

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenomer/ml infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Valoctogene roxaparvovec er et genterapilægemiddel, der eksprimerer den B-domæne-slettede SQ-form af human koagulationsfaktor VIII (hFVIII-SQ). Det er en ikke-replikerende rekombinant adenoassocieret virus-serotype AAV5-baseret vektor, der indeholder cdna af den B-domæne-slettede SQ-form af human koagulationsfaktor VIII-gen under kontrol af en leverspecifik promotor.

Valoctogene roxaparvovec fremstilles i et baculovirus-ekspressionssystem, der er afledt af celler af *Spodoptera frugiperda* (Sf9-cellelinje) med rekombinant dna-teknologi..

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver ml valoctogene roxaparvovec infusionsvæske, opløsning indeholder 2×10^{13} vektorgenomer.

Hvert hætteglas indeholder 16×10^{13} vektorgenomer af valoctogene roxaparvovec i 8 ml opløsning.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 29 mg natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

En klar, farveløs til bleggul opløsning med en pH-værdi på 6,9-7,8 og en osmolaritet på 364-445 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ROCTAVIAN er indiceret til behandling af svær hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) hos voksne patienter uden en anamnese med faktor VIII-inhibitorer og uden påviselige antistoffer mod adenoassocieret virus serotype 5 (AAV5).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør indledes under tilsyn af en læge, der har erfaring med behandling af hæmofili og/eller hæmorrhagiske forstyrrelser. Dette lægemiddel skal administreres i et miljø, hvor personale og udstyr umiddelbart er til rådighed til behandling af infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4 og 4.8).

ROCTAVIAN må kun administreres til patienter, som har fået påvist fravær af anti-AAV5 antistoffer ved hjælp af en valideret analyse.

Dosering

Den anbefalede dosis af ROCTAVIAN er 6×10^{13} vektorgenomer pr. kilogram (vg/kg) legemsvægt, som administreres som en enkelt intravenøs infusion.

Beregning af patientens dosis i milliliter (ml) og det nødvendige antal hætteglas

- Beregning af patientens dosis i ml:

Legemsvægt i kg ganget med 3 = dosis i ml.

Multiplikationsfaktoren 3 repræsenterer dosis pr. kilogram (6×10^{13} vg/kg) divideret med mængden af vektorgenomer pr. ml opløsning af ROCTAVIAN (2×10^{13} vg/ml).

- Beregning af det antal hætteglas, der skal optøs:

Patientens dosis (ml) divideret med 8 = antal hætteglas, der skal optøs (rundt op til næste hele antal hætteglas).

Divisionsfaktoren 8 repræsenterer det minimale volumen ROCTAVIAN, der kan ekstraheres fra et hætteglas (8 ml).

Tabel 1: Eksempel på dosis og antal hætteglas, der skal optøs

Patientens vægt	Patientens dosis i ml = legemsvægt ganget med 3	Antal hætteglas, der skal optøs (dosis divideret med 8, derefter rundet op)
70 kg	210 ml	27 hætteglas (rundet op fra 26,25)

Seponering af faktor VIII-koncentrater/hæmostatiske midler

Ved seponering af faktor VIII-koncentrater/hæmostatiske midler skal lægen tage følgende i betragtning:

- Patientens niveau for faktor VIII-aktivitet er tilstrækkeligt til at forhindre spontane blødningsepisoder.
- Virkningsvarigheden af faktor VIII-koncentrater/hæmostatiske midler.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Valoctocogene roxaparvovecs sikkerhed og virkning hos patienter med leversygdomme er endnu ikke klarlagt. Valoctocogene roxaparvovec er kontraindiceret til patienter med akutte eller ukontrollerede, kroniske leverinfektioner eller til patienter med kendt signifikant leverfibrose eller cirrose (se pkt. 4.3). Dette lægemiddel anbefales ikke til brug hos patienter med andre leversygdomme (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosis for patienter med nedsat nyrefunktion.

Ældre

Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosis for ældre patienter. Der er begrænsede tilgængelige data om patienter i alderen 65 år og derover.

Pædiatrisk population

ROCTAVIANs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

ROCTAVIAN skal administreres via intravenøs infusion. Infusion må ikke foretages som intravenøst "push" eller bolus.

Dette lægemiddel skal administreres i et miljø, hvor personale og udstyr umiddelbart er til rådighed til behandling af infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4 og 4.8).

Administration af ROCTAVIAN kan påbegyndes med en infusionshastighed på 1 ml/min, som kan øges hvert 30. minut med 1 ml/min op til en maksimal hastighed på 4 ml/min. Infusionshastigheden kan sænkes eller afbrydes, hvis patienten udvikler en infusionsrelateret reaktion (se pkt. 4.4).

For detaljerede instruktioner om klargøring, administration og bortskaffelse af lægemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktive infektioner, enten akutte eller ukontrollerede kroniske, eller patienter med kendt signifikant leverfibrose eller cirrose (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Patienter med allerede eksisterende antistoffer mod AAV5 vektorkapsid

Der er begrænset erfaring hos patienter med allerede eksisterende antistoffer mod AAV5 vektorkapsid. Studie 270-201 og 270-301 udelukkede patienter med påviselige anti-AAV5 antistoffer ved screeningen (se pkt. 5.1).

Dannelse af anti-AAV5 antistoffer kan finde sted efter naturlig eksponering. Da det endnu ikke vides, om eller under hvilke betingelser valoctogene roxaparvovec kan administreres sikkert og effektivt ved tilstedeværelse af anti-AAV5 antistoffer, er dette lægemiddel ikke indiceret til brug hos patienter med påviselige anti-AAV5 antistoffer. Før administration skal fravær af antistoffer mod AAV5 påvises ved hjælp af en behørigt valideret analyse (se pkt. 4.1 og 4.2).

Leverreaktioner og potentiel påvirkning fra leversygdomme eller hepatotoksiske stoffer

Leversygdomme og hepatotoksiske stoffer

Der er begrænset erfaring hos patienter med leversygdomme eller som får potentielt hepatotoksiske lægemidler (se pkt. 5.1). ROCTAVIANs sikkerhed og virkning under disse omstændigheder er ikke blevet klarlagt. Valoctogene roxaparvovecs virkning afhænger af hepatocellulær ekspresion af hFVIII-SQ. Det vides ikke, i hvilket omfang et reduceret antal transducerbare leverceller (f.eks. på grund af cirrose) eller tab af transducerede leverceller over tid (f.eks. på grund af aktiv hepatitis eller eksponering for hepatotoksiske midler) kan påvirke den terapeutiske effekt af valoctogene roxaparvovec.

Valoctocogene roxaparvovec er kontraindiceret til patienter med akutte eller ukontrollerede kroniske leverinfektioner, eller til patienter med kendt signifikant leverfibrose, eller cirrose (se pkt. 4.3). Dette lægemiddel anbefales ikke til patienter med andre leversygdomme, abnormiteter i levertal (ALAT, ASAT, GGT eller total bilirubin, der er mere end 1,25 gange ULN baseret på mindst to målinger, eller INR på 1,4 eller derover) eller til patienter med levermalignitet i anamnesen (se Monitorering af leverfunktion og faktor VIII). Patienterne skal screenes for levermalignitet, inden der ordineres valoctocogene roxaparvovec.

Inden dette lægemiddel anvendes til patienter med leversygdomme eller som får potentielt hepatotoksisk medicin, skal lægen overveje muligheden for nedsat terapeutisk effekt og mere alvorlige leverreaktioner og det potentielle behov for at ændre samtidig administration af lægemidler, idet der afsættes tid til en udvaskningsperiode efter behov (se pkt. 4.5 og 4.8).

Effekten af alkoholforbrug på omfanget og varigheden af den terapeutiske effekt kendes ikke. I nogle kliniske studier har stigninger i ALAT været tilskrevet alkoholforbrug. Det anbefales, at patienter afholder sig fra at indtage alkohol i mindst et år efter administration af dette lægemiddel og derefter begrænser alkoholforbruget.

Leverreaktioner

Efter administration af valoctocogene roxaparvovec oplevede de fleste patienter (82 %) leverreaktioner, der viste sig ved en stigning i ALAT (se pkt. 4.8); nogle af disse reaktioner blev midlertidigt forbundet med reduceret ekspression af faktor VIII-transgen protein. Mekanismen i disse reaktioner er endnu ikke klarlagt.

Niveauet for ALAT og faktor VIII-aktivitet skal monitoreres efter administration af valoctocogene roxaparvovec (se Monitorering af leverfunktion og faktor VIII), og behandling med kortikosteroider skal indledes efter behov som reaktion på stigninger i ALAT for at kontrollere leverreaktioner og forebygge eller mindske en potentiel reduktion af den transgene ekspression.

Når indikation og timing af administration af valoctocogene roxaparvovec skal fastlægges for en individuel patient, skal lægen sikre, at patienten er til rådighed til nøje overvågning af leverfunktion og faktor VIII-aktivitet efter administrationen, samt kontrollere, at de risici, der er forbundet med kortikosteroidbehandlingen, er acceptable for den individuelle patient. Erfaring med behandlingen sammen med andre immunosuppressive midler er begrænset (se pkt. 4.8).

Analyse af faktor VIII

Faktor VIII-aktivitet fremkaldt af ROCTAVIAN i humant plasma er højere, hvis den måles med ettrinskoagulationsanalyser (OSA) sammenlignet med kromogene substratanalyser (CSA). I kliniske studier var der en høj korrelation mellem OSA- og CSA-niveauerne for faktor VIII-aktivitet i samtlige af hver enkelt analyses resultater. Til rutinemæssig klinisk kontrol af aktivitetsniveauer af faktor VIII kan begge analyser anvendes. Omregningsfaktoren mellem analyserne baseret på kliniske undersøgelsesresultater er: $OSA = 1,5 \times CSA$. For eksempel beregnes et niveau for faktor VIII-aktivitet på 50 IE/dl ved brug af CSA til et niveau på 75 IE/dl ved brug af OSA. Følgende centrale laboratorieundersøgelser blev anvendt i kliniske studier: ellaginsyre til OSA (lignende resultater blev opnået for silica og kaolin) og bovin faktor IX til CSA (lignende resultater blev opnået for human faktor IX).

Når der skiftes til hæmostatiske produkter (f.eks. emicizumab) inden behandling med valoctocogene roxaparvovec, skal lægen se den relevante produktinformation for at undgå risikoen for interferens af analysen af faktor VIII-aktivitet i overgangsperioden.

Monitorering af leverfunktion og faktor VIII

I det første år efter administration af ROCTAVIAN er formålet med monitorering af leverfunktion og faktor VIII at detektere stigninger i ALAT, hvilket kan ledsages af nedsat faktor VIII-aktivitet og kan gøre det nødvendigt at indlede behandling med kortikosteroider (se pkt. 4.2 og 4.8). Efter det første års administration er det hensigten, at monitorering af leverfunktion og faktor VIII skal være en rutinemæssig vurdering af henholdsvis leverens sundhed og blødningsrisiko.

Der skal indhentes en vurdering af leverens sundhed ved baseline (herunder leverfunktionstest inden for 3 måneder og nylig fibrosevurdering ved anvendelse af billeddannende modaliteter, såsom ultralydselastografi eller laboratorie vurderinger, inden for 6 måneder) inden administration af ROCTAVIAN. Det bør overvejes at indhente mindst to ALAT-målinger inden administration, eller der skal anvendes et gennemsnit af tidligere ALAT-målinger til at fastlægge patientens ALAT ved baseline. Det anbefales, at leverfunktionen vurderes via en multidisciplinær metode med deltagelse af en hepatolog, så monitoreringen bedst bliver tilpasset den individuelle patients tilstand.

Det anbefales (hvis muligt) at benytte samme laboratorium til levertest ved baseline og monitorering over tid, særligt i perioden hvor beslutningen om kortikosteroidbehandling skal træffes, således at indvirkningen af variation mellem laboratorier minimeres.

