoru VIII > ULN (týdny)				
Průměrná hodnota (SD)	31,5 (39,8)	25,8 (34,2)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Medián (rozsah)	11,7 (0,1; 143,7)	13,5 (0,7; 111,9)	31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (2,0; 2,7)

^a ULN > 150 IU/dl pro OS a ULN a ULN > 170 IU/dl pro CS.

Imunogenita

V rámci studií 270-201 a 270-301 museli být všichni pacienti, kteří dostali léčbu, při screeningu negativní na protilátky proti AAV5 a negativní (< 0,6 BU) na inhibitory faktoru VIII v testu Bethesda upraveném podle Nijmegen a provedeném po uplynutí nejméně 150 dnů expozice účinkům substituční léčby faktoru VIII za život (viz body 4.1 a 4.4).

Po infuzi přípravku ROCTAVIAN zůstali všichni pacienti negativní na inhibitory faktoru VIII ve všech časových bodech hodnocených po infuzi až do doby ukončení shromažďování dat.

Všichni pacienti sérokonvertovali na protilátky proti AAV5 pozitivní před uplynutím 8 týdnů od podání. Průměrná hodnota titrů celkové protilátky proti AAV5 dosáhla maximální hodnoty před uplynutím 36 týdnů po podání a zůstala stabilní až do posledního testovaného časového bodu.

Pacienti léčení přípravkem ROCTAVIAN byli testováni na buněčné imunitní odpovědi proti kapsidě AAV5 a produktu transgenů faktoru VIII pomocí testu IFN-γ ELISpot. Na začátku 2. týdne po podání dávky byly zjištěny buněčné imunitní odpovědi specifické pro kapsidu AAV5 u většiny subjektů s dostupnými údaji a často během prvních 52 týdnů poklesly nebo se změnily zpět na negativní.

Specifické odpovědi na faktor VIII byly zjištěny u menšího počtu subjektů, často sporadicky v jednom časovém bodě a u většiny pacientů se změnila zpět na negativní. Nebyla prokázána žádná souvislost mezi buněčnou imunitní odpovědí faktoru VIII a měřením hodnoty ALT nebo aktivity faktoru VIII.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s náhodnou infuzí dávky o příliš vysokém objemu. Pokud je léčba předávkování považována za nezbytnou, má být symptomatická a podpůrná. Podání vyšších než doporučených dávek může mít za následek vyšší hodnoty aktivity faktoru VIII a může být teoreticky spojeno se zvýšeným rizikem trombotických příhod.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: **<dosud nepřidělen>**, ATC kód: **<dosud nepřidělen>**

Mechanismus účinku

Valoktokogen roxaparvevek je genová terapie na bázi vektoru adeno-asociovaného viru sérotypu 5 (AAV5) způsobující expresi SQ formy lidského rekombinantního faktoru VIII (hFVIII-SQ) s deletovanou doménou B pod kontrolou promotoru specifického pro jaterní buňky. Exprimovaný hFVIII-SQ nahrazuje chybějící koagulační faktor VIII potřebný pro účinnou hemostázu. Po infuzi valoktokogenu roxaparveveku je vektorová DNA zpracována *in vivo* za vzniku epizomálních transgenů plné délky, jež přetrvávají jako stabilní formy DNA, které podporují dlouhodobou produkci hFVIII-SQ.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický účinek valoktokogenu roxaparveveku byl hodnocen na základě hodnot aktivity faktoru VIII v krevním oběhu (viz odstavec Klinická účinnost a bezpečnost níže).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost jednorázové intravenózní infuze dávky 6×10^{13} vg/kg valoktokogenu roxaparveveku byla hodnocena ve fázi 3 otevřené jednoramenné studie (studie 270-301) u dospělých mužů (ve věku 18 let a starších) s těžkou hemofilií A (se zbytkovými aktivitami faktoru VIII ≤ 1 IU/dl). Pacienti byli léčeni profylaktickou léčbu substitučním faktorem VIII po dobu nejméně 12 měsíců před zařazením do studie a byli vystaveni expozici koncentrátům faktoru VIII.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivní hepatitidou B nebo C, předchozí biopsií jater zobrazující významnou fibrózu (stupně 3 nebo 4 na Battsově–Ludwigově stupnici nebo podle ekvivalentní klasifikace), známou jaterní cirhózou nebo maligním nádorem jater v anamnéze. S výjimkou zvýšených hodnot celkového bilirubinu u 2 pacientů s Gilbertovým syndromem byly hodnoty ALT, AST, GMT, bilirubinu a alkalické fosfatázy normální nebo nižší než $1,25 \times \text{ULN}$ v rámci studie 270-301. Zjistitelné protilátky proti AAV5 při screeningu, s probíhajícími infekcemi a/nebo žilními nebo tepennými trombotickými/tromboembolickými příhodami (s výjimkou trombóz spojených s katétre) nebo se známou trombofilií v anamnéze, byla kritérii pro vyloučení ze studie.

studii 270-301. Imunokompromitovaní pacienti (včetně pacientů užívajících imunosupresiva) byli vyřazeni. Viz bod 4.4.

Ve studii 270-301 bylo 134 pacientů (populace intent-to-treat; ITT), ve věku 18 až 70 let (medián: 30 let; 1 pacient (0,7 %) byl ≥ 65 let, dostávali 6×10^{13} vg/kg přípravku ROCTAVIAN s obdobím následného sledování od 66 do 255 týdnů (průměrná doba: 173 týdnů). Populace byla 72 % bělochů (96 pacientů), 14 % Asijců (19 pacientů), 11 % černochů (15 pacientů) a 3 % jiných nebo nespecifikovaných osob. Sto třicet dva (132) pacientů bylo HIV negativních (modifikovaná populace intent-to-treat; mITT). Sto dvanáct (112) pacientů se dříve účastnilo neintervenci studie (NIS) s alespoň 6 měsíci prospektivně shromážděných výchozích dat před zařazením do studie 270-301. Sto šest ze 134 pacientů zahájilo léčbu kortikosteroidy pouze v odpovědi na zvýšení hodnoty ALT (obecně začínající dávkou 60 mg/den a poté postupným snižováním); viz bod 4.8.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna aktivity faktoru VIII ve 104. týdnu po infuzi přípravku ROCTAVIAN od výchozího stavu (připočteno jako 1 IU/dl), měřeno pomocí CS. Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly změna oproti výchozímu stavu u ABR vyžadujícího exogenní faktor VIII a anualizované používání exogenního faktoru VIII v období profylaxe po podání faktoru VIII.

Aktivita faktoru VIII

Hodnoty aktivity faktoru VIII (IU/dl) v průběhu času po infuzi přípravku ROCTAVIAN jsou uvedeny v tabulce 7 podle CS a OS. V klinických studiích byly použity následující centrální laboratorní testy: kyselina ellagová pro OS (podobné výsledky byly získány pro oxid křemičitý a kaolin) a bovinní faktor IX pro CS (podobné výsledky byly získány pro lidský faktor IX). Časový profil aktivity faktoru VIII je obecně charakterizován třífázovou odpovědí s rychlým nárůstem přibližně během prvních 6 měsíců, po kterém následuje počáteční pokles a poté pozvolnější pokles.

Tabulka 7: Hodnoty aktivity faktoru VIII (IU/dl) v průběhu času u pacientů s těžkou hemofilií A^a (populace ITT; n= 134)

Časový bod	Pacienti (n)	Hodnota aktivity faktoru VIII (IU/dl) ^b	
		CS	OS
6. měsíc Průměrná hodnota (SD) Medián (rozsah)	134	52,6 (54,8) 38,1 (0; 367,3)	80,8 (79,5) 60,5 (1,8; 483,9)
12. měsíc Průměrná hodnota (SD) Medián (rozsah)	134	42,4 (45,3) 23,9 (0; 231,2)	63,4 (64,5) 40,2 (0; 311,1)
18. měsíc Průměrná hodnota (SD) Medián (rozsah)	134	26,1 (30,8) 13,2 (0; 167,9)	38,6 (44,1) 21,4 (0; 232,2)
24. měsíc Průměrná hodnota (SD) Medián (rozsah)	134	22,6 (32,9) 11,6 (0; 187,1)	35,4 (47,2) 21,3 (0; 271,3)
36. měsíc Průměrná hodnota (SD) Medián (rozsah)	134	18,2 (30,6) 8,2 (0; 217,7)	29,3 (43,3) 16,0 (0; 291,4)

^a Pacienti se zbytkovým faktorem VIII ≤ 1 IU/dl, jak je prokázáno v anamnéze.