Efter administration skal patientens ALAT og faktor VIII-aktivitetsniveauer monitoreres i henhold til tabel 2. For at lette fortolkningen af resultaterne af ALAT bør monitorering af ALAT ledsages af monitorering af aspartataminotransferase (ASAT) og kreatinfosfokinase (CPK) for at bidrage til at udelukke andre årsager til stigninger i ALAT (herunder potentielt hepatotoksiske lægemidler eller hepatotoksiske midler, alkoholforbrug eller anstrengende motion). På baggrund af patientens stigninger i ALAT kan behandling med kortikosteroider være indiceret (se Behandling med kortikosteroid). Ugentlig monitorering anbefales, og hvis klinisk indiceret, under nedtrapning af kortikosteroider.

Det bør sikres, at patienten er til rådighed for hyppig overvågning af leverfunktion og faktor VIII-aktivitet efter administration.

Tabel 2: Monitorering af leverfunktion og faktor VIII-aktivitet

	Målinger	Tidsperiode	Monitoreringshyppighed^a
Inden administration	Leverfunktions-test	Inden for 3 måneder før infusion	Baselinemåling
	Nylig fibrosevurdering	Inden for 6 måneder før infusion	
Efter administration	ALAT og faktor VIII-aktivitet ^b	De første 26 uger	Ugentligt
		Uge 26 til 52 (år 1)	Hver 2. til 4. uge
		År 1 til slutningen af år 2	<ul style="list-style-type: none">Hver 3. måned for patienter med niveau for faktor VIII-aktivitet > 5 IE/dlHyppigere monitorering overvejes hos patienter med niveau for faktor VIII-aktivitet ≤ 5 IE/dl, og stabilitet af faktor VIII-niveauer samt blødningsevidens tages i betragtning.

	Målinger	Tidsperiode	Monitoreringshyppighed ^a
		Efter år 2	<ul style="list-style-type: none"> • Hver 6. måned for patienter med faktor VIII-aktivitet > 5 IE/dl • Hyppigere monitorering overvejes hos patienter med niveau for faktor VIII-aktivitet ≤ 5 IE/dl, og stabilitet af faktor VIII-niveauer samt blødningsevidens tages i betragtning.

^a Ugentlig monitorering anbefales, og som klinisk indiceret, under nedtrapning af kortikosteroider.

Justering af kontrolfrekvensen kan også være indiceret, afhængigt af den enkelte situation.

^b Monitorering af ALAT bør ledsages af monitorering af ASAT og CPK for at udelukke andre årsager til stigninger i ALAT (herunder potentielt hepatotoksisk medicin eller hepatotoksiske midler, alkoholforbrug eller anstrengende motion).

Hvis en patient vender tilbage til profylaktisk brug af faktor VIII-koncentrater/hæmostatiske midler til hæmostatisk kontrol, bør det overvejes at følge monitorering og håndtering, som er i overensstemmelse med anvisningerne for de pågældende midler. Et årligt helbredstjek skal omfatte leverfunktionstest.

Variation i faktor VIII-aktivitet

Variationen i niveauet af faktor VIII-aktivitet patienterne imellem blev observeret efter administration uden identifikation af potentielle faktorer for variationen. I studie 270-301 kunne variationen patienterne imellem ikke forklares ved patienternes karakteristika, demografi eller andre prædiktive faktorer ved baseline. Nogle patienter kan have et lavt niveau for faktor VIII-aktivitet efter behandling med ROCTAVIAN, men kunne stadig drage klinisk fordel i form af en reduktion af eksogen faktor VIII-behov og årlige blødningsrater. Der blev observeret en tendens til lavere niveauer af faktor VIII-aktivitet hos sorte patienter inden for studiepopulationen. På grund af den lille prøvestørrelse, det begrænsede antal forsøgscentre, som modtog sorte patienter i forhold til den samlede population, forekomsten af potentielt forstyrrende faktorer og mange post-hoc-analyser var denne tendens ikke tilstrækkelig til at muliggøre meningsfulde konklusioner om forskellene i responsrater baseret på race eller andre faktorer deraf, som havde indflydelse på faktor VIII-ekspression efter infusion af valoctocogene roxaparvovec. På trods af forskellene i niveauet for faktor VIII-aktivitet, ABR og faktor VIII på årsbasis var brugen ensartet på tværs af racer.

Behandling med kortikosteroid

I studie 270-301 blev kortikosteroider påbegyndt efter observerede stigninger i ALAT til at dæmpe de mulige inflammatoriske reaktioner og associerede mulige reduktioner af faktor VIII-ekspression. Den anbefalede kortikosteroidbehandling baseret på nuværende klinisk erfaring er angivet. Det anbefales at se produktinformationen for kortikosteroidproduktet vedrørende risici og nødvendige forsigtighedsregler.

Hvis en patients ALAT stiger mere end $1,5 \times$ baseline (se definition af baseline ovenfor i Monitorering af leverfunktion og faktor VIII-aktivitet) eller over ULN, anbefales det at vurdere andre årsager til stigninger i ALAT (herunder potentielt hepatotoksiske lægemidler eller midler, alkoholforbrug eller anstrengende motion). Det bør overvejes at gentage laboratorietest af ALAT inden for 24 til 48 timer, og, hvis det er klinisk indiceret, at udføre yderligere test for at udelukke alternative ætiologier, (se pkt. 4.5). Hvis der ikke findes nogen anden årsag til stigningen i ALAT, bør kortikosteroidbehandling straks indledes med en daglig dosis på 60 mg prednison (eller tilsvarende dosis af et andet kortikosteroid) i 2 uger. Den daglige kortikosteroiddosis kan gradvist nedtrappes

trinvist ifølge tabel 3. Patienter med ALAT-niveauer ved baseline mellem $> \text{ULN}$ til $1,25 \times \text{ULN}$ bør starte kortikosteroidbehandlingen beskrevet i tabel 3, hvis deres ALAT stiger over $1,5 \times$ baseline.

Hos patienter, som efter 5 måneder ikke har nået et niveau for faktor VIII-aktivitet på mindst 5 IE/dl, forbedrede administration af kortikosteroider ikke faktor VIII-ekspression. Der er begrænset fordel ved at påbegynde eller forlænge et kortikosteroidforløb ud over 5 måneder hos denne population, medmindre dette gøres for at håndtere signifikante stigninger i ALAT eller bekymringer for leverens sundhed.

Der er begrænsede oplysninger om fordelene ved at påbegynde et nyt kortikosteroidforløb efter det første år med administration af ROCTAVIAN.

Tabel 3: Anbefalet kortikosteroidbehandling som reaktion på stigning i ALAT

	Behandlingsforløb (prednison eller tilsvarende dosis af et andet kortikosteroid)
Startdosis^a	60 mg dagligt i 2 uger
Nedtrapning^b	40 mg dagligt i 3 uger 30 mg dagligt i 1 uge 20 mg dagligt i 1 uge 10 mg dagligt i 1 uge

^a Hvis ALAT fortsætter med at stige eller ikke er forbedret efter 2 uger, øges kortikosteroiddosis op til maksimalt 1,2 mg/kg efter udelukkelse af alternative årsager til stigning i ALAT.

^b Nedtrapning af kortikosteroider kan starte efter 2 uger, hvis ALAT-niveauerne forbliver stabile og/eller tidligere, når ALAT-niveauerne begynder at falde. Nedtrapningen kan være individuel på baggrund af leverfunktion, idet der tages højde for patientens medicinske tilstand, tolerance for kortikosteroid og potentialet for seponeringssymptomer.

Hvis kortikosteroider er kontraindicerede kan anden immunosuppressiv behandling overvejes. Det anbefales at fastsætte en tværfaglig konsultation, som omfatter en hepatolog, for bedst at tilpasse alternativet til kortikosteroider og monitoreringen til den individuelle patients tilstand. Læger bør ligeledes overveje at seponere kortikosteroider i tilfælde, hvor kortikosteroider er ineffektive eller ikke tolereres. Der er begrænset erfaring med brugen af andre immunosuppressive midler (se pkt. 4.8). Hvis ALAT ikke har forbedret sig på trods af 4 ugers maksimal kortikosteroiddosis og ligger over $3 \times \text{ULN}$, kan andre immunosuppressive midler overvejes, og derudover skal yderligere undersøgelse af alternative årsager til stigning i ALAT overvejes.

Der er igangværende undersøgelser, der skal afgøre den optimale kortikosteroidbehandling.

Patientens evne til at få kortikosteroider, som kan være påkrævet i en længere periode, skal vurderes. Det bør sikres, at de risici, der er forbundet med den beskrevne behandling, kan forventes at være acceptable for den individuelle patient.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner på valoctocogene roxaparvovec kan have flere manifestationer (såsom hud-, slimhinde-, åndedræts-, gastrointestinale og kardiovaskulære manifestationer og pyreksi) og kan kræve reduktion i infusionshastighed, afbrydelse af infusion, farmakologisk intervention og langvarig observation (se pkt. 4.2 og 4.8).

Patienterne skal monitoreres under og efter infusionen for mulige akutte infusionsreaktioner (se pkt. 4.8). Der skal gives instruktioner ved udskrivning af patienten om at søge lægehjælp i tilfælde af en ny eller tilbagevendende reaktion.

Risiko for trombotiske hændelser

En forøgelse af faktor VIII-aktivitet kan bidrage til en patients individuelle og multifaktorielle risiko for venøse og arterielle trombotiske hændelser. Der er ingen erfaring hos patienter med en relevant anamnese vedrørende venøse eller arterielle trombotiske/tromboemboliske hændelser eller nogen kendt anamnese med trombofili.

Nogle patienter har oplevet stigninger af faktor VIII-aktivitet til niveauer, der er større end ULN (se pkt. 4.8).

Patienter skal vurderes før og efter administration af valoctogene roxaparovec for risikofaktorer for trombose og generelle kardiovaskulære risikofaktorer. Baseret på de opnåede niveauer for faktor VIII-aktivitet skal patienterne rådgives i henhold til deres individuelle tilstand. Patienterne skal søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de observerer tegn eller symptomer, der kan indikere en trombotisk hændelse.

Kontractionsmetoder i forbindelse med transgent dna, der udskilles i sæd

Mandlige patienter skal informeres om behovet for at bruge kontraktion til sig selv og deres kvindelige partnere i den fertile alder (se pkt. 4.6).

Donation af blod, organer, væv og celler

Der mangler erfaring med donation af blod eller organer, væv og celler til transplantation efter AAV- vektorbaseret genterapi. Derfor må patienter, der er behandlet med dette lægemiddel, ikke donere blod eller organer, væv eller celler til transplantation. Denne information er anført på patientkortet, som skal gives til patienten efter behandling.

Immunkompromitterede patienter

Ingen immunkompromitterede patienter, herunder patienter, der fik immunsuppressiv behandling inden for 30 dage før infusion af valoctogene roxaparovec, deltog i de kliniske præregistreringsstudier. Dette lægemiddels sikkerhed og virkning hos disse patienter er ikke klarlagt. Brug hos immunkompromitterede patienter er baseret på den ordinerende læges vurdering, idet patientens generelle helbred og potentialet for brug af kortikosteroider efter behandling med valoctogene roxaparovec tages i betragtning.

Hiv-positive patienter

Kun nogle få hiv-inficerede patienter er blevet behandlet med valoctogene roxaparovec som del af de kliniske studier. Heriblandt oplevede én patient en stigning i leverenzymen, der kunne tyde på interaktion med efavirenz i patientens hiv-behandling. På grund af risikoen for hepatotoksicitet og/eller indvirkning på faktor VIII-ekspression skal hiv-patientens eksisterende anti-retrovirale behandling nøje vurderes før påbegyndelse af behandling og efter behandling med valoctogene roxaparovec. Lægen, der behandler hiv-infektionen, skal konsulteres for at undersøge, om en mindre hepatotoksisk anti-retroviral behandling kunne være tilgængelig og egnet til patienten, og, hvis det er indiceret, at skifte patienten over til den nye antiretrovirale behandling, så snart det er muligt (se pkt. 4.5).

Patienter med aktive infektioner

Der er ingen erfaring med administration af ROCTAVIAN hos patienter med akutte infektioner (f.eks. akutte luftvejsinfektioner eller akut hepatitis) eller ukontrollerede kroniske infektioner (såsom kronisk aktiv hepatitis B). Det er muligt, at sådanne infektioner påvirker reaktionen på valoctogene roxaparovec og reducerer lægemidlets virkning og/eller forårsager bivirkninger. Derfor er dette lægemiddel kontraindiceret til patienter med sådanne infektioner (se pkt. 4.3). Hvis der er tegn eller

symptomer på akutte eller ukontrollerede, kroniske aktive infektioner, skal behandlingen udsættes, indtil infektionen er behandlet eller kontrolleret.

Patienter med faktor VIII-inhibitorer, monitorering af inhibitorer

Patienter, der har eller har haft inhibitorer (neutraliserende antistoffer) af faktor VIII, blev udelukket fra at deltage i de kliniske studier. Det vides ikke, om eller i hvilket omfang sådanne inhibitorer påvirker valoctocogene roxaparvovecs sikkerhed eller virkning.

Alle patienter forblev negative for faktor VIII-inhibitorer på alle tidspunkter evalueret efter infusionen.

ROCTAVIAN er ikke indiceret til brug hos patienter med faktor VIII-inhibitorer i anamnesen.

Efter administration af valoctocogene roxaparvovec skal patienterne monitoreres for udvikling af faktor VIII-inhibitorer ved hjælp af relevante kliniske observationer og laboratorieundersøgelser.

Anvendelse af faktor VIII-koncentrater eller hæmostatiske midler efter behandling med valoctocogene roxaparvovec

Efter administration af valoctocogene roxaparvovec:

- Faktor VIII-koncentrater/hæmostatiske midler skal anvendes i tilfælde af invasive procedurer, kirurgi, traume eller blødninger i overensstemmelse med de aktuelle behandlingsretningslinjer for håndtering af hæmofili og baseret på patientens aktuelle niveauer for faktor VIII-aktivitet.
- Hvis patientens niveau for faktor VIII-aktivitet konsekvent ligger under 5 IE/dl, og patienten har oplevet tilbagevendende spontane blødningsepisoder, skal lægen overveje brugen af faktor VIII-koncentrater/hæmostatiske midler for at minimere sådanne episoder, hvilket er i overensstemmelse med nuværende behandlingsretningslinjer for håndtering af hæmofili. Måttet skal behandles i overensstemmelse med relevante retningslinjer for behandling.

Gentagen behandling og påvirkning af andre AAV-medierede terapier

Det vides endnu ikke, om eller under hvilke betingelser behandling med valoctocogene roxaparvovec kan gentages, og i hvilket omfang krydsreagerende antistoffer kan interagere med AAV-vektorkapsider, der anvendes af andre genterapier, og potentielt påvirke deres virkning.

Risiko for malignitet som følge af vektorintegration

Der blev udført analyse af integrationsstedet på leverprøver fra 5 patienter, som blev behandlet med ROCTAVIAN i kliniske studier. Prøverne blev indsamlet cirka 0,5-4,1 år efter dosering. Vektorintegration i humant genomisk dna blev observeret i alle prøver.

ROCTAVIAN kan også indsætte sig i dna af andre celler i menneskekroppen (som observeret i dna-prøver fra ørespytkirtlen fra en patient, som er behandlet med ROCTAVIAN i et klinisk studie). Den kliniske relevans af individuelle integrationshændelser er på nuværende tidspunkt ikke kendt, men det er anerkendt, at individuelle integrationshændelser kunne bidrage til en teoretisk risiko for malignitet (se pkt. 5.3).

Der er indtil videre ikke rapporteret om tilfælde af maligniteter forbundet med behandling med ROCTAVIAN. I tilfælde af en malignitet skal indehaveren af markedsføringstilladelsen kontaktes med det formål at indhente anvisninger om indsamling af patientprøver til analyse af integrationssted.

Langsigtet opfølgning

Patienterne forventes at blive inkluderet i et register, hvor hæmofilipatienter følges i 15 år med det formål at underbygge den langsigtede virkning og sikkerhed af denne genterapi.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 29 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Før administration af valoctocogene roxaparvovec skal patientens aktuelle lægemidler gennemgås for at afgøre, om de skal ændres for at forhindre de forventede interaktioner, som er beskrevet i dette afsnit.

Patienternes samtidigt indtagne medicin skal monitoreres efter administration af valoctocogene roxaparvovec, især i det første år, og behovet for at ændre samtidigt indtagne lægemidler baseret på patientens leverstatus og risiko vurderes. Når der startes på en ny medicin, anbefales det at monitorere niveauet for ALAT og faktor VIII-aktivitet nøje (f.eks. ugentligt til hver 2. uge i den første måned) for at vurdere den potentielle indvirkning på begge niveauer.

Der er ikke udført *in vivo*-interaktionsstudier.

Hepatotoksiske lægemidler eller hepatotoksiske stoffer

Der bør udvises forsigtighed ved brug af hepatotoksiske lægemidler eller hepatotoksiske stoffer på grund af begrænset erfaring. Valoctocogene roxaparvovecs sikkerhed og virkning under disse omstændigheder er ikke blevet klarlagt (se pkt. 4.4).

Inden administration af valoctocogene roxaparvovec til patienter, der modtager potentielt hepatotoksiske lægemidler eller anvender andre hepatotoksiske midler (herunder alkohol, potentielt hepatotoksiske plantelægemidler og kosttilskud), og når der træffes beslutning om, hvorvidt sådanne stoffer kan accepteres efter behandling med valoctocogene roxaparvovec, skal lægen tage i betragtning, at de kan reducere valoctocogene roxaparvovecs virkning og øge risikoen for mere alvorlige leverreaktioner, især i det første år efter administration af valoctocogene roxaparvovec (se pkt. 4.4).

Isotretinoin

Hos én patient blev der påvist en reduceret faktor VIII-aktivitet uden stigning i ALAT efter start af behandling med systemisk isotretinoin efter infusion af valoctocogene roxaparvovec; faktor VIII-aktiviteten var 75 IE/dl i uge 60 og faldt midlertidigt til < 3 IE/dl i uge 64 efter start af isotretinoin. Efter seponering af isotretinoin i uge 72 steg faktor VIII-aktiviteten til 46 IE/dl i uge 122. Et *in vitro*-studie af humane primære hepatocytter viste, at isotretinoin undertrykte faktor VIII-ekspression uafhængigt af hepatotoksicitet. Isotretinoin anbefales ikke til patienter, som har gavn af valoctocogene roxaparvovec.

Efavirenz

En hiv-positiv patient, som blev behandlet med en anti-retroviral behandling bestående af efavirenz, lamivudin og tenofovir, oplevede asymptomatisk *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-grad 3-forhøjelse af ALAT, ASAT og GGT ($> 5,0 \times \text{ULN}$) og en grad 1-forhøjelse af serumbilirubin ($> \text{ULN}$ og op til $1,5 \times \text{ULN}$) i uge 4, hvilket tyder på en interaktion med efavirenz (se pkt. 4.4). Reaktionen reagerede ikke på kortikosteroidbehandling, men reagerede på seponering af efavirenz og ophørte, efter anti-retroviral behandling blev ændret til et behandlingsforløb uden efavirenz. Patienten vendte senere tilbage til profylaktisk brug af faktor VIII-koncentrater/hæmostatiske midler. Et *in vitro*-studie af humane primære hepatocytter viste, at efavirenz undertrykte faktor VIII-ekspression uafhængigt af hepatotoksicitet. Efavirenz anbefales ikke til patienter, som har gavn af valoctocogene roxaparvovec. Det bør overvejes at anvende en behandling uden efavirenz.

Interaktioner med midler, der kan reducere eller øge plasmakoncentration af kortikosteroider

Midler, der kan reducere eller øge plasmakoncentrationen af kortikosteroider (f.eks. stoffer, der inducerer eller hæmmer cytokrom P450 3A4), kan mindske virkningen af kortikosteroidbehandlingen eller øge dens bivirkninger (se pkt. 4.4).

Vaccinationer

Inden infusion af valoctocogene roxaparvovec skal det sikres, at patienten har fået de relevante vaccinationer. Patientens vaccinationsplan skal muligvis justeres, så det bliver muligt at få samtidig immunmodulerende behandling (se pkt. 4.4). Levende vacciner må ikke administreres til patienter, mens de er i immunmodulerende behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Der er ikke udført specifikke dyreforsøg med hensyn til fertilitet/embryoføtal udvikling med henblik på at underbygge, om anvendelse til kvinder i den fertile alder og under graviditeten kan være skadeligt for det nyfødte barn (teoretisk risiko for viral vektorintegration i føtalceller via vertikal transmission). Derudover foreligger der ingen tilgængelige data, som anbefaler en specifik varighed af kontraceptionsmidler til kvinder i den fertile alder. ROCTAVIAN bør derfor ikke anvendes til kvinder i den fertile alder.

Kontraception til mænd efter administration

I kliniske undersøgelser, efter administration af ROCTAVIAN, var transgent dna midlertidigt påviseligt i sæd (se pkt. 4.4 og 5.2).

I 6 måneder efter administration af ROCTAVIAN

- skal behandlede patienter i den fertile alder og deres kvindelige partnere i den fertile alder forebygge eller udsætte graviditet ved anvendelse af kontraception med dobbeltbarriere, og
- mænd må ikke donere sæd.

Graviditet

Erfaring med anvendelse af dette lægemiddel under graviditet er ikke tilgængelig. Der er ikke udført reproduktionsforsøg hos dyr med ROCTAVIAN. Det vides ikke, om dette lægemiddel kan forårsage fosterskade, når det administreres til en gravid kvinde, eller om det kan påvirke reproduktionsevnen. ROCTAVIAN bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om valoctocogene roxaparvovec udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. ROCTAVIAN må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der blev ikke foretaget nogen ikke-kliniske eller kliniske studier for at vurdere virkningen af valoctocogene roxaparvovec på fertiliteten (se Kontraception til mænd efter administration).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Infusion af valoctocogene roxaparvovec kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af potentielle bivirkninger såsom midlertidig præsynkope, svimmelhed, træthed og hovedpine, der er indtruffet kort tid efter administration af valoctocogene roxaparvovec,

bør patienterne rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner, indtil de er sikre på, at dette lægemiddel ikke påvirker dem negativt (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger ved ROCTAVIAN var stigninger i ALAT (82 %), ASAT (69 %), LDH (57 %) og CPK (44 %), kvalme (37 %) og hovedpine (35 %).

Tabel over bivirkninger

Følgende beskrevne bivirkninger er baseret på i alt 141 patienter fra studie 270-201 og 270-301, som alle fik doser på 6×10^{13} vg/kg i op til 275 uger (se pkt. 5.1).

Bivirkninger er angivet efter MedDRA-systemorganklasse og efter hyppighed. Hyppigheder kategoriseres på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4: Liste over bivirkninger ved valoctogene roxaparovec i tabelform

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenzalignende symptomer	Almindelig
Blod og lymfesystem	Niveauer for faktor VIII-aktivitet over ULN ^a	Meget almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktion ^b	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Svimmelhed ^b	Almindelig
	Præsynkope ^b	Ikke almindelig
Hjerte	Forhøjet blodtryk ^b	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø ^b	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré	Meget almindelig
	Dyspepsi	Almindelig
Lever og galdeveje ^c	Forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjet GGT, forhøjet bilirubin og forhøjet LDH	Meget almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt ^d , pruritus ^b	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Forhøjet CPK	Meget almindelig
	Myalgi	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed ^c	Meget almindelig
	Infusionsrelateret reaktion ^f	Almindelig

^a Et eller flere tilfælde af niveauer for faktor VIII-aktivitet > 170 IE/dl (ULN af anvendt CSA) eller > 150 IE/dl (ULN af anvendt OSA). Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

^b Anses kun som bivirkning i de første 48 timer efter infusion.

^c Afspejler laboratorieafvigelse over ULN.

^d Udslæt omfatter makulopapuløst udslæt og urticaria.

^e Træthed omfatter sløvhed og utilpashed.