^b Na základě středních měření hodnoty aktivity faktoru VIII přijatých během 23. až 26. týdne pro 6. měsíc, během 49. až 52. týdne pro 12. měsíc, 4týdenní okno kolem 76. týdne pro 18. měsíc, 4týdenní okno kolem 104. týdne pro 24. měsíc a 6týdenní okno kolem 156. týdne pro 36. měsíc.

Podíl pacientů, kteří dosáhli prahů hodnoty aktivity faktoru VIII podle roku, je uveden v tabulce 8 podle CS i OS. U většiny (95 %) pacientů, kteří dosáhnou hodnoty aktivity faktoru VIII ≥ 5 IU/dl, se tak stane do 5 měsíců po infuzi.

Tabulka 8: Pacienti dosahující prahových hodnot aktivity faktoru VIII podle roku (populace ITT; n= 134)

Prahová hodnota aktivity faktoru VIII dosažená testem ^a	1. rok n = 134 n (%)	2. rok n = 134 n (%)	3. rok n = 134 n (%)
CS			
> 150 IU/dl	7 (5 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
40 až \leq 150 IU/dl	42 (31 %)	18 (13 %)	12 (9 %)
15 až < 40 IU/dl	46 (34 %)	34 (25 %)	26 (19 %)
5 až < 15 IU/dl	23 (17 %)	45 (34 %)	48 (36 %)
3 až < 5 IU/dl	3 (2 %)	14 (10 %)	13 (10 %)
< 3 IU/dl ^b	13 (10 %)	21 (16 %)	33 (25 %)
OS			
> 150 IU/dl	13 (10 %)	5 (4 %)	4 (3 %)
40 až \leq 150 IU/dl	55 (41 %)	31 (23 %)	22 (16 %)
15 až < 40 IU/dl	43 (32 %)	45 (34 %)	45 (34 %)
5 až < 15 IU/dl	13 (10 %)	31 (23 %)	36 (27 %)
1 až < 5 IU/dl	8 (6 %)	14 (10 %)	15 (11 %)
< 1 IU/dl ^b	2 (1 %)	8 (6 %)	12 (9 %)

^a Na základě mediánu měření hodnoty aktivity faktoru VIII přijatých během 49. až 52. týdne pro 1. rok, 4týdenní okno kolem 104. týdne pro 2. rok a 6týdenní okno kolem 156. týdne pro 3. rok.

^b 3 IU/dl je spodní limit kvantifikace použitého CS a 1 IU/dl je spodní limit kvantifikace použitého OS.

Anualizovaná míra krvácení (ABR) a anualizované používání exogenního faktoru VIII

Tabulka 9 popisuje ABR a výsledky používání exogenního faktoru VIII po léčbě přípravkem ROCTAVIAN ve studii 270-301 u pacientů dříve zařazených do neintervenční studie.

Tabulka 9: ABR a anualizované používání faktoru VIII ve výchozím stavu a po profylaxi faktorem VIII

		Studie 270-301 Pacienti z neintervenční studie (NIS) n = 112	
		Výchozí hodnota	Po období profylaxe faktorem VIII
Doba sběru dat (týdny)	Průměrná hodnota (SD)	36,5 (9,4)	159,7 (13,8)
	Medián (rozsah)	32,9 (26; 68)	157,6 (91; 194)
ABR (krvácení/rok) pro krvácení léčená substitucí exogenního faktoru VIII			
Celkem^a	Průměrná hodnota (SD)	4,8 (6,5)	0,8 (2,3)
	Medián (rozsah)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 15,4)
	Změna oproti výchozímu stavu		
	Průměrná hodnota (SD)	-4,0 (6,6)	
	95% CI	-5,2; -2,8	
Pacienti s počtem 0 krvácení		32 %	61 %

		Studie 270-301	
		Pacienti z neintervenční studie (NIS) n = 112	
		Výchozí hodnota	Po období profylaxe faktorem VIII
Krvácení do kloubů	Průměrná hodnota (SD)	2,8 (4,3)	0,5 (1,4)
	Medián (rozsah)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 8,3)
	Pacienti s počtem 0 krvácení	44 %	74 %
Krvácení do cílového kloubu^b	Průměrná hodnota (SD)	0,5 (1,6)	0,1 (0,6)
	Medián (rozsah)	0 (0; 9,2)	0 (0; 6,2)
	Pacienti s počtem 0 krvácení	88 %	94 %
Spontánní krvácení	Průměrná hodnota (SD)	2,0 (3,5)	0,4 (1,2)
	Medián (rozsah)	0 (0; 21,3)	0 (0; 8,6)
	Pacienti s počtem 0 krvácení	55 %	75 %
Anualizované používání faktoru VIII			
Rychlost infuze (infuze/rok)	Průměrná hodnota (SD)	135,9 (52,0)	4,5 (12,8)
	Medián (rozsah)	128,6 (39,5; 363,8)	0,3 (0; 92,0)
	Změna oproti výchozímu stavu	-131,4 (52,0)	
	Průměrná hodnota (SD) 95% CI	-141,1; -121,6	
Míra využití (IU/kg/rok)	Průměrná hodnota (SD)	3 961 (1 751)	125 (316)
	Medián (rozsah)	3 754 (1 296; 11 251)	11 (0; 2 045)
	Změna oproti výchozímu stavu		
	Průměrná hodnota (SD) 95% CI	-3 836 (1 777) -4 169; -3 504	
Pacienti s počtem nula infuzí faktoru VIII		0 %	41 %

^a Krvácení v důsledku operace/postupů nejsou zahrnuta.

^b Cílové klouby ve výchozím stavu, dle posouzení zkoušejícím lékařem, byly zjištěny během screeningové návštěvy.

Ve studii 270-301 u pacientů dříve zařazených do neintervenční studie mělo 82 % (92/112) pacientů nula ošetřených krvácení během 1. roku, 84 % (94/112) pacientů během 2. roku a 75 % (82/110) pacientů během 3. roku. Sedmdesát šest procent (76 %; 85/112) pacientů mělo nula infuzí faktoru VIII během 1. roku, 73 % (82/112) pacientů během 2. roku a 58 % (64/110) pacientů během 3. roku.

V rámci studie 270-301 měli pacienti (populace ITT) ABR pro krvácení léčená substitucí exogenního faktoru VIII [medián (rozsah): 0 (0; 15,4) krvácení na rok] a anualizované používání faktoru VIII [medián (rozsah): 0,6 (0; 92,0) krvácení na rok] podobné pacientům, kteří byli dříve zařazeni do NIS, jak je popsáno v tabulce 9 pro období po profylaxi faktorem VIII po léčbě přípravkem ROCTAVIAN. Medián (rozsah) doby do vysazení profylaktického užívání koncentrátů faktoru VIII byl 4 (0,1; 16,7) týdny, přičemž 130 ze 134 pacientů je vysadilo před uplynutím 8 týdnů.

Sto dvacet čtyři ze 134 pacientů (93 %) zůstalo bez profylaxe po podávání přípravku ROCTAVIAN do konce 3. roku; deset pacientů se navrátilo během tohoto časového období ke kontinuálnímu profylaktickému používání koncentrátů faktoru VIII / jiných hemostatik. Během celého trvání následného sledování se 17 pacientů v některém bodě navrátilo ke kontinuálnímu profylaktickému používání koncentrátů faktoru VIII / jiných hemostatik definovaných ve studijním protokolu (rozsah: 58, 232 týdnů).