^f Infusionsrelaterede reaktioner omfatter manifestationer såsom hud-, slimhinde- og luftvejsreaktioner (herunder urticaria, pruritus, makulopapuløst udslæt, nysen, hoste, dyspnø, rinoré, rindende øjne og irriteret hals), gastrointestinale reaktioner (herunder kvalme og diarré), kardiovaskulære reaktioner (herunder forhøjet blodtryk, hypotension, takykardi og præsynkope) og reaktioner i knogler, led og muskler (herunder myalgi og lændesmerter) samt pyreksi, stivhed og kulderystelser.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

Elleve patienter (8 %; 11/141) oplevede infusionsrelaterede reaktioner med symptomer i løbet af eller inden for 6 timer efter ophør af infusionen, herunder en eller flere af følgende: hud-, slimhinde- og luftvejsreaktioner (herunder urticaria, pruritus, makulopapuløst udslæt, nysen, hoste, dyspnø, rinoré, rindende øjne og irriteret hals), gastrointestinale reaktioner (herunder kvalme og diarré), kardiovaskulære reaktioner (herunder forhøjet blodtryk, hypotension, takykardi og præsynkope) og reaktioner i knogler, led og muskler (herunder myalgi og lændesmerter) samt pyreksi, stivhed og kulderystelser. Mediantiden til debut var 1 time (interval: 0,25; 5,87) fra infusionens start, og medianvarigheden var 1 time. Fire patienter havde reaktioner under infusionen. Tre af disse patienter oplevede overfølsomhedsreaktioner af CTCAE grad 3, og det var nødvendigt med en midlertidig afbrydelse af infusionen efterfulgt af en genstart med en langsommere hastighed. Alle patienter, som oplevede infusionsrelaterede reaktioner, fuldførte deres infusion. Syv af 11 patienter fik et eller flere af følgende lægemidler: systemiske antihistaminer, kortikosteroider og/eller antiemetika. Derudover fik 1 patient intravenøse væsker og epinefrin. Alle hændelser med infusionsrelaterede reaktioner ophørte uden følgevirkninger.

Abnormiteter i levertal

Tabel 5 beskriver abnormiteter i levertal efter administration af ROCTAVIAN. Stigninger i ALAT karakteriseres yderligere, da de kan ledsages af nedsat faktor VIII-aktivitet og kan gøre det nødvendigt at indlede behandling med kortikosteroider (se pkt. 4.4).

Tabel 5: Abnormiteter i levertal hos patienter, som fik administreret 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN i studie 270-201 og 270-301

	Antal patienter (%) N = 141
Stigninger i ALAT > ULN	116 (82 %)
CTCAE grad 2 ^a	29 (21 %)
CTCAE grad 3 ^b	12 (9 %)
Stigninger i ASAT > ULN^c	97 (69 %)
CTCAE grad 2 ^a	16 (11 %)
CTCAE grad 3 ^b	9 (6 %)
Stigninger i GGT > ULN^c	24 (17 %)
CTCAE grad 2 ^a	2 (1 %)
CTCAE grad 3 ^b	1 (1 %)
Stigninger i bilirubin > ULN^{c,d}	18 (13 %)
CTCAE grad 2 ^e	5 (4 %)
Stigninger i LDH > ULN	80 (57 %)

^a CTCAE grad 2: > 3,0 og op til $5,0 \times$ ULN

^b CTCAE grad 3: > $5,0 \times$ ULN

^c Værdier efter baseline er baseret på den højeste CTCAE grad

^d Ingen patienter havde forhøjet CTCAE grad 3

^e CTCAE grad 2: > 1,5 og op til $3,0 \times$ ULN

Stigninger i ALAT

Seksofgyrre procent af stigningerne i ALAT over ULN forekom inden for de første 26 uger; 31 % af stigningerne i ALAT forekom inden for uge 27 til 52, og 23 % af stigningerne i ALAT forekom efter uge 52 efter administration. Medianvarigheden af stigninger i ALAT over ULN var 3 uger. Femoghalvfems af de 141 patienter (67 %) havde to eller flere episoder med stigninger i ALAT over ULN.

Tolv (9 %) patienter oplevede stigninger i ALAT af grad 3 (15 episoder i alt). Intervallet af stigninger i ALAT af grad 3 var 216 IE/dl til 623 IE/dl. Størstedelen af stigningerne i ALAT af grad 3 (73 %) forekom inden for de første 26 uger, 3 (20 %) forekom inden for uge 27 til 52, og 1 (7 %) forekom efter 52 uger efter administration. Alle stigninger i ALAT af grad 3 ophørte med kortikosteroider, herunder 2 patienter, som fik i.v. methylprednisolon.

Hos de patienter, som havde stigninger i ALAT over ULN, var mediantiden (interval) til første reduktion af ALAT (defineret som første fald på mindst 10 U/l eller $ALAT \leq ULN$) efter et nyt kortikosteroidforløb eller øgning af kortikosteroiddosen 8 (2; 71) dage.

Immunsupprimerende brug for at forebygge eller mindske stigninger i ALAT

I studie 270-301 fik 106 af de 134 patienter (79 %) kortikosteroidbehandling (prednison eller prednisolon) som reaktion på stigninger i ALAT begyndende med en median på 8 uger efter administration af ROCTAVIAN. Størstedelen af disse patienter (93 %; 99 ud af 106) påbegyndte kortikosteroidbehandling inden for de første 26 uger, 6 patienter (6 %) påbegyndte kortikosteroidbehandling mellem uge 26 og 52, og én patient påbegyndte kortikosteroidbehandling efter 52 uger. Intervallet i tidspunkterne for påbegyndelse af kortikosteroider skyldtes variationen i tidspunkt for første stigning i ALAT hos patienterne og forskelle i de definerede ALAT-tærskelkriterier for påbegyndelse af kortikosteroider, som ændrede sig i løbet af studiet. Den samlede medianvarighed (interval) af kortikosteroidbrug (herunder gentagen behandling) var 33 (3; 120) uger. En forlænget kortikosteroidbehandling blev også observeret hos patienter, der ikke opnåede et niveau for faktor VIII-aktivitet > 5 IE/dl (lave respondenter). Forlængelse af kortikosteroidbehandlingens varighed gav ikke signifikante fordele for faktor VIII-niveauerne (se pkt. 4.4).

I studie 270-301 modtog patienterne andre immunsupprimerende midler (AIS) end prednison eller prednisolon på grund af manglende evne til at tolerere kortikosteroider eller manglende virkning af kortikosteroider. Nitten patienter (14 %) havde et ALAT-niveau over ULN, inden de fik AIS. Disse lægemidler omfattede et eller flere af følgende: tacrolimus, mycophenolat og budesonid. To patienter fik i.v. methylprednisolon mod stigninger i ALAT af 3. grad.

Niveauer for faktor VIII-aktivitet over ULN

I studie 270-201 og 270-301 var der patienter med et eller flere tilfælde af niveauer for faktor VIII-aktivitet over ULN (se tabel 6 og pkt. 4.4). To patienter havde forbigående niveauer for faktor VIII-aktivitet over analysens kvantificeringsgrænse (> 463 IE/dl for CSA og > 500 IE/dl for OSA). Én patient fik enoxaparin for profylakse af venøs tromboemboli baseret på patientens individuelle risikofaktorer. Seks af 39 (15 %) patienter i studie 270-301 og ingen af patienterne i studie 270-201 havde niveauer for faktor VIII-aktivitet, som forblev over ULN på skæringstidspunktet for data.

Tabel 6: Niveau af faktor VIII-aktivitet over ULN^a

	Studie 270-301 ITT-population (N = 134)		Studie 270-201 6 × 10 ¹³ vg/kg kohorte (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Andel af patienter n (%)	39 (29 %)	16 (12 %)	4 (57 %)	2 (29 %)
Tid til første faktor VIII-måling > ULN (uger)				
Middel (SD)	18,9 (24,1)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Median (område)	13,6 (6,1; 158,0)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
Varighed af faktor VIII-målinger > ULN (uger)				
Middel (SD)	31,5 (39,8)	25,8 (34,2)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Median (område)	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 på > 150 IE/dl for OSA og ULN på > 170 IE/dl for CSA.

Immunogenicitet

I studie 270-201 og 270-301 skulle alle patienter, der fik behandling, screenes negative for anti-AAV5 antistoffer og negative (< 0,6 BU) for faktor VIII-inhibitorer i en Nijmegen-modificeret Bethesda-analyse efter et levetidsminimum på 150 eksponeringsdage for faktor VIII-erstatningsterapi (se pkt. 4.1 og 4.4).

Efter infusion af ROCTAVIAN forblev alle patienter negative for faktor VIII-inhibitorer på alle tidspunkter, der blev evalueret efter infusion ved skæringstidspunktet for data.

Alle patienter serokonverterede til anti-AAV5-antistofpositive inden for 8 uger efter administration. Gennemsnitlige anti-AAV5 samlede antistofititter toppede 36 uger efter administration og forblev stabile indtil det sidste testede tidspunkt.

Patienter, der blev behandlet med ROCTAVIAN, blev testet for cellulært immunrespons mod AAV5-kapsid og faktor VIII-transgen-produktet ved hjælp af en IFN- γ ELISpot-analyse. AAV5-kapsidspecifikke cellulære immunreaktioner blev fundet i begyndelsen af uge 2 efter dosisadministration og faldt ofte eller vendte ofte tilbage til negativ i løbet af de første 52 uger hos størstedelen af patienterne med tilgængelige data.

Faktor VIII-specifikke reaktioner blev påvist hos færre forsøgspersoner, ofte sporadisk på et enkelt tidspunkt, og de vendte tilbage til negativ hos de fleste patienter. Der kunne ikke fastslås nogen forbindelse mellem faktor VIII cellulær immunreaktion og ALAT eller faktor VIII-aktivitetsmål.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med utilsigtet infusion af et for højt dosisvolumen. Hvis det anses for nødvendigt, bør behandling af overdosering være symptomatisk og støttende. Hvis der administreres højere doser end anbefalet, kan det resultere i højere niveauer for faktor VIII-aktivitet og kan teoretisk være forbundet med øget risiko for trombotiske hændelser.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: <endnu ikke tildelt>, ATC-kode: <endnu ikke tildelt.>

Virkningsmekanisme

Valoctocogene roxaparvovec er en adenoassocieret virus serotype 5 (AAV5)-baseret genterapivektor, der forårsager ekspresion af den B-domæne-slettede SQ-form af en rekombinant human faktor VIII (hFVIII-SQ) under kontrol af en leverspecifik promotor. Den udtrykte hFVIII-SQ erstatter den manglende koagulationsfaktor VIII, der er nødvendig for effektiv hæmostase. Efter infusion med valoctocogene roxaparvovec bearbejdes vektor-dna *in vivo* og danner episomale transgener i fuld længde, som bliver i den stabile dna-form, der understøtter langsigtet produktion af hFVIII-SQ.

Farmakodynamisk virkning

Den farmakodynamiske virkning af valoctocogene roxaparvovec blev vurderet ved cirkulerende niveau af faktor VIII-aktivitet (se underpunktet Klinisk virkning og sikkerhed nedenfor).

Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen af en enkelt intravenøs infusion på 6×10^{13} vg/kg valoctocogene roxaparvovec blev evalueret i et åbent enarmet fase 3-studie (studie 270-301) hos voksne mænd (i alderen 18 år og ældre) med svær hæmofili A (residualfaktor VIII-aktivitet ≤ 1 IE/dl). Patienterne var blevet behandlet med forebyggende faktor VIII-erstatningsterapi i mindst 12 måneder før indtræden i studiet og eksponeret for faktor VIII-koncentrater.

Studiet udelukkede patienter med aktiv hepatitis B- eller C-infektion, tidligere leverbiopsi, der viste signifikant fibrose (trin 3 eller 4 på Batts-Ludwig-skalaen eller tilsvarende), kendt levercirrose eller anamnese med levermalignitet. Bortset fra forhøjet total bilirubin hos 2 patienter med Gilberts syndrom var ALAT, ASAT, GGT, bilirubin og alkalisk fosfatase normale eller under $1,25 \times$ ULN i studie 270-301. Påviselige antistoffer mod AAV5 ved screening, aktive infektioner og/eller anamnese med venøse eller arterielle trombotiske/tromboemboliske hændelser (undtagen kateter-associerede tromboser) eller kendt trombofili var udelukkelseskriterier i studie 270-301. Patienter i immunkompromitteret tilstand (herunder patienter med immunosuppressiv medicin) blev udelukket. Se pkt. 4.4.

I studie 270-301 modtog 134 patienter (intent-to-treat-population; ITT) i alderen 18 til 70 år (median: 30 år; 1 patient (0,7 %) var ≥ 65 år) 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN med opfølgning, der varierede fra 66 til 255 uger (gennemsnit: 173 uger). Populationen var 72 % hvide (96 patienter), 14 % asiater (19 patienter), 11 % sorte (15 patienter) og 3 % andre eller ikke angivet. 132 patienter var hiv-negative (modificeret intent-to-treat-population; mITT). 112 patienter deltog tidligere i et ikke-interventionelt studie (NIS) med mindst 6 måneders prospektivt indsamlede baselinedata før start i studie 270-301. 106 ud af de 134 patienter påbegyndte udelukkende kortikosteroidbehandling som reaktion på en stigning i ALAT (generelt startende ved 60 mg/dag og gradvis nedtrapning derefter); se pkt. 4.8.

Det primære effektendepunkt var ændring i faktor VIII-aktivitet i uge 104 efter infusion af ROCTAVIAN i forhold til baseline (beregnet som 1 IE/dl) målt ved CSA. De sekundære effektendepunkter var ændring fra baseline i ABR, hvilket krævede eksogen faktor VIII og årlig brug af eksogen faktor VIII i post-faktor VIII-profylakseperioden.

Faktor VIII-aktivitet

Niveauet af faktor VIII-aktivitet (IE/dl) over tid efter infusion af ROCTAVIAN er rapporteret i tabel 7 ved både CSA og OSA. Følgende centrale laboratorieundersøgelser blev anvendt i kliniske studier: ellaginsyre til OSA (lignende resultater blev opnået for silica og kaolin) og bovin faktor IX til CSA (lignende resultater blev opnået for human faktor IX). Tidsprofilen for faktor VIII-aktivitet er generelt kendetegnet ved en trifasisk reaktion med hurtig stigning inden for omtrent de første 6 måneder, efterfulgt af en indledende nedgang og derefter en mere gradvis nedgang.

Tabel 7: Niveau af faktor VIII-aktivitet (IE/dl) over tid hos patienter med svær hæmofili A^a (ITT-population; N = 134)

Tidspunkt	Patienter (n)	Niveau af faktor VIII-aktivitet (IE/dl) ^b	
		CSA	OSA
Måned 6 Middel (SD) Median (område)	134	52,6 (54,8) 38,1 (0; 367,3)	80,8 (79,5) 60,5 (1,8; 483,9)
Måned 12 Middel (SD) Median (område)	134	42,4 (45,3) 23,9 (0; 231,2)	63,4 (64,5) 40,2 (0; 311,1)
Måned 18 Middel (SD) Median (område)	134	26,1 (30,8) 13,2 (0; 167,9)	38,6 (44,1) 21,4 (0; 232,2)
Måned 24 Middel (SD) Median (område)	134	22,6 (32,9) 11,6 (0; 187,1)	35,4 (47,2) 21,3 (0; 271,3)
Måned 36 Middel (SD) Median (område)	134	18,2 (30,6) 8,2 (0; 217,7)	29,3 (43,3) 16,0 (0; 291,4)

^a Patienter med residualfaktor VIII \leq 1 IE/dl, hvilket er dokumenteret af anamnese.

^b Baseret på medianniveau af målinger af faktor VIII-aktivitet taget i uge 23 til 26 for måned 6, i uge 49 til 52 for måned 12, et 4-ugers vindue omkring uge 76 for måned 18, et 4-ugers vindue omkring uge 104 for måned 24 og et 6-ugers vindue omkring uge 156 for måned 36.

Andelen af patienter, som nåede tærskelniveauet for faktor VIII-aktivitet pr. år er præsenteret i tabel 8 efter både CSA og OSA. Størstedelen (95 %) af de patienter, som når niveauer for på \geq 5 IE/dl, gør dette inden for 5 måneder efter infusionen.

Tabel 8: Patienter, der nåede tærsklen for faktor VIII-aktivitet efter år (ITT-population; N = 134)

Tærskel for faktor VIII-aktivitet opnået efter analyse ^a	År 1 N = 134 n (%)	År 2 N = 134 n (%)	År 3 N = 134 n (%)
CSA			
> 150 IE/dl	7 (5%)	2 (1%)	2 (1%)
40 - \leq 150 IE/dl	42 (31%)	18 (13%)	12 (9%)
15 - < 40 IE/dl	46 (34%)	34 (25%)	26 (19%)
5 - < 15 IE/dl	23 (17%)	45 (34%)	48 (36%)
3 - < 5 IE/dl	3 (2%)	14 (10%)	13 (10%)
< 3 IE/dl ^b	13 (10%)	21 (16%)	33 (25%)
OSA			
> 150 IE/dl	13 (10%)	5 (4%)	4 (3%)
40 - \leq 150 IE/dl	55 (41%)	31 (23%)	22 (16%)
15 - < 40 IE/dl	43 (32%)	45 (34%)	45 (34%)
5 - < 15 IE/dl	13 (10%)	31 (23%)	36 (27%)

Tærskel for faktor VIII-aktivitet opnået efter analyse ^a	År 1 N = 134 n (%)	År 2 N = 134 n (%)	År 3 N = 134 n (%)
1 - < 5 IE/dl	8 (6%)	14 (10%)	15 (11%)
< 1 IE/dl ^b	2 (1%)	8 (6%)	12 (9%)

^a Baseret på medianen for målinger af niveau for faktor VIII-aktivitet foretaget i uge 49 til 52 for år 1, et 4-ugers vindue omkring uge 104 for år 2 og et 6-ugers vindue omkring uge 156 for år 3.

^b 3 IE/dl er den nedre kvantificeringsgrænse af den anvendte CSA, og 1 IE/dl er den nedre kvantificeringsgrænse af den anvendte OSA.

Antal blødninger på årsbasis (ABR) og brug af eksogen faktor VIII på årsbasis

Tabel 9 beskriver ABR og resultater for brug af eksogen faktor VIII efter behandling med ROCTAVIAN i studie 270-301 for de patienter, der tidligere deltog i det ikke-interventionelle studie.

Tabel 9: ABR og brug af faktor VIII på årsbasis og profylakse efter faktor VIII

		Studie 270-301 Patienter fra ikke-interventionelt studie (NIS) N = 112	
		Baseline	Profylakseperiode efter faktor VIII
Varighed af dataindsamling (uge)	Middel (SD)	36,5 (9,4)	159,7 (13,8)
	Median (område)	32,9 (26; 68)	157,6 (91; 194)
ABR (blødninger/år) for blødninger behandlet med eksogen faktor VIII-erstatning			
Samlet^a	Middel (SD)	4,8 (6,5)	0,8 (2,3)
	Median (område)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 15,4)
	Ændring fra baseline		
	Middel (SD)	-4,0 (6,6)	
	95 % CI	-5,2; -2,8	
	Patienter med 0 blødninger	32 %	61 %
Ledblødninger	Middel (SD)	2,8 (4,3)	0,5 (1,4)
	Median (område)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 8,3)
	Patienter med 0 blødninger	44 %	74 %
Målleblødninger^b	Middel (SD)	0,5 (1,6)	0,1 (0,6)
	Median (område)	0 (0; 9,2)	0 (0; 6,2)
	Patienter med 0 blødninger	88 %	94 %
Spontane blødninger	Middel (SD)	2,0 (3,5)	0,4 (1,2)
	Median (område)	0 (0; 21,3)	0 (0; 8,6)
	Patienter med 0 blødninger	55 %	75 %
Brug af faktor VIII på årsbasis			
Antal infusioner (infusioner/år)	Middel (SD)	135,9 (52,0)	4,5 (12,8)
	Median (område)	128,6 (39,5; 363,8)	0,3 (0; 92,0)
	Ændring fra baseline		
	Middel (SD)	-131,4 (52,0)	
	95 % CI	-141,1; -121,6	
Anvendt mængde IE/kg/år	Middel (SD)	3 961 (1 751)	125 (316)
	Median (område)	3 754 (1 296; 11 251)	11 (0; 2 045)
	Ændring fra baseline		
	Middel (SD)	-3 836 (1 777)	
	95 % CI	-4 169; -3 504	
Patienter med nul faktor VIII-infusioner		0%	41%

^a Blødninger på grund af kirurgi/procedurer ikke inkluderet.

^b Baseline-mållede, vurderet af investigatør, blev identificeret ved screeningsbesøg.

I studie 270-301 for de patienter, der tidligere deltog i det ikke-interventionelle studie, havde 82 % (92/112), 84 % (94/112) og 75 % (82/110) af patienterne ingen behandlede blødninger i løbet af henholdsvis år 1, 2, 3. Seksoghalvfjerds procent (76 %; 85/112), 73 % (82/112) og 58 % (64/110) af patienterne fik ingen faktor VIII-infusioner i løbet af henholdsvis år 1, 2 og 3.

I studie 270-301 var patienter (ITT-population), ABR for blødninger behandlet med eksogen faktor VIII-erstatning [median (interval): 0 (0; 15,4) blødninger pr. år] og årlig brug af faktor VIII [median (interval): 0,6 (0; 92,0) infusioner pr. år] det samme som for patienter, der tidligere havde deltaget i NIS beskrevet i tabel 9 for post-faktor VIII-profylakseperioden efter behandling med ROCTAVIAN. Mediantiden (interval) til ophør med profylaktisk brug af faktor VIII-koncentrater var 4 (0,1; 16,7) uger, idet 130 ud af 134 patienter ophørte med brugen inden for 8 uger.

Hundredeogfiftyve af de 134 patienter (93 %) forblev ude af profylakse efter ROCTAVIAN efter afslutning af år 3; ti patienter vendte tilbage til kontinuerlig profylaktisk brug af faktor VIII-koncentrater/andre hæmostatiske midler i løbet af denne periode. Under den fulde varighed af opfølgningen vendte 17 patienter på et tidspunkt tilbage til kontinuerlig profylaktisk brug af faktor VIII-koncentrater/andre hæmostatiske midler som defineret i studieprotokollen (interval: 58; 232 uger).

Langsigtet virkning

Data om behandlingens holdbarhed er stadig begrænsede på dette tidspunkt. Mindst 3 års holdbarhedsdata er tilgængelige i studie 270-301. Derudover er 5 års opfølgende data tilgængelige fra 7 patienter, der fik den anbefalede dosis på 6×10^{13} vg/kg i studie 270-201, og patienterne udviste fortsat klinisk betydningsfuldt respons på behandlingen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ROCTAVIAN i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af hæmofili A (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betingede omstændigheder

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Valoctocogene roxaparvovec transgene dna-niveauer (samlet mængde vektor-dna) i forskellige væv (vurderet i non-kliniske studier), blod og virusafgivelsesmatricer blev bestemt ved hjælp af analyse af en kvantitativ polymerasekædereaktion (qPCR). Denne analyse er følsom over for transgent dna, herunder fragmenter af nedbrudt dna. Den angiver ikke, om der er dna til stede i vektorkapsid, i celler eller i matrixens væskefase (f.eks. blodplasma, sædvæske), eller om der er intakt vektor til stede. Plasma- og sædcellematricer blev yderligere vurderet ved måling af indkapslet (potentielt smittefarligt) vektor-dna ved anvendelse af en kvantitativ immunprecipitations-PCR-analyse i studie 270-201 og 270-301.

Klinisk farmakokinetik og ekskretion

Administration af ROCTAVIAN resulterede i sporbart vektor-dna i blod og alle undersøgte virusafgivelsesmatricer, med maksimumkoncentrationer observeret mellem 1 og 9 dage efter administration. De maksimale dna-koncentrationer af vektorer blev observeret i blod efterfulgt af spyt, sæd, afføring og urin. Den maksimale koncentration, der hidtil er observeret i blod på tværs af

studie 270-201 og 270-301, var 2×10^{11} vg/ml. Den maksimale koncentration i nogen virusafgivelsesmatrice var 1×10^{10} vg/ml. Efter at have nået maksimum i en matrix falder koncentrationen af transgent dna støt.