Dlouhodobý účinek

Data týkající se stálosti léčby jsou v této fázi stále omezena. Ve studii 270-301 jsou k dispozici alespoň 3letá data týkající se stálosti léčby. Dále je k dispozici 5 let dat následného sledování od 7 pacientů, kteří dostali doporučenou dávku 6×10^{13} vg/kg ve studii 270-201, kdy pacienti nadále vykazovali klinicky významnou odpověď na léčbu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ROCTAVIAN u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě hemofilie A (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. To znamená, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnoty transgenní DNA u valoktokogenu roxaparoveku (celkové množství vektorové DNA) v různých tkáních (hodnocených v neklinických studiích), krvi a matricích vylučování vektoru byly stanoveny pomocí testu kvantitativní polymerázové řetězové reakce (qPCR). Tento test je citlivý na transgenní DNA včetně fragmentů degradované DNA. Neindikuje, zda je DNA přítomna v kapsidě vektoru, v buňkách nebo v tekuté fázi matrice (například v krevní plazmě, spermatu) nebo zda je přítomen neporušený vektor. Plazmatické matrice a matrice sperma byly dále hodnoceny měřením enkapsidované (potenciálně infekční) vektorové DNA pomocí imunoprecipitačního kvantitativního PCR testu ve studiích 270-201 a 270-301.

Klinická farmakokinetika a vylučování vektoru (shedding)

Podání přípravku ROCTAVIAN mělo za následek zjištěnou DNA vektoru v krvi a všech hodnocených matricích vylučování vektoru, přičemž nejvyšší koncentrace byly pozorovány v rozmezí 1 až 9 dnů po podání. Vrcholové koncentrace vektorové DNA byly pozorovány v krvi, následovaly sliny, sperma, stolice a moč. Vrcholová dosud pozorovaná koncentrace v krvi v obou studiích 270-201 a 270-301 byla 2×10^{11} vg/ml. Maximální koncentrace v jakékoli matrici vylučování vektoru byla 1×10^{10} vg/ml. Po dosažení maximální hodnoty v matrici koncentrace transgenní DNA rovnoměrně klesá.

U 141 hodnotitelných pacientů ze studií 270-201 a 270-301 byla enkapsidovaná (potenciálně infekční) vektorová DNA detekovatelná v plazmě až 10 týdnů po podání přípravku ROCTAVIAN.

U 140 hodnotitelných pacientů ze studií 270-201 a 270-301 všichni pacienti dosáhli clearance vektorové DNA ve spermatu s maximální dobou do clearance 36 týdnů. U 138 hodnotitelných pacientů ze studií 270-201 a 270-301 byla maximální doba do clearance enkapsidované (potenciálně infekční) vektorové DNA ve spermatu 12 týdnů.

V obou studiích u všech pacientů docházelo k vylučování močí a slinami a u 126 (89 %) pacientů k vylučování stolicí, a to do doby uzavření sběru dat. Maximální doba clearance byla 8 týdnů v případě moči, 69 týdnů v případě slin a 131 týdnů v případě stolice.

Zdá se, že intenzita a délka trvání vylučování vektoru nezávisí na získané aktivitě faktoru VIII pacienta.

Farmakokinetika ve zvláštních populacích

Ve zvláštních populacích nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie s využitím valoktokogenu roxaparveku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

Jedno intravenózní podání dávky až 2×10^{14} vg/kg valoktokogenu roxaparveku u imunokompetentních myších samců s neporušenou srážlivostí krve (myši CD1), po kterém následovalo období pozorování v délce až 26 týdnů, prokázalo závislost hodnot exprimované bílkoviny hFVIII-SQ a celkové aktivity faktoru VIII v plazmě na dávce. Transgenní DNA byla zjištěna převážně ve slezině a játrech, přičemž nižší hodnoty DNA byly stále zjištěny na konci studie (182. den), v plicích, mezentrické lymfatické uzlině, ledvinách, srdci, varlately a mozku. Transkripty vektorové DNA byly také zjištěny převážně v játrech se zbývajícími nízkými hladinami RNA v plicích, srdci, mozku, ledvinách, lymfatických uzlinách, slezině a varlately na konci studie (182. den).

V rámci těchto studií nebyly zjištěny žádné toxicity ve spojitosti s valoktokogenem roxaparvekem u myších CD1 pozorovaných po dobu 26 týdnů po jednorázových dávkách až do 2×10^{14} vg/kg, s výjimkou typu krvácení, nekrózy a fibrózy, vyskytující se primárně v srdci, plicích, nadvarlately a brzlíku, což bylo v souladu s koagulopatií pravděpodobně způsobenou tvorbou protilátek namířených proti exprimovanému hFVIII-SQ, které také zkříženě reagovaly s myším proteinem faktoru VIII.

Ve studiích neodpovídajících správné laboratorní praxi prováděných u subhumánních primátů o dávkách až 6×10^{13} vg/kg byly pozorovány imunitní odpovědi specifické pro kapsid AAV5 a imunitní odpověď specifická vůči heterologní bílkovině hFVIII-SQ v souvislosti s přechodným prodloužením APTT u jednoho z dílčích souborů subhumánních primátů.

Genotoxicita

Integrace vektoru byla zjištěna po vyhodnocení vzorků jater u 12 subhumánních primátů, odebraných do 26. týdne po podání dávek až 6×10^{13} vg/kg valoktokogenu roxaparveku (což je odpovídající hladina dávky u lidí) (viz bod 4.4 Riziko malignit v důsledku integrace vektoru).

Karcinogenita

Nebyla provedena žádná studie karcinogenity s valoktokogenem roxaparvekem.

Reprodukční a vývojová toxicita

S přípravkem ROCTAVIAN nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity, včetně embryofetálního posouzení a posouzení fertility, jelikož muži tvoří většinu patientské populace, která je léčena přípravkem ROCTAVIAN. Jelikož se odhaduje, že DNA hFVIII-SQ přetrvává přibližně/až 67 týdnů ve varlately myši CD1 po i.v. injekci dávky 6×10^{13} vg/kg, potenciál pro vertikální přenos na potomstvo byl studován na myších kmene Rag2^{-/-}. Nebyly zjištěny žádné případy přenosu přes zárodečnou linii na mláďata zplozená myšími samci, kterým byla podána léčba valoktokogenem roxaparvekem, při hodnocení jater mláďat F1 z hlediska DNA hFVIII-SQ pomocí qPCR.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339)
Mannitol (E 421)
Poloxamer 188
Chlorid sodný
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Po rozmrazení: Chemická a fyzikální stabilita při používání přípravku po rozmrazení byla prokázána po dobu 10 hodin při teplotě 25 °C, včetně doby uchování v neporušené injekční lahvičce, doby přípravy do stříkaček a doby pro podání infuze (viz bod 6.6).

V případě potřeby lze neporušené injekční lahvičky (s dosud nepropíchnutou zátkou), které byly rozmrazeny, uchovávat chlazené (při teplotě 2 °C až 8 °C) po dobu až 3 dnů ve vertikální poloze a chráněné před světlem (například v původní krabičce).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, nese odpovědnost za doby a podmínky uchování před použitím uživatel (viz bod 6.6).

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte a převázejte zmrazené při teplotě ≤ -60 °C. Přípravek ROCTAVIAN musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pro podání pacientovi bude k dispozici životaschopný přípravek. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte ve vertikální poloze.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml injekční lahvička (umělá pryskyřice z polymeru na bázi cyklických nenasycených uhlovodíků) se zátkou (z chlorbutylové pryže s fluorpolymerovým potahem) a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem (z polypropylenu) obsahující 8 ml infuzního roztoku.

Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je třeba učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Jedna injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky upravené organismy (GMO).

Během přípravy, podání a likvidace se mají při manipulaci s roztokem valoktokogenu roxaparvoveku a materiály, které byly v kontaktu s tímto roztokem (pevný a kapalný odpad), používat osobní ochranné pomůcky (včetně pláště, ochranných brýlí, masek a rukavic).

Přípravek ROCTAVIAN nesmí být vystaven účinkům ultrafialového záření dezinfekční lampy.

Přípravek ROCTAVIAN musí být připraven aseptickým postupem.

Při sestavování infuzního systému je třeba zajistit, že povrch součástí v kontaktu s roztokem přípravku ROCTAVIAN sestává z kompatibilních materiálů uvedených v tabulce 10.

Tabulka 10: Kompatibilní materiály součástí infuzního systému

Součást	Kompatibilní materiály
Stříkačky pro infuzní pumpu	Polypropylenový válec s koncem pístu ze syntetické pryže
Krytka stříkačky	Polypropylen
Infuzní hadičky ^a	Polyethylen
In-line filtr	Filtr z polyvinylidenfluoridu s tělem z polyvinylchloridu
Infuzní katétr	Polymer na bázi polyuretanu
Uzavírací kohouty	Polykarbonát
Jehly k natažení přípravku z injekčních lahviček	Nerezová ocel

^a Délka prodlužovacích hadiček nemá překročit přibližně 100 cm.

Přípravek ROCTAVIAN má být podáván infuzí pomocí injekční pumpy s řízeným průtokem.

Musí být připraveny následující stříkačky:

- Stříkačky obsahující přípravek ROCTAVIAN (počet stříkaček bude záviset na objemu dávky pacienta).
- Jedna stříkačka obsahující injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro propláchnutí infuzního vedení po dokončení infuze přípravku ROCTAVIAN.

Pro infuzi jsou zapotřebí infuzní filtry do vedení s vysokým objemem a nízkou schopností vázat bílkoviny, s maximální velikostí pórů 0,22 mikronu a maximálním provozním tlakem odpovídajícím injekční pumpě nebo nastavení pumpy. Musí být zajištěna dostupnost dostatečného počtu náhradních filtrů podle specifikace filtru pro maximální objem filtrované tekutiny.

Rozmrazení a kontrola

- Přípravek ROCTAVIAN musí být rozmrazen při pokojové teplotě. Nerozmrazujte ani neohřívejte injekční lahvičky jiným způsobem. Doba rozmrazování je přibližně 2 hodiny.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabici až do okamžiku, kdy bude připravena na rozmrazení. Přípravek ROCTAVIAN je citlivý na světlo.
- Vyjměte potřebný počet injekčních lahviček z krabiček.
- Zkontrolujte, zda nejsou injekční lahvička či její víčko poškozeny. Pokud jsou poškozené, přípravek nepoužívejte.
- Postavte injekční lahvičky do vertikální polohy. Pro dosažení optimálního rozmrazení injekční lahvičky rovnoměrně rozprostřete nebo je umístěte do stojanů, které jsou uchovávány při pokojové teplotě.
- Vizually zkontrolujte každou z injekčních lahviček, zda byla rozmrazena. Nemá být vidět žádný led. Velice opatrně 5krát obraťte dnem vzhůru tak, aby se obsah promíchal. Je důležité předejít tvorbě pěny. Roztok nechte ustát po dobu přibližně 5 minut a teprve poté pokračujte.
- Zcela rozmrazené injekční lahvičky poté vizually zkontrolujte. Injekční lahvičku nepoužívejte, pokud roztok není čirý, není bezbarvý až bledě žlutý nebo pokud obsahuje viditelné částice.

Z důvodu mikrobiologické bezpečnosti uchovávejte rozmražený roztok v injekčních lahvičkách až do doby, kdy bude extrahován do stříkačky pro podání infuze.

Časové okno pro další přípravu a podání

Po rozmrazení má být infuze roztoku provedena před uplynutím 10hodinového limitu stability při použití při teplotě 25 °C (viz bod 6.3). Doba infuze závisí na objemu a rychlosti infuze a na odpovědi pacienta a může činit například 2 až 5 hodin nebo déle, pokud pacient váží 100 kg.

Natažení do stříkaček

Pomocí ostrých jehel o velikosti 18 až 21 G pomalu natáhněte celý vypočtený objem dávky přípravku ROCTAVIAN z injekčních lahviček do stříkaček.

Přidání in-line filtru a naplnění infuzního systému

- Vložte in-line filtr do blízkosti místa podávání infuze.
- Naplňte hadičky a filtr přípravkem ROCTAVIAN.
- Při výměně filtrů během infuze použijte injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro naplnění a propláchnutí.

Podání

- Nepodávejte tento léčivý přípravek, dokud roztok nedosáhne pokojové teploty.
- Podejte roztok pro infuzi vhodnou periferní žilou pomocí infuzního katétru a programovatelné injekční pumpy.
- Spusťte infuzi rychlostí 1 ml/min. Je-li tolerována, může být rychlost jednou za 30 minut zvyšována o 1 ml/min až na maximální rychlost 4 ml/min (viz bod 4.2). Objeví-li se klinicky indikována reakce spojená s infuzí, snižte rychlost nebo ji zastavte. Než infuzi znovu zahájíte, podle potřeby podejte další léčivé přípravky, jako jsou systémová antihistaminika, kortikosteroidy a/nebo intravenózně podávané tekutiny ke zvládnutí reakce spojené s infuzí. Při opětovném zahájení infuze začněte rychlostí 1 ml/min a zvažte její udržení na dříve tolerované úrovni po zbytek infuze.
- K zajištění podání celé dávky pacientovi je třeba po infuzním podání objemu poslední injekční stříkačky obsahující přípravek ROCTAVIAN podat infuzí dostatečný objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) tou samou hadičkou a filtrem a o stejné rychlosti infuze.
- Během následujícího období sledování (viz bod 4.4) udržujte žilní přístup.

Opatření, která je nutno učinit v případě náhodné expozice

Všechny rozlitý valoktokogen roxaparvovek musí být setřen savým gázovým tamponem a místo úniku musí být vydezinfikováno pomocí roztoku chlornanu sodného a následně alkoholovými ubrousky.

Opatření, která je nutno učinit k likvidaci léčivého přípravku

Nepoužitý léčivý přípravek a odpad, který byl v kontaktu s přípravkem ROCTAVIAN (pevný a kapalný odpad), musí být zlikvidovány v souladu s místními předpisy pro farmaceutický odpad.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1668/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. srpen 2022

Datum posledního prodloužení registrace: 24. červenec 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku ROCTAVIAN na trh v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s příslušným orgánem státní správy na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních prostředků, způsobů distribuce a všech ostatních aspektech programu.

MAH je povinen zajistit, aby v každém ze členských států, v nichž je přípravek ROCTAVIAN dostupný na trhu, všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti, pečovatelé a pozorovatelé, u nichž se předpokládá, že budou předepisovat, používat nebo dohlížet na podávání přípravku ROCTAVIAN, měli přístup / byly jim poskytnuty následující edukační materiály. Tyto dokumenty budou přeloženy do místního jazyka, aby bylo zajištěno, že lékaři i pacienti plně porozumí navrhaným opatřením:

- Edukační balíček pro lékaře
- Edukační balíček pro pacienta

Edukační balíček pro lékaře má obsahovat následující:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručku pro zdravotnické pracovníky
- Příručku pro pacienta
- Kartu pacienta

Příručka pro zdravotnické pracovníky:

- Výběr pacienta: Pacienti musí být vybráni k léčbě přípravkem ROCTAVIAN na základě nepřítomnosti protilátek proti AAV5 stanovené pomocí vhodně validovaného testu a zhodnocení stavu jater na základě laboratorních a zobrazovacích údajů.
- Informace ohledně známých závažných rizik hepatotoxicity a závažných potenciálních rizik horizontálního přenosu a přenosu přes zárodečnou linii, rozvoje inhibitorů faktoru VIII, malignit souvisejících s integrací vektorového genomu, tromboembolismu a informace o minimalizaci těchto rizik.
- Před učiněním rozhodnutí o léčbě musí lékař prodiskutovat rizika, přínosy a nejistoty ohledně léčby přípravkem ROCTAVIAN s pacientem, pokud je přípravek ROCTAVIAN k dispozici jako možnost léčby, včetně následujícího:
 - Nebyly identifikovány žádné prediktivní faktory ohledně nízké či žádné odpovědi na léčbu. Pacienti, kteří neodpovídají na léčbu, jsou nadále vystaveni dlouhodobým rizikům.
 - Dlouhodobý účinek léčby nelze predikovat.
 - Neplánuje se opakovaně podávat léčivý přípravek pacientům, kteří na léčbu neodpovídají nebo u nichž došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu.
 - Připomenout pacientům důležitost zařazení se do registru za účelem následného sledování dlouhodobých účinků léčby.
 - Po podání přípravku ROCTAVIAN je ve většině případů nutné podávání kortikosteroidů ke zvládnutí poškození jater, které tento léčivý přípravek může vyvolat. S tím souvisí příslušné sledování pacientů a pečlivé zvážení dalších souběžně podávaných léků, aby se minimalizovalo riziko hepatotoxicity a možné riziko snížení účinnosti přípravku ROCTAVIAN.