Hos de 141 patienter, som kunne vurderes fra studie 270-201 og 270-301, kunne der detekteres indkapslet (potentielt smittefarligt) vektor-dna i plasma i op til 10 uger efter administration af ROCTAVIAN.

Blandt de 140 patienter, som kunne vurderes fra studie 270-201 og 270-301, opnåede alle patienter clearance af vektor-dna i sæd med maksimal tid til clearance på 36 uger. Hos de 138 patienter, som kunne vurderes fra studie 270-201 og 270-301, var den maksimale tid til clearance af indkapslet (potentielt smittefarligt) vektor-dna i sæd 12 uger.

I begge studier havde alle patienter udskilt i urin og spyt, og 126 (89 %) patienter havde udskilt i afføring på skæringstidspunktet for data. Den maksimale tid til clearance var 8 uger for urin, 69 uger for spyt og 131 uger for afføring.

Omfanget og varigheden af ekskretion synes at være uafhængig af patientens opnåede faktor VIII-aktivitet.

Farmakokinetik i særlige populationer

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier med anvendelse af valoctocogene roxaparvovec i særlige populationer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksicitet

Intravenøs enkeltadministration af op til 2×10^{14} vg/kg valoctocogene roxaparvovec hos immunkompetente hanmus med intakt koagulation (CD1-mus) efterfulgt af en observationsperiode på op til 26 uger viste dosisafhængighed af plasmaniveauer af det udtrykte hFVIII-SQ-protein og den samlede faktor VIII-aktivitet i plasma. Transgent dna blev hovedsageligt detekteret i milt og lever, fortsat med lavere dna-niveauer detekteret ved studiets afslutning (dag 182) i lunger, mesenteriallymfeknuder, nyrer, hjerte, testis og hjerne. Vektor-RNA-transkript blev også detekteret hovedsageligt i leveren med tilbageværende lave rna-niveauer i lunger, hjerte, hjerne, nyrer, lymfeknuder, milt og testis ved studiets afslutning (dag 182).

Der var ingen toksiciteter forbundet med valoctocogene roxaparvovec hos CD1-mus, som blev observeret i 26 uger efter enkelt doser på op til 2×10^{14} vg/kg, med undtagelse af et mønster af blødninger, nekrose og fibrose, der hovedsageligt forekom i hjertet, lungerne, epididymis og thymus, hvilket var i overensstemmelse med koagulopati, der sandsynligvis var forårsaget af dannelsen af antistoffer, der var rettet mod det eksprimerede hFVIII-SQ, og som også krydsreagerede med det murine faktor VIII-protein.

I non-GLP-studier udført i ikke-humane primater med doser op til 6×10^{13} vg/kg, blev der observeret et immunrespons specifikt for AAV5-kapsid og et immunrespons, der er specifikt for det heterologe hFVIII-SQ-protein, som blev associeret med forbigående APTT-forlængelse i en undergruppe af ikke-humane primater.

Genotoksicitet

Der blev fundet vektorintegration efter vurdering af leverprøver hos 12 ikke-humane primater, indsamlet op til 26 uger efter doser op til 6×10^{13} vg/kg af valoctocogene roxaparvovec (som svarer til doseringsniveauet hos mennesker) (se pkt. 4.4 Risiko for malignitet som følge af vektorintegration).

Karcinogenicitet

Der blev ikke udført noget karcinogenicitetsstudie med valoctogene roxaparvoec.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er ikke foretaget særlige reproduktions- og udviklingstoksicitetsstudier, herunder embryoføtal- og fertilitetsvurdering, med ROCTAVIAN, da mænd udgør størstedelen af den patientpopulation, som skal behandles med ROCTAVIAN. Da hFVIII-SQ-dna er estimeret til at vedblive omkring/indtil 67 uger i testis hos CD1-mus efter i.v. injektion af en dosis på 6×10^{13} vg/kg, blev potentialet for vertikal overførsel til afkom undersøgt i Rag2-/-mus. Der var ingen tilfælde af kimmelleoverførsel til afkom, der stammede fra hanmus, som fik tilført valoctogene roxaparvoec ved vurdering af leveren hos F1-unger for hFVIII-SQ-dna med qPCR.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dinatriumfosfatdodecahydrat (E339)
Mannitol (E421)
Poloxamer 188
Natriumklorid
Natriumdihydrogenfosfat-dihydrat (E339)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år

I optøet tilstand: Kemisk og fysisk stabilitet ved brug efter optøning er blevet påvist i 10 timer ved 25 °C, herunder holdetid i intakt hætteglas, klargøringstid i sprøjterne og tid til infusion (se pkt. 6.6).

Hvis det er nødvendigt, kan et intakt hætteglas (med prop, der endnu ikke er punkteret), der er optøet, opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) i op til 3 dage, opretstående og beskyttet mod lys (f.eks. i den originale karton).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider under brug og opbevaringsforhold før brug brugerens ansvar (se pkt. 6.6).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares og transporteres nedfrosset ved ≤ -60 °C. ROCTAVIAN skal forblive nedfrosset, indtil patienten er klar til behandling, for at sikre, at der er levedygtigt produkt tilgængeligt til patientadministrationen. Må ikke nedfryses igen efter optøning.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys. Opbevares opretstående.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Et 10 ml hætteglas (cyklisk olefin-polymerplastharpiks) med en prop (klorobutylgummi med fluoropolymerbelægning), krympeforsegling (aluminium) og afrivningslåg (polypropylen), der indeholder 8 ml infusionsopløsning.

Hver karton indeholder 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Forholdsregler, der skal tages, før håndtering og administration af lægemidlet

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede organismer (GMO'er).

Under klargøring, administration og bortskaffelse skal der bæres personligt beskyttelsesudstyr (herunder kittel, sikkerhedsbriller, maske og handsker) ved håndtering af opløsningen af valoctogene roxaparovec og materialer, der har været i kontakt med opløsningen (fast og flydende affald).

ROCTAVIAN må ikke udsættes for lys fra en desinfektionslampe med ultraviolet stråling.

ROCTAVIAN skal klargøres ved hjælp af aseptisk teknik.

Ved montering af infusionssystemet skal det sikres, at komponenternes overflade, der er i kontakt med ROCTAVIAN-opløsningen, består af de kompatible materialer, der er anført i tabel 10.

Tabel 10: Kompatible komponentmaterialer til infusionssystemet

Komponent	Kompatible materialer
Sprøjter til infusionspumpe	Polypropylentromle med en stempelhætte af syntetisk gummi
Sprøjtens låg	Polypropylen
Infusionssslange ^a	Polyethylen
In-line-filter	Polyvinylidenfluorid-filter med en kerne af polyvinylklorid
Infusionskateter	Polyuretan-baseret polymer
Stophaner	Polykarbonat
Kanyler til ekstraktion fra hætteglas	Rustfrit stål

^a Slangeforlængerne må ikke være længere end ca. 100 cm.

ROCTAVIAN skal gives som infusion ved anvendelse af en flowhastighedskontrolleret sprøjtepumpe.

Følgende sprøjter skal klargøres:

- Sprøjter, der indeholder ROCTAVIAN (antallet af sprøjter afhænger af patientens dosisvolumen).
- Én sprøjte, der indeholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til skylning af infusionslangen efter fuldførelse af infusionen af ROCTAVIAN.

Infusionen kræver in-line-, højvolumeninfusionsfiltre med lav proteinbinding og en porestørrelse på 0,22 mikron og et maksimalt driftstryk, der er tilstrækkeligt til sprøjtepumpe- eller pumpeindstillingerne. Tilgængeligheden af et tilstrækkeligt antal udskiftningsfiltre skal sikres i henhold til filterspecifikationerne for maksimalt filtreret væskevolumen.

Optøning og inspektion

- ROCTAVIAN skal optøs ved stuetemperatur. Hætteglas må ikke optøs eller opvarmes på anden måde. Optøningstiden er ca. 2 timer.
- Opbevar hvert hætteglas i kartonen, indtil det er klart til optøning. ROCTAVIAN er følsomt over for lys.
- Det antal hætteglas, der skal anvendes, tages ud fra kartonen.
- Eftersø hætteglassene for skader på hætteglas eller låg. Må ikke anvendes, hvis de er beskadigede.
- Stil hætteglassene oprejst. For at opnå optimal optøning skal de spredes jævnt ud eller placeres i stativer, der har været opbevaret ved stuetemperatur.
- Kontrollér visuelt, at alle hætteglas er optøet. Der må ikke være synlig is. Vend hvert hætteglas meget forsigtigt 5 gange for at blande. Det er vigtigt at minimere skumdannelse. Lad opløsningen hvile i ca. 5 minutter, før der fortsættes.
- Kontrollér derefter visuelt de helt optøede hætteglas. Brug ikke et hætteglas, hvis opløsningen ikke er klar, ikke er farveløs til lysegul eller indeholder synlige partikler.

Af hensyn til mikrobiologisk sikkerhed skal den optøede opløsning opbevares i hætteglassene, indtil den skal ekstraheres til infusionsprøjter.

Tidsvindue til yderligere klargøring og administration

Efter optøningen skal infusionen af opløsningen udføres inden for 10-timers stabilitetsgrænsen ved 25 °C (se pkt. 6.3). Infusionstiden afhænger af infusionsvolumen, hastighed og patientrespons og kan f.eks. være 2 til 5 timer eller længere for en patient, der vejer 100 kg.

Ekstraktion i sprøjter

Brug 18- til 21-gauge skarpe kanyler til langsomt at ekstrahere hele det beregnede dosisvolumen af ROCTAVIAN fra hætteglassene ind i sprøjterne.

Tilføjelse af in-line-filteret og priming af infusionssystemet

- Indsæt in-line-filteret tæt på infusionsstedet.
- Prime slangen og filteret med ROCTAVIAN.
- Ved udskiftning af filtre under infusionen skal der anvendes 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til priming og skylning.

Administration

- Undlad at administrere dette lægemiddel, før opløsningen har nået stuetemperatur.
- Infusionsopløsningen skal administreres gennem en egnet perifer vene ved hjælp af et infusionskateter og en programmerbar sprøjtepumpe.
- Start infusionen med en hastighed på 1 ml/min. Hvis patienten kan tåle det, kan hastigheden øges med 1 ml/min hvert 30. minut op til en maksimal hastighed på 4 ml/min (se pkt. 4.2). Hvis det er klinisk indiceret for en infusionsrelateret reaktion, skal infusionshastigheden reduceres, eller infusionen skal stoppes. Der skal om nødvendigt administreres yderligere lægemidler, f.eks. systemiske antihistaminer, kortikosteroider og/eller intravenøse væsker for at håndtere infusionsreaktionen eller før infusionen genstartes. Når infusionen genstartes, skal der startes med en hastighed på 1 ml/min, og det skal overvejes at opretholde et tidligere tolereret niveau for den resterende del af infusionen.
- For at sikre, at patienten modtager den fulde dosis, efter den sidste sprøjtes volumen med ROCTAVIAN er infunderet, skal der indgives et tilstrækkeligt volumen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning gennem samme slange og filter og med samme infusionshastighed.
- Oprethold venøs adgang i den efterfølgende observationsperiode (se pkt. 4.4).