Edukační balíček pro pacienta má obsahovat:

- Příbalovou informaci pro pacienta
- Příručku pro pacienta
- Kartu pacienta

Příručka pro pacienta:

- Je důležité plně porozumět přínosům a rizikům léčby přípravkem ROCTAVIAN. Pacient má být poučen o dlouhodobých účincích (jak známých, tak dosud nepozorovaných), které souvisí s bezpečností a účinností léčby.

- Před učiněním rozhodnutí o zahájení léčby lékař prodiskutuje s pacientem následující:
 - Ne všichni pacienti mohou mít z léčby přípravkem ROCTAVIAN přínos, důvody této skutečnosti nebyly zjištěny. Pacienti, kteří neodpovídají na léčbu, jsou nadále vystaveni dlouhodobým rizikům.
 - Léčba přípravkem ROCTAVIAN vyžaduje ve většině případů následné podávání kortikosteroidů k zvládnutí polékové poškození jater. Lékař zajišťuje pravidelné krevní testy sloužící ke kontrole odpovědi na přípravek ROCTAVIAN a k hodnocení zdravotního stavu jater. Pacienti musí informovat zdravotnické pracovníky o aktuálním užívání kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv. Pokud pacient nemůže užívat kortikosteroidy, lékař doporučí jinou vhodnou léčbu.
 - Přípravek ROCTAVIAN obsahuje virový vektor a může být spojen se zvýšeným rizikem maligního nádoru.
 - Podrobnosti týkající se rozpoznání známých závažných rizik hepatotoxicity a závažných potenciálních rizik horizontálního přenosu a přenosu přes zárodečnou linii, rozvoje inhibitorů faktoru VIII, malignit souvisejících s integrací vektorového genomu a tromboembolismu a jejich minimalizace pravidelným sledováním dle doporučení lékařů.
 - Pacient dostane kartu pacienta, kterou musí předložit každému ošetřujícímu lékaři nebo zdravotní sestře.
 - Důležitost zařazení do registru pacientů pro dlouhodobé sledování po dobu 15 let.

Karta pacienta:

- Tato karta slouží k informování zdravotnických pracovníků, že daný pacient je léčen přípravkem ROCTAVIAN určeným k léčbě hemofilie A.
 - Pacient musí kartu pacienta předložit každému ošetřujícímu lékaři nebo zdravotní sestře.
 - V kartě musí být uvedena konkrétní opatření pro minimalizaci rizik hepatotoxicity, horizontálního přenosu a přenosu přes zárodečnou linii, rozvoje inhibitorů faktoru VIII, malignit souvisejících s integrací vektorového genomu a tromboembolismu.
 - Karta také musí obsahovat varování pro zdravotnické pracovníky, že pacient pravděpodobně podstupuje léčbu kortikosteroidy k minimalizaci rizik hepatotoxicity přípravku ROCTAVIAN.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci získá a předloží konečné výsledky studie 270-401 – studie následného sledování pacientů zařazených do klinických studií – za účelem dalšího prověření dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku ROCTAVIAN u dospělých s těžkou hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) bez anamnézy inhibitorů faktoru VIII a bez zjištěných protilátek proti AAV5.	31. července 2038
Držitel rozhodnutí o registraci získá a předloží konečné výsledky studie 270-801 – retrospektivní kohortové studie u pacientů léčených přípravkem ROCTAVIAN na základě údajů z registru podle schváleného protokolu – za účelem dalšího prověření dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti valoktokogenu roxaparvoveku u dospělých s těžkou hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) bez anamnézy inhibitorů faktoru VIII a bez zjištěných protilátek proti AAV5.	30. června 2044
Držitel rozhodnutí o registraci získá a předloží konečné výsledky studie 270-601 za účelem další charakterizace dlouhodobé účinnosti a získání více údajů o poměru rizika a přínosu přípravku ROCTAVIAN u dospělých se závažnou hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) v širší populaci.	30. září 2042

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci předloží konečné výsledky včetně výsledků 5letého následného sledování z jednoramenné studie fáze 3 270-301 za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku ROCTAVIAN u dospělých s těžkou hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) bez anamnézy inhibitorů faktoru VIII a bez zjistitelných protilátek proti AAV5.	30. června 2025
Držitel rozhodnutí o registraci předloží konečné výsledky jednoramenné studie fáze 3 270-303 s pacienty, kteří podstoupili profylaktický režim kortikosteroidů. Účelem studie je potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku ROCTAVIAN, adekvátní léčby kortikosteroidy a identifikace prediktivních faktorů pro pacienty s nízkou nebo žádnou odpovědí na léčbu u dospělých s těžkou hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII). Musí také poskytnout předběžné výsledky z otevřených (nezaslepených) studií 270-203 a 270-205.	30. září 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorů genomu/ml infuzní roztok
valoctocogenum roxaparvecum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje valoctocogenum roxaparvecum 16×10^{13} vektorů genomu v 8 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: E 339, E 421, poloxamer 188, chlorid sodný a voda pro injekci. Více podrobností viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené při teplotě ≤ -60 °C.
Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte ve vertikální poloze.
Po rozmrazení přípravek znovu nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.
Zlikvidujte v souladu s místními předpisy pro farmaceutický odpad.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1668/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorů genomu/ml infuzní roztok
valoctocogenum roxaparvovecum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

8 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

ROCTAVIAN 2 × 10¹³ vektorů genomu/ml infuzní roztok valoctocogenum roxaparvovecum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Lékař Vám dá kartu pacienta. Pečlivě si ji přečtěte a postupujte podle pokynů, které jsou v ní uvedeny.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ROCTAVIAN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ROCTAVIAN podán
3. Jak bude přípravek ROCTAVIAN podán
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak se přípravek ROCTAVIAN uchovává
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ROCTAVIAN a k čemu se používá

Co je přípravek ROCTAVIAN

ROCTAVIAN je přípravek genové léčby, který obsahuje léčivou látku valoktokogen roxaparvovek. Princip přípravku genové léčby spočívá v tom, že se do lidského těla dodá gen, který v těle z důvodu genetické vady chybí.

K čemu se přípravek ROCTAVIAN používá

Tento přípravek se používá k léčbě těžké hemofilie A u dospělých, kteří v současnosti ani v minulosti neužívali inhibitory faktoru VIII a kteří nemají protilátky proti virovému vektoru AAV5.

Hemofilie A je stav, při kterém lidé zdědí změněnou formu genu potřebného k tvorbě faktoru VIII, který je nezbytnou bílkovinou pro srážení krve a zastavení krvácení. Lidé s hemofilií A nemohou faktor VIII vytvářet a jsou náchylní k epizodám vnitřního nebo vnějšího krvácení.

Jak přípravek ROCTAVIAN působí

Léčivá látka v přípravku ROCTAVIAN je založena na viru, který nezpůsobuje onemocnění u lidí. Virus byl upraven tak, aby se nemohl šířit v těle, ale mohl dopravit funkční kopii genu pro faktor VIII do jaterních buněk. To umožňuje jaterním buňkám vyrábět bílkovinu faktor VIII a zvyšovat hladiny funkčního faktoru VIII v krvi. To výsledně napomůže normální srážlivosti krve a zabraňuje krvácení či snižuje počet epizod krvácení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ROCTAVIAN podán

Přípravek ROCTAVIAN Vám nebude podán

- jestliže jste alergický(á) na valoktokogen roxaparvovek nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- máte-li probíhající infekci nebo pokud máte chronickou (dlouhodobou) infekci, které nejsou kontrolovány Vámi užívanými léky, nebo pokud máte zjizvení jater (významná fibróza jater nebo cirhóza), protože by mohly mít vliv na počáteční odpověď organismu na přípravek ROCTAVIAN.
- jestliže máte protilátky proti typu viru používanému k tvorbě tohoto přípravku. Lékař Vám nejprve provede testy, aby zjistil, zda se jedná o tento případ.

Pokud se na Vás vztahuje kterákoli z výše uvedených možností nebo pokud si nejste kteroukoli z výše uvedených možností jistý/jistá, promluvte si se svým lékařem předtím, než Vám bude přípravek ROCTAVIAN podán.

Upozornění a opatření

Význam funkce jater

- Játra jsou orgánem, který bude po léčbě přípravkem ROCTAVIAN vytvářet faktor VIII. O zdraví svých jater pečujte, aby fungovala co nejlépe a mohl se vytvářet faktor VIII a mohlo se pokračovat s jeho průběžnou tvorbou.
- Promluvte si se svým lékařem o tom, co můžete udělat, abyste zlepšili a udrželi funkci svých jater (viz také **Přípravek ROCTAVIAN Vám nebude podán** výše a **Další léčivé přípravky a přípravek ROCTAVIAN a Přípravek ROCTAVIAN s alkoholem** níže).
- Lékař Vám možná poradí, abyste léčbu přípravkem ROCTAVIAN nepodstupovali, máte-li onemocnění jater, které může zabránit správnému působení přípravku ROCTAVIAN.

Možná budete muset užívat další přípravek

- Budete možná muset užívat další přípravek (kortikosteroidy), a to po delší dobu (2 měsíce nebo déle) po podání přípravku ROCTAVIAN, aby se vyřešily problémy s játry zjištěné v testech. Kortikosteroidy mohou mít nežádoucí účinky, které se projeví při jejich podání. Lékař Vám může poradit, abyste léčbu přípravkem ROCTAVIAN nepodstupovali, případně abyste ji odložili, pokud Vám kortikosteroidy nebude možné podat bez rizika a může Vám poradit kroky, které máte přijmout pro bezpečné používání, případně Vám namísto nich může dát některý náhradní přípravek. Viz také bod 3.

Nežádoucí účinky během infuze přípravku ROCTAVIAN nebo krátce po ní

- Nežádoucí účinky spojené s infuzí se mohou projevit během podání infuze přípravku ROCTAVIAN („kapačka“) nebo krátce po ní. Příznaky těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4. **Možné nežádoucí účinky. Neprodleně** informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás během infuze nebo krátce po ní projeví tyto nebo jiné příznaky. V závislosti na příznacích může být infuze zpomalena či dočasně zastavena, nebo můžete dostat přípravky, které tyto příznaky léčí. Před propuštěním Vám lékař poskytne informace o tom, co dělat v případě, že se u Vás po opuštění zdravotnického zařízení objeví nové nežádoucí účinky nebo nežádoucí účinky, které se znovu vrátí.

Možnost vzniku krevních sraženin po zvýšení hodnot faktoru VIII

- Po léčbě přípravkem ROCTAVIAN se hodnoty bílkoviny faktor VIII mohou zvýšit. U některých pacientů může po určitou dobu dojít ke zvýšení hodnot nad normální rozsah.

Faktor VIII je bílkovina potřebná k tvorbě stabilních krevních sraženin. V závislosti na individuálních rizikových faktorech může zlepšení hodnot faktoru VIII znamenat zvýšenou možnost tvorby nechtěných krevních sraženin (takzvanou „trombózu“ v žilách nebo tepnách). Proberte se svým lékařem obecné rizikové faktory pro tvorbu sraženin a kardiovaskulární onemocnění, včetně toho, co můžete s těmito riziky dělat. Také se zeptejte, jak rozeznat příznaky nechtěných sraženin a co dělat, když si myslíte, že možná nějakou máte.

Zákaz darování krve a darování pro transplantaci

- Nedarujte krev, orgány, tkáň ani buňky k transplantaci.

Imunokompromitovaní pacienti nebo pacienti dostávající imunosupresivní léčbu

- Pokud jste imunokompromitovaný(á) (když je snížena schopnost imunitního systému bojovat proti infekcím) nebo dostáváte imunosupresivní léčbu, kontaktujte před zahájením léčby přípravkem ROCTAVIAN svého lékaře. Pokud imunitní systém nefunguje správně, může být nutné Vás důkladněji sledovat a ujistit se, že můžete dostávat léčbu a další přípravky, např. kortikosteroidy, nebo pokud bude zapotřebí změnit stávající léčivé přípravky.

Opakované podání genové léčby v budoucnu

- Po podání přípravku ROCTAVIAN bude imunitní systém vytvářet protilátky proti obalu vektoru AAV. Dosud není známo, zda nebo za jakých podmínek lze léčbu přípravkem ROCTAVIAN opakovat. Dosud také není známo, zda nebo za jakých podmínek může být možné následné použití jiné genové léčby.

Použití jiné léčby hemofilie

- Po použití přípravku ROCTAVIAN se poraďte se svým lékařem o tom, zda nebo kdy máte přerušit používání jiné léčby hemofilie a vypracovat léčebný plán toho, co dělat v případě operace, úrazu, krvácení nebo jiných výkonů, které by mohly potenciálně zvýšit riziko krvácení. Je velmi důležité pokračovat ve sledování a návštěvách lékaře, aby se zjistilo, zda je nutné k léčbě hemofilie používat další léčbu.

Monitorovací testy

Před léčbou přípravkem ROCTAVIAN lékař provede testy, kterými vyhodnotí funkci jater.

Po léčbě přípravkem ROCTAVIAN Vám budou provedeny krevní testy, kterými se zjistí:

- kdy játra začnou vytvářet faktor VIII, abyste věděli, kdy můžete vysadit svou běžnou léčbu přípravky obsahujícími faktor VIII,
- jaké množství faktoru VIII játra průběžně vytvářejí,
- jak jaterní buňky reagují na léčbu přípravkem ROCTAVIAN a
- zda u Vás dochází k tvorbě inhibitorů (neutralizačních protilátek) faktoru VIII.

Jak často bude třeba provádět krevní testy, závisí na tom, jak budete reagovat na přípravek ROCTAVIAN. Obecně budou krevní testy prováděny jednou týdně po dobu prvních 26 týdnů po léčbě a poté jednou za 2 až 4 týdny až do konce prvního roku. Po prvním roce budou krevní testy prováděny méně často, dle toho, jak určí lékař. **Je důležité, abyste se svým lékařem probrali časový plán těchto krevních testů, aby bylo možné provést je podle potřeby.**

Protože ne všichni pacienti budou na léčbu přípravkem ROCTAVIAN odpovídat a důvody této skutečnosti nebyly zjištěny, lékař nemůže předpovědět, zda budete zcela odpovídat na léčbu. Existuje možnost, že nebudete mít z léčby přípravkem ROCTAVIAN žádný přínos, ale budete nadále vystaveni dlouhodobým rizikům.

Pokud na léčbu budete odpovídat, není známo, jak dlouho léčba potrvá. U některých pacientů byl hlášen pozitivní léčebný účinek až pět let.

Neplánuje se podruhé podávat léčivý přípravek pacientům, kteří nebudou odpovídat na léčbu nebo u nichž došlo ke ztrátě odpovědi.

Mohou být zapotřebí testy v rámci dlouhodobého následného sledování za účelem ověření pokračující bezpečné a účinné odpovědi na přípravek ROCTAVIAN.

Riziko zhoubného onemocnění potenciálně související s přípravkem ROCTAVIAN

- Přípravek ROCTAVIAN se může vkládat do DNA buněk jater, a proto existuje možnost, že se může dostat i do DNA ostatních buněk těla. Následkem této skutečnosti může přípravek ROCTAVIAN přispívat k riziku zhoubného nádoru. Ačkoli se v klinických hodnoceních doposud neobjevil žádný důkaz tohoto rizika, zůstává možné v důsledku povahy léčivého přípravku. Proto prodiskutujte tuto skutečnost se svým lékařem. Po léčbě přípravkem ROCTAVIAN Vám bude doporučeno, abyste se zapsali do registru a pomohli hodnotit

dlouhodobou bezpečnost léčby (až 15 let), její další úspěšné fungování a veškeré nežádoucí účinky, které by mohly být spojeny s léčbou. V případě zhoubného nádoru Vám lékař odebere vzorek k dalšímu hodnocení.