Forholdsregler i tilfælde af utilsigtet eksponering

Alt spild af valoctocogene roxaparvovec skal tørres op med en absorberende gazetampon, og spildområdet skal desinficeres med en blegemiddelopløsning efterfulgt af spritservietter.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages ved bortskaffelse af lægemidlet

Ubrugt materiale og affald, der har været i kontakt med ROCTAVIAN (fast og flydende affald) skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for farmaceutisk affald.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1668/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24 august 2022

Dato for seneste fornyelse: 24 juli 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før markedsføringen af ROCTAVIAN i hver enkelt medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre eventuelle aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner og patienter, plejere og observatører, der forventes at ordinere, anvende eller føre tilsyn med administrationen af ROCTAVIAN, i hvert medlemsland, hvor ROCTAVIAN markedsføres, får adgang til/får følgende uddannelsespakke. Disse dokumenter vil blive oversat til det lokale sprog for at sikre, at læger og patienter forstår de foreslåede afhjælpende foranstaltninger:

- Uddannelsesmateriale til læger
- Informationspakke til patienter

Lægens uddannelsesmateriale bør indeholde:

- Produktresuméet
- Vejledning til sundhedspersoner
- Patientvejledningen
- Patientkortet

Vejledningen til sundhedspersoner:

- Patientvalg: Patienter bør vælges til behandling med ROCTAVIAN baseret på fravær af antistoffer mod AAV5 ved hjælp af en passende valideret analyse og status for leverfunktion baseret på laboratorie- og billeddannelsesdata.
- At informere om den vigtige identificerede risiko for hepatotoksicitet og de vigtige potentielle risici ved horisontal transmission og kimcelleoverførsel, udvikling af faktor VIII-inhibitorer, malignitet i forbindelse med vektorgenomintegration, og tromboemboli, samt nærmere oplysninger om, hvordan disse risici kan minimeres.
- Før der tages en behandlingsbeslutning, skal sundhedspersonen diskutere risici, fordele og usikkerheder ved ROCTAVIAN med patienten, når ROCTAVIAN præsenteres som en behandlingsmulighed, herunder:
 - At der ikke er identificeret prædiktive faktorer for ingen eller lave respondenter. Patienter, som ikke responderer, er stadig eksponeret for langtidsrisici.
 - At den langsigtede behandlingseffekt ikke kan forudsiges.
 - At der ikke vil være planer for gentagen administration af lægemidlet til patienter, som ikke responderer eller har mistet respons.
 - Påmindelse til patienter om vigtigheden ved at deltage i et register til opfølgning på langsigtede virkninger.
 - I de fleste tilfælde kræver brug af ROCTAVIAN samtidig administration af kortikosteroider for at håndtere den leverskade, som dette lægemiddel kan forårsage. Dette kræver tilstrækkelig monitorering af patienter og nøje overvejelse af andre samtidige lægemidler for at minimere risikoen for hepatotoksicitet og en potentiel reduceret behandlingseffekt af ROCTAVIAN.

Informationspakken til patienter bør indeholde:

- Indlægssedlen med information til patienten
- Patientvejledningen
- Patientkortet

Patientvejledning:

- Vigtigheden af fuldt ud at forstå fordele og risici ved behandling med ROCTAVIAN, hvad man ved og endnu ikke ved om den langsigtede virkning med hensyn til både sikkerhed og virkning.
- Inden der tages en beslutning om at starte behandlingen, vil lægen derfor diskutere følgende med patienten:

- At ikke alle patienter nødvendigvis drager fordel af behandlingen med ROCTAVIAN og grundene til, at dette endnu ikke er klarlagt. Patienter, der ikke responderer på behandlingen, vil stadig være eksponeret for langsigtede risici.
- At ROCTAVIAN i de fleste tilfælde kræver samtidig behandling med kortikosteroider for at imødegå den leverskade, som dette lægemiddel kan fremkalde, og at lægen vil sikre, at patienterne er til rådighed for regelmæssige blodprøver til kontrol af respons på ROCTAVIAN og vurdering af leverens sundhed. Patienterne skal informere sundhedspersonen om deres aktuelle brug af kortikosteroider eller andre immunsupprimerende midler. Hvis patienten ikke kan tage kortikosteroider, kan lægen anbefale alternative lægemidler til håndtering af problemerne med leveren.
- At ROCTAVIAN har en virusvektorkomponent, og at det kan være forbundet med øget risiko for malign tumor.
- Oplysninger om, hvordan den vigtige identificerede risiko for levertoksicitet og de vigtige potentielle risici for horisontal transmission og kimcelleoverførsel, udvikling af faktor VIII-inhibitorer, malignitet med hensyn til vektorgenomintegration, og tromboemboli kan genkendes og minimeres ved regelmæssig monitorering efter anbefaling fra lægerne.
- At patienten vil få et patientkort, som skal vises til enhver læge eller sygeplejerske, som patienten har en medicinsk aftale med.
- Vigtigheden af at deltage i et patientregister til langsigtet overvågning i 15 år.

Patientkortet:

- Dette kort har til formål at informere sundhedspersoner om, at patienten har fået ROCTAVIAN mod hæmofili A.
- Patienten skal vise patientkortet til en læge eller sygeplejerske, når patienten har en aftale.
- Kortet skal nævne de specifikke afværgeforanstaltninger, som skal minimere risici forbundet med hepatotoksicitet, horisontal transmission og kimcelleoverførsel, faktor VIII-inhibitorer, malignitet i forbindelse med vektorgenomintegration og tromboemboli.
- Kortet skal advare sundhedspersoner om, at patienten sandsynligvis gennemgår behandling med kortikosteroider til minimering af risikoen for hepatotoksicitet med ROCTAVIAN.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at karakterisere den langsigtede virkning og sikkerhed af ROCTAVIAN hos voksne med svær hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) uden faktor VIII-inhibitorer i anamnesen og uden påviselige antistoffer mod AAV5 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende de endelige resultater af studie 270-401, et opfølgende studie med patienter, der deltog i de kliniske studier.	31. juli 2038
For yderligere at karakterisere den langsigtede virkning og sikkerhed af ROCTAVIAN hos voksne med svær hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) uden faktor VIII-inhibitorer i anamnesen og uden påviselige antistoffer mod AAV5, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende de endelige resultater af studie 270-801, et retrospektivt kohortestudie med patienter, som blev behandlet med valoctocogene roxaparvovec baseret på data fra et register, ifølge en aftalt protokol.	30. juni 2044
For yderligere at karakterisere den langsigtede virkning og yderligere at informere om risk-benefit-balancen for ROCTAVIAN hos voksne med svær hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i en bredere population skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende de endelige resultater af studie 270-601.	30. september 2042

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a, stk. 4, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte virkning og sikkerhed af ROCTAVIAN hos voksne med svær hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) uden faktor VIII-inhibitorer i anamnesen og uden påviselige antistoffer mod AAV5 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater, herunder 5 års opfølgning af det enkeltarmede fase 3-studie 270-301.	30. juni 2025
For at bekræfte virkning og sikkerhed af ROCTAVIAN og den tilstrækkelige kortikosteroidbehandling samt identificere prædiktive faktorer for ingen eller lav respons hos voksne med svær hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater af det enkeltarmede fase 3-studie 270-303 med patienter, der får en profylaktisk kortikosteroidbehandling. Midlertidige data fra de åbne studier 270-203 og 270-205 skal også indsendes.	30. september 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenomer/ml infusionsvæske, opløsning
valoctocogene roxaparvovec

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 16×10^{13} vektorgenomer af valoctocogene roxaparvovec i 8 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: E339, E421, poloxamer 188, natriumklorid og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for at få yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Udelukkende til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset ved ≤ -60 °C.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Opbevares opretstående.
Må ikke nedfryses igen efter optøning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede organismer.
Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for farmaceutisk affald.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1668/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenomer/ml infusionsvæske, opløsning
valoctocogene roxaparvovec
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

8 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenomer/ml infusionsvæske, opløsning valoctogene roxaparvovec

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit. 4.
- Din læge vil give dig et patientkort. Læs det omhyggeligt, og følg instruktionerne på det.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får ROCTAVIAN
3. Sådan indgives ROCTAVIAN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

ROCTAVIAN er et genterapiprodukt, der indeholder det aktive stof valoctogene roxaparvovec. Et genterapiprodukt virker ved at levere et gen ind i kroppen for at korrigere en genetisk mangel.

Anvendelse

Dette lægemiddel anvendes til behandling af alvorlig hæmofili A hos voksne, som ikke har nuværende eller tidligere hæmmere (neutraliserende antistoffer) af faktor VIII, og som ikke har antistoffer mod virusvektoren AAV5.

Hæmofili A er en tilstand, hvor mennesker arver en ændret form af et gen, der er nødvendigt for at danne faktor VIII, som er et vigtigt protein, der er nødvendigt for, at blodet kan størkne og stoppe blødninger. Personer med hæmofili A kan ikke producere faktor VIII og har tendens til indre eller ydre blødningsepisoder.

Sådan virker ROCTAVIAN

Det aktive stof i ROCTAVIAN er baseret på en virus, som ikke medfører sygdom hos mennesker. Denne virus er blevet modificeret, så den ikke kan sprede sig i kroppen, men kan levere en fungerende kopi af faktor VIII-genet til leverceller. Dette gør levercellerne i stand til at producere faktor VIII-protein og øge niveauet af fungerende faktor VIII i blodet. Samtidig hjælper dette blodet med at størkne mere normalt og forhindrer blødning eller reducerer blødningsepisoder.

2. Det skal du vide, før du får ROCTAVIAN

Du kan ikke få ROCTAVIAN

- hvis du er allergisk over for valoctocogene roxaparvovec eller et af de øvrige indholdsstoffer i ROCTAVIAN (angivet i afsnit 6).
- hvis du har en aktiv infektion, eller hvis du har en kronisk (langvarig) infektion, som ikke kontrolleres af medicin, du tager, eller hvis du har arvæv på leveren (signifikant leverfibrose eller -cirrose), da dette kan påvirke din krops første reaktion på ROCTAVIAN,
- hvis du har antistoffer over for den type virus, som bruges til at producere denne medicin. Din læge vil teste dig på forhånd for at undersøge, om det er tilfældet.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er usikker på noget af ovenstående, skal du kontakte din læge, før du får ROCTAVIAN.

Advarsler og forsigtighedsregler

Vigtigheden af en god leverfunktion

- Leveren er det organ, der producerer faktor VIII efter behandling med ROCTAVIAN. Du skal passe på leverens tilstand, så den fungerer så optimalt som muligt, og du kan producere faktor VIII og fortsætte med løbende at producere faktor VIII.
- Tal med din læge om, hvad du kan gøre for at forbedre og bevare din levers tilstand (se også **Du kan ikke få ROCTAVIAN**, ovenfor, og **Brug af andre lægemidler sammen med ROCTAVIAN** samt **Brug af ROCTAVIAN sammen med alkohol**, nedenfor).
- Din læge kan fraråde behandling med ROCTAVIAN, hvis du har en leversygdom, der kan forhindre ROCTAVIAN i at fungere godt.

Du skal muligvis tage ekstra medicin

- Det kan være nødvendigt for dig at tage anden medicin (kortikosteroider) i en længere periode (2 måneder eller længere) efter du har fået ROCTAVIAN for at håndtere problemer med din lever, som kan ses i prøver. Kortikosteroider kan forårsage bivirkninger, mens du modtager dem. Din læge kan råde dig til at undgå eller udsætte behandling med ROCTAVIAN, hvis det ikke er sikkert for dig at modtage kortikosteroider, og kan også rådgive dig om de skridt, du bør tage for sikker brug, eller kan give dig en anden medicin. Se også afsnit 3.

Bivirkninger under eller kort tid efter infusion af ROCTAVIAN

- Der kan opstå infusionsrelaterede bivirkninger under eller kort tid efter du får ROCTAVIAN-infusionen (drop). Symptomer på sådanne bivirkninger er anført i afsnit 4. **Bivirkninger**. Fortæl det **straks** til din læge eller sygeplejerske, hvis du oplever disse eller andre symptomer under eller kort tid efter infusionen. Afhængigt af symptomerne kan infusionen foretages langsommere eller stoppes midlertidigt, eller du kan få medicin til at behandle dem. Inden du bliver udskrevet, vil din læge give dig oplysninger om, hvad du skal gøre, hvis du oplever nye bivirkninger eller bivirkninger, der kommer tilbage, når du har forladt hospitalet.

Risiko for uønskede blodpropper, når faktor VIII-niveauerne forbedres

- Efter behandling med ROCTAVIAN kan dit faktor VIII-proteinniveau stige. Hos nogle patienter kan det stige til niveauer over det normale område i en periode.