Děti a dospívající

Přípravek ROCTAVIAN je určen k použití pouze u dospělých. Přípravek ROCTAVIAN dosud nebyl testován k použití u dětí a dospívajících.

Další léčivé přípravky a přípravek ROCTAVIAN

Před podáním léčby přípravkem ROCTAVIAN a po něm informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo plánujete užívat, a to včetně rostlinných přípravků a doplňků stravy. Tento krok je zapotřebí pro zajištění, že bude v maximální možné míře eliminováno užívání čehokoli, co by mohlo poškodit játra nebo mít vliv na odpověď na kortikosteroidy nebo přípravek ROCTAVIAN (jako isotretinoin, lék, který se používá k léčbě akné) či některé přípravky k léčbě infekce HIV (viz bod výše týkající se imunokompromitovaných pacientů nebo pacientů dostávajících imunosupresivní léčbu). Je to důležité zejména během prvního roku po léčbě přípravkem ROCTAVIAN (viz také **Upozornění a opatření**).

Vzhledem k tomu, že kortikosteroidy mohou ovlivnit imunitní (obranný) systém těla, lékař Vám může upravit načasování očkování a může Vám doporučit, abyste během léčby kortikosteroidy nebyli očkovaní některými vakcínami. Máte-li nějaké otázky, poraďte se se svým lékařem.

Přípravek ROCTAVIAN s alkoholem

Konzumace alkoholu může mít vliv na schopnost jater vytvářet faktor VIII po léčbě přípravkem ROCTAVIAN. Vyvarujte se konzumace alkoholu po dobu nejméně jednoho roku po léčbě. Promluvte si se svým lékařem o množství alkoholu, které by pro Vás bylo případně přijatelné po prvním roce (viz také **Upozornění a opatření**).

Těhotenství, kojení a plodnost

Podávání přípravku ROCTAVIAN se u žen, které mohou otěhotnět, nedoporučuje. Dosud není známo, zda lze přípravek ROCTAVIAN bezpečně používat u těchto pacientek, protože účinky na těhotenství a nenarozené dítě nejsou známy. Není také známo, zda se přípravek ROCTAVIAN dostává do mateřského mléka.

Nejsou k dispozici žádné informace o účinku přípravku ROCTAVIAN na mužskou či ženskou plodnost.

Používání antikoncepce a zamezení otěhotnění s partnerkou po určité období

- Poté, co byl pacient (muž) léčen přípravkem ROCTAVIAN, musí pacient a jeho partnerka po dobu **6 měsíců** zamezit otěhotnění. Musíte používat účinnou antikoncepci (např. dvoubariérovou metodu antikoncepce, jako je kondom a vaginální pesar). Je to proto, aby se zabránilo teoretickému riziku, že gen faktoru VIII z léčby otce přípravkem ROCTAVIAN bude přenesen na dítě s neznámými následky. Ze stejného důvodu nesmí pacienti (muži) po dobu 6 měsíců darovat sperma. Poradte se se svým lékařem, které metody antikoncepce jsou vhodné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po infuzi přípravku ROCTAVIAN byla pozorována dočasná závrať (pocit na omdlení), závrať, únava a bolest hlavy. Pokud se u Vás tyto příznaky projeví, je třeba postupovat obezřetně, dokud si nebudete jisti, že přípravek ROCTAVIAN nemá negativní vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Promluvte si o tom se svým lékařem.

Přípravek ROCTAVIAN obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 29 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 1,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Množství sodíku, které přijmete, závisí na počtu injekčních lahviček přípravku ROCTAVIAN použitých pro infuzi.

3. Jak bude přípravek ROCTAVIAN podán

Přípravek ROCTAVIAN Vám bude podán lékařem, které se specializuje na léčbu Vašeho onemocnění.

Lékař pro vypočte správnou dávku na základě Vaší tělesné hmotnosti.

Léčba přípravkem ROCTAVIAN sestává z **jediné infuze („kapačky“) do žíly**. Provedení této infuze může trvat několik hodin.

Infuze Vám bude podána ve zdravotnickém zařízení. Během infuze a po ní budete sledován(a), zda se u Vás neprojeví možné nežádoucí účinky.

Jakmile bude rozhodnuto, že další sledování již není potřeba, budete propuštěn(a) domů (obvykle později téhož dne).

Další přípravek, který možná budete muset užívat

Možná budete potřebovat užívat další přípravek (kortikosteroidy) po delší dobu po léčbě přípravkem ROCTAVIAN (například 2 měsíce nebo déle), aby se zlepšila odpověď na léčbu. Je důležité, abyste tento další přípravek užívali podle pokynů, které dostanete. Přečtěte si příbalovou informaci každého dalšího přípravku, který Vám bude předepsán, a proberte se svým lékařem možné nežádoucí účinky a jakékoli sledování, které může být zapotřebí.

Jestliže Vám je podáno více přípravku ROCTAVIAN, než mělo být podáno

Protože se tento přípravek podává v nemocnici a dávka je vypočítána a kontrolována týmem lékařů, je nepravděpodobné, že by Vám přípravek bylo podáno příliš. Pokud Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku ROCTAVIAN, teoreticky můžete mít vyšší hodnoty faktoru VIII, než je zapotřebí, což může zvýšit pravděpodobnost vzniku nechtěných krevních sraženin. Pokud k této situaci dojde, lékař Vás bude léčit podle potřeby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky spojené s infuzí se mohou projevit během infuze nebo krátce po ní (často; mohou postihnout až 1 osobu z 10). **Neprodleně** informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás během infuze nebo krátce po ní projeví následující nebo jakékoli jiné příznaky:

- Kopřivka nebo další vyrážky, svědění
- Ztížené dýchání, kýchání, kašel, příznaky rýmy, slzení očí, podráždění/škrábání v krku
- Pocit na zvracení (nauzea), průjem
- Vysoký nebo nízký krevní tlak, zrychlený srdeční tep, závrať (pocit na omdlení)
- Bolest svalů, bolest zad
- Horečka, třesavka, třes

Tyto příznaky se mohou objevit jednotlivě nebo v kombinaci. V závislosti na příznacích může být infuze zpomalena či dočasně zastavena, nebo můžete dostat přípravky, které tyto příznaky léčí. Před propuštěním Vám lékař poskytne informace o tom, co dělat v případě, že se u Vás po opuštění zdravotnického zařízení projeví nové nežádoucí účinky nebo se znovu objeví nežádoucí účinek, který jste již měl(a).

Zvýšené hodnoty jaterních enzymů se projevily po infuzi přípravku ROCTAVIAN. V některých případech k tomuto zvýšení hodnot došlo současně se snížením hodnot faktoru VIII. Zvýšení hodnot jaterních enzymů v krevních testech může být důvodem k nasazení léčby kortikosteroidy.

S léčbou přípravkem ROCTAVIAN mohou být spojeny následující nežádoucí účinky. Některé z těchto nežádoucích účinků se mohou projevit během infuze nebo krátce po ní.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Zvýšené hodnoty jaterních enzymů pozorované v krevních testech
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Bolest hlavy
- Faktor VIII nad normální hladinou
- Únava
- Průjem
- Bolest břicha
- Zvracení
- Zvýšené hodnoty bílkoviny kreatinfosfokinázy (CPK) (enzym uvolněný do krve při poškození svalů) pozorované v krevních testech

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Vyrážka (včetně kopřivky nebo jiných forem vyrážky)
- Pálení žáhy (dyspepsie)
- Bolest svalů
- Příznaky podobné chřipce
- Závrať
- Svědění
- Zvýšený krevní tlak
- Alergická reakce

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Závrať (pocit na omdlení)
- Ztížené dýchání

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak se přípravek ROCTAVIAN uchovává

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento léčivý přípravek nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „Použitelné do:/EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek ROCTAVIAN bude uchováván zdravotnickými pracovníky ve zdravotnickém zařízení. Musí být uchováván ve vertikální poloze a v původní krabičce (aby byl chráněn před světlem).