Faktor VIII er det protein, der er nødvendigt for at danne stabile klumper i dit blod. Afhængigt af dine individuelle risikofaktorer kan en forbedring i niveauet af faktor VIII betyde en øget risiko for uønskede blodpropper (såkaldte "tromboser" i enten vener eller arterier). Tal med din læge om generelle risikofaktorer for uønskede blodpropper og hjerte-kar-sygdomme, og hvad du skal gøre ved dem. Spørg også, hvordan du kan genkende symptomer på uønskede blodpropper, og hvad du skal gøre, hvis du tror, at du har en.

Undgå bloddonationer og donationer til transplantation

- Du må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation.

Immunkompromitterede patienter eller patienter, der modtager immunsuppressiv behandling

- Hvis du er immunkompromitteret (når dit immunsystems evne til at bekæmpe infektioner er nedsat), eller du modtager immunsuppressiv behandling, skal du kontakte lægen, før du påbegynder behandling med ROCTAVIAN. Det kan være nødvendigt at følge dig tættere, hvis dit immunsystem ikke fungerer korrekt, så det sikres, at du kan få behandling og anden medicin såsom kortikosteroider, eller hvis du har behov for at skifte din eksisterende medicin.

Modtagelse af genterapi igen i fremtiden

- Efter modtagelse af ROCTAVIAN vil dit immunsystem producere antistoffer mod skallen af AAV-vektoren. Det vides endnu ikke, om eller under hvilke betingelser behandling med ROCTAVIAN kan gentages. Det vides heller ikke endnu, om eller under hvilke betingelser efterfølgende brug af en anden genterapi kan være mulig.

Brug af anden behandling til hæmofili

- Efter brug af ROCTAVIAN skal du tale med lægen, om du skal stoppe med din anden behandling af hæmofili, og udarbejde en behandlingsplan over, hvad du skal gøre i tilfælde af kirurgi, traumer, blødninger eller andre indgreb, der potentielt kan øge risikoen for blødning. Det er meget vigtigt, at du fortsat bliver overvåget og overholder dine lægeaftaler, så det kan bestemmes, om du har behov for anden behandling til håndtering af hæmofili.

Overvågningsprøver

Før behandling med ROCTAVIAN vil lægen tage nogle prøver, så din leverstatus kan vurderes.

Efter behandling med ROCTAVIAN vil du få taget blodprøver for at kontrollere:

- hvornår leveren begynder at producere faktor VIII, så du kan vide, hvornår du kan stoppe din normale behandling med faktor VIII-produkter,
- hvor meget faktor VIII din lever producerer løbende,
- hvordan levercellerne reagerer på behandlingen med ROCTAVIAN, og
- om du udvikler hæmmere (neutraliserende antistoffer) mod faktor VIII.

Hvor ofte du skal have taget blodprøver afhænger af, hvordan du reagerer på ROCTAVIAN. Generelt vil der i de første 26 uger efter behandlingen blive taget blodprøver hver uge og derefter hver anden til hver fjerde uge indtil udgangen af det første år. Efter det første år vil der blive taget blodprøver mindre hyppigt efter din læges skøn. **Det er vigtigt, at du taler med din læge om planen for disse blodprøver, så de kan udføres efter behov.**

Da ikke alle patienter reagerer på ROCTAVIAN, og grundene til dette ikke er klarlagt, er lægen ikke i stand til at forudsige, om du vil reagere fuldt ud på behandlingen. Derfor er det muligt, at du ikke har gavn af ROCTAVIAN, men at du alligevel vil være udsat for langsigtede risici.

Hvis du reagerer på behandlingen, er det ikke kendt, hvor længe behandlingen vil vare. En positiv behandlingseffekt på op til fem år er rapporteret hos nogle patienter.

Der er ingen planer om at administrere medicinen en gang til hos patienter, som ikke opnår respons, eller som ikke længere har respons.

Der kan være behov for langsigtede opfølgingsprøver for at få bekræftet et fortsat sikkert og effektivt respons på ROCTAVIAN.

Risiko for malignitet potentielt forbundet med ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN kan indsætte sig selv i levercelle-dna, og der er også mulighed for, at det kan indsætte sig selv i dna'et i andre celler i kroppen. Derfor kan ROCTAVIAN bidrage til en risiko for kræft. Selvom der ikke er dokumentation for dette i kliniske forsøg indtil nu, er det stadig muligt på grund af medicinens beskaffenhed. Du bør derfor drøfte dette med lægen. Efter behandling med ROCTAVIAN vil du blive anbefalet at deltage i et register for at hjælpe med at studere den langsigtede sikkerhed af behandlingen i 15 år, hvor godt den fortsætter med at

fungere og eventuelle bivirkninger, der kan være forbundet med behandlingen. I tilfælde af kræft kan lægen tage en prøve til yderligere vurdering.

Børn og unge

ROCTAVIAN er kun beregnet til voksne. ROCTAVIAN er endnu ikke testet til anvendelse hos børn eller unge.

Brug af andre lægemidler sammen med ROCTAVIAN

Før og efter behandling med ROCTAVIAN skal du fortælle din læge, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, herunder plantelægemidler eller kosttilskud. Dette er for at sikre, at du så vidt muligt undgår at tage noget, der kan skade leveren eller påvirke responset på kortikosteroider eller ROCTAVIAN (såsom isotretinoin, en medicin, der bruges til behandling af akne) eller nogle lægemidler til behandling af hiv (se afsnittet ovenfor om Immunkompromitterede patienter eller patienter, der modtager immunsuppressiv behandling). Dette er især vigtigt i løbet af det første år efter behandling med ROCTAVIAN (se også **Advarsler og forsigtighedsregler**).

Da kortikosteroider kan påvirke kroppens immunsystem (-forsvar), kan lægen justere tidspunktet for vaccinationer og kan anbefale, at du ikke får visse vaccinationer, mens du er i behandling med kortikosteroider. Tal med lægen, hvis du har spørgsmål.

Brug af ROCTAVIAN sammen med alkohol

Indtagelse af alkohol kan påvirke leverens evne til at producere faktor VIII efter behandling med ROCTAVIAN. Du bør undgå alkohol i mindst et år efter behandlingen. Tal med din læge om, hvor meget alkohol der er acceptabelt for dig efter det første år (se også **Advarsler og forsigtighedsregler**).

Graviditet, amning og frugtbarhed

ROCTAVIAN bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder. Det er endnu ikke kendt, om ROCTAVIAN kan anvendes sikkert til disse patienter, da virkningerne på graviditeten og det ufødte barn ikke er kendt. Det vides heller ikke, om ROCTAVIAN overføres til modermælk.

Der foreligger ingen oplysninger om ROCTAVIANs påvirkning af den mandlige eller kvindelige frugtbarhed.

Brug af prævention og undgåelse af graviditet hos partnere i en periode

- Når en mandlig patient er blevet behandlet med ROCTAVIAN, skal patienten og en eventuel kvindelig partner undgå graviditet i **6 måneder**. Du skal anvende sikker kontraception (f.eks. prævention med dobbeltbarriere, såsom kondom og pessar). Dette er for at forhindre den teoretiske risiko for, at faktor VIII-genet fra en fars behandling med ROCTAVIAN overføres til et barn med ukendte konsekvenser. Af samme grund må mandlige patienter ikke donere sæd i en periode på 6 måneder. Drøft med din læge, hvilke præventionsmidler der er egnede.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Midlertidig ørhed (nær-besvimelse), svimmelhed, træthed og hovedpine er blevet observeret efter infusion af ROCTAVIAN. Hvis du oplever ovenstående, bør du være forsigtig, indtil du er sikker på, at ROCTAVIAN ikke påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner negativt. Tal med din læge om dette.

ROCTAVIAN indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 29 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 1,5 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Den mængde natrium, du vil få, afhænger af antallet af hætteglas med ROCTAVIAN, der anvendes til infusionen.

3. Sådan indgives ROCTAVIAN

ROCTAVIAN gives af en læge, som er specialiseret i håndtering af din sygdom.

Lægen vil udregne den korrekte dosis til dig på baggrund af din legemsvægt.

Behandling med ROCTAVIAN består af **en enkelt infusion (drop) i en vene**. Det kan tage flere timer at gennemføre infusionen.

Du vil modtage infusionen på et hospital Du vil blive observeret under og efter infusionen for at opdage mulige bivirkninger

Du vil få lov til at tage hjem (normalt senere samme dag), når det er blevet besluttet, at yderligere observation ikke er nødvendig.

Yderligere medicin, du kan få brug for

Du kan måske være nødt til at tage en anden medicin (kortikosteroider) i en længere periode (for eksempel 2 måneder eller længere) efter behandling med ROCTAVIAN for at forbedre dit respons på behandlingen. Det er vigtigt, at du tager denne ekstra medicin i henhold til de givne instruktioner. Du bør læse indlægssedlen for eventuel yderligere medicin, du får ordineret, og tale med din læge om de mulige bivirkninger og eventuel overvågning, der kan være nødvendig.

Hvis du får indgivet for meget ROCTAVIAN

Da denne medicin gives på hospitalet, og dosis udregnes og kontrolleres af dit lægeteam, er det usandsynligt, at du får for meget. Hvis du får for meget ROCTAVIAN, kan du have højere niveauer af faktor VIII end nødvendigt, hvilket teoretisk kan øge risikoen for uønskede blodpropper. Hvis dette sker, vil din læge behandle dig efter behov.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Infusionsrelaterede bivirkninger kan opstå under eller kort tid efter infusionen (almindeligt; kan påvirke op til 1 ud af 10 personer). Fortæl det **straks** til din læge eller sygeplejerske, hvis du oplever nogen af følgende symptomer eller andre symptomer under eller kort tid efter infusionen:

- Nældefeber eller andre udslæt, kløe
- Problemer med at trække vejret, nysen, hoste, løbende næse, rindende øjne, irriteret hals
- Kvalme, diarré
- Højt eller lavt blodtryk, hurtigt hjerteslag, ørhed (nær-besvimelse)
- Muskelsmerter, rygsmerter
- Feber, forkølelse, kulderystelser

Sådanne symptomer kan opstå alene eller i kombination. Afhængigt af symptomerne kan infusionen foretages langsommere eller stoppes midlertidigt, eller du kan få medicin til at behandle dem. Inden du bliver udskrevet, vil din læge give dig oplysninger om, hvad du skal gøre, hvis du oplever en ny eller tilbagevendende bivirkning, når du har forladt hospitalet.

Forhøjede niveauer af leverproteiner er forekommet efter infusion af ROCTAVIAN. I nogle tilfælde skete disse stigninger sammen med et fald i niveauerne af faktor VIII. En stigning af leverproteiner, som kan ses i blodprøver, kan være årsagen til at starte behandlingen med et kortikosteroid.

Følgende bivirkninger kan forekomme med ROCTAVIAN. Nogle af disse bivirkninger kan opstå under eller kort efter infusion.

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- Øget indhold af leverproteiner, som kan ses i blodprøver
- Kvalme
- Hovedpine
- Faktor VIII over normale niveauer
- Træthed
- Diarré
- Mavesmerter
- Opkastning
- Øget indhold af kreatinfosfokinaseprotein (CPK) (et enzym, der frigives i blodet, når en muskel beskadiges), som kan ses i blodprøver

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- Udslæt (herunder nældefeber eller andre former for udslæt)
- Halsbrand (dyspepsi)
- Muskelsmerter
- Influenzalignende symptomer
- Svimmelhed
- Kløe
- Forhøjet blodtryk
- Allergisk reaktion

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Ørhed (nær-besvimelse)
- Problemer med at trække vejret

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter "EXP".

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

ROCTAVIAN opbevares af sundhedspersoner på dit hospital. Den skal opbevares opretstående og i den originale karton (for at beskytte den mod lys).

Den skal opbevares og transporteres nedfrosset ved eller under -60 °C. Når den er optøet, skal den bruges inden for 10 timer ved 25 °C (dette inkluderer holdetid i hætteglas og sprøjte og tid til infusion) eller kasseres. Hvis det er nødvendigt, kan et intakt hætteglas (en prop, der endnu ikke er punkteret), der er optøet, opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) i op til 3 dage, opretstående og beskyttet mod lys (f.eks. i den originale karton).

Optøet ROCTAVIAN må ikke anvendes, hvis opløsningen ikke er klar og farveløs til lysegul.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ROCTAVIAN indeholder:

- Aktivt