Musí být uchovávan a přepravován zmrazený při teplotě $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo nižší. Po rozmrazení musí být uchovávan při teplotě $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a spotřebovan do 10 hodin (včetně doby uchování v injekční lahvičce a stříkačce a doby infuze) nebo zlikvidován. V případě nutnosti lze neporušené injekční lahvičky (s dosud nepropíchnutou zátkou), které byly rozmrazeny, uchovávat chlazené (při teplotě $2\text{ až }8\text{ }^{\circ}\text{C}$) po dobu až 3 dnů ve vertikální poloze a chráněné před světlem (například v původní krabičce).

Rozmrazený přípravek ROCTAVIAN se nesmí použít, není-li roztok čirý a bezbarvý až bledě žlutý.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ROCTAVIAN obsahuje

- Léčivou látkou je valoctocogenum roxaparvecum.
 - Dalšími složkami jsou: hydrogenfosforečnan disodný dodekahydrát (E 339), mannitol (E 421), poloxamer 188, chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan sodný dihydrát (E 339) a voda pro injekci.
- Informace o celkovém obsahu sodíku jsou uvedeny v závěru **bodu 2 Přípravek ROCTAVIAN obsahuje sodík.**

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (GMOs).

Jak přípravek ROCTAVIAN vypadá a co obsahuje toto balení

Po rozmrazení je přípravek ROCTAVIAN čirý, bezbarvý až bledě žlutý infuzní roztok. Dodává se v injekční lahvičce.

Velikost balení: 1 injekční lahvička o objemu 8 ml

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité: Před použitím přípravku ROCTAVIAN si přečtěte Souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Jedna injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (GMOs).

Během přípravy, podání a likvidace se mají při manipulaci s roztokem valoktokogenu roxaparvoveku a materiály, které byly v kontaktu s tímto roztokem (pevný a kapalný odpad), používat osobní ochranné pomůcky (včetně pláště, ochranných brýlí, masek a rukavic).

Přípravek ROCTAVIAN nesmí být vystaven účinkům ultrafialového záření dezinfekční lampy. Přípravek ROCTAVIAN musí být připraven aseptickým postupem.

Při sestavování infuzního systému je třeba zajistit, že povrch součástí v kontaktu s roztokem přípravku ROCTAVIAN sestává z kompatibilních materiálů uvedených v SmPC.

Kompatibilní materiály součástí infuzního systému

Součást	Kompatibilní materiály
Stříkačky pro infuzní pumpu	Polypropylenový válec s koncem pístu ze syntetické pryže
Krytka stříkačky	Polypropylen
Infuzní hadičky ^a	Polyethylen
In-line filtr	Filtr z polyvinylidenfluoridu s tělem z polyvinylchloridu
Infuzní katétr	Polymer na bázi polyuretanu
Uzavírací kohouty	Polykarbonát
Jehly k natažení přípravku z injekčních lahviček	Nerezová ocel

^a Délka prodlužovacích hadiček nemá překročit přibližně 100 cm.

Přípravek ROCTAVIAN má být podáván infuzí pomocí injekční pumpy s řízeným průtokem.

Musí být připraveny následující stříkačky:

- Stříkačky obsahující přípravek ROCTAVIAN (počet stříkaček bude záviset na objemu dávky pacienta).
- Jedna stříkačka obsahující injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro propláchnutí infuzního vedení po dokončení infuze přípravku ROCTAVIAN.

K infuzi jsou zapotřebí vysokoobjemové in-line filtry s nízkou schopností vázat bílkoviny, s maximální velikostí pórů 0,22 mikronu a maximálním provozním tlakem odpovídajícím injekční pumpě nebo nastavení pumpy. Musí být zajištěna dostupnost dostatečného počtu náhradních filtrů podle specifikace filtru pro maximální objem filtrované tekutiny.

Rozmrazení a kontrola

- Přípravek ROCTAVIAN musí být rozmrazen při pokojové teplotě. Nerozmrazujte ani neohřívejte injekční lahvičky jiným způsobem. Doba rozmrazování je přibližně 2 hodiny.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce až do okamžiku, kdy bude připravena na rozmrazení. Přípravek ROCTAVIAN je citlivý na světlo.
- Vyjměte potřebný počet injekčních lahviček z krabiček.
- Zkontrolujte, zda nejsou injekční lahvička či její víčko poškozeny. Pokud jsou poškozené, přípravek nepoužívejte.
- Postavte injekční lahvičky do vertikální polohy. Za účelem dosažení optimálního rozmrazení injekční lahvičky rovnoměrně rozprostřete nebo je umístěte do stojanů, které jsou uchovávány při pokojové teplotě.
- Vizuálně zkontrolujte každou z injekčních lahviček, zda byla rozmrazena. Nemá být vidět žádný led. Velice opatrně 5krát obraťte dnem vzhůru tak, aby se obsah promíchal. Je důležité předejít tvorbě pěny. Roztok nechte ustát po dobu přibližně 5 minut a teprve poté pokračujte.
- Zcela rozmrazené injekční lahvičky poté vizuálně zkontrolujte. Injekční lahvičku nepoužívejte, pokud roztok není čirý, není bezbarvý až bledě žlutý nebo pokud obsahuje viditelné částice.

Z důvodu mikrobiologické bezpečnosti uchovávejte rozmražený roztok v injekčních lahvičkách až do doby, kdy bude extrahován do stříkačky pro podání infuze.

Časové okno pro další přípravu a podání

Po rozmrazení má být infuze roztoku provedena před uplynutím 10hodinového limitu stability při použití při teplotě 25 °C. Doba infuze závisí na objemu a rychlosti infuze a na odpovědi pacienta a může činit například 2 až 5 hodin nebo déle, pokud pacient váží 100 kg.

Natažení do stříkaček

Pomocí ostrých jehel o velikosti 18 až 21 G pomalu natáhněte celý vypočtený objem dávky přípravku ROCTAVIAN z injekčních lahviček do stříkaček.

Přidání in-line filtru a naplnění infuzního systému

- Vložte in-line filtr do blízkosti místa podávání infuze.
- Naplňte hadičky a filtr přípravkem ROCTAVIAN.
- Při výměně filtrů během infuze použijte injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro naplnění a propláchnutí.

Podání

- Nepodávejte tento léčivý přípravek, dokud roztok nedosáhne pokojové teploty.
- Podejte roztok pro infuzi vhodnou periferní žilou pomocí infuzního katétru a programovatelné injekční pumpy.
- Spusťte infuzi rychlostí 1 ml/min. Je-li tolerována, může být rychlost jednou za 30 minut zvyšována o 1 ml/min až na maximální rychlost 4 ml/min. Objeví-li se klinicky indikována reakce spojená s infuzí, snižte rychlost nebo ji zastavte. Než infuzi znovu zahájíte, podle potřeby podejte další léčivé přípravky, jako jsou systémová antihistaminika, kortikosteroidy a/nebo intravenózně podávané tekutiny ke zvládnutí reakce spojené s infuzí. Při opětovném zahájení infuze začněte rychlostí 1 ml/min a zvažte její udržení na dříve tolerované úrovni pro zbytek infuze.
- K zajištění podání celé dávky pacientovi je třeba po infuzním podání objemu poslední injekční stříkačky obsahující přípravek ROCTAVIAN podat infuzí dostatečný objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) tou samou hadičkou a filtrem a o stejné rychlosti infuze.
- Během následujícího období sledování udržujte žilní přístup.

Opatření, která je nutno učinit v případě náhodné expozice

Všechny rozlitý valoktokogen roxaparvovek musí být setřen savým gázovým tamponem a místo úniku musí být vydezinfikováno pomocí roztoku chlornanu sodného a následně alkoholovými ubrousky.

Opatření, která je nutno učinit k likvidaci léčivého přípravku

Nepoužitý léčivý přípravek a odpad, který byl v kontaktu s přípravkem ROCTAVIAN (pevný a kapalný odpad), musí být zlikvidovány v souladu s místními předpisy pro farmaceutický odpad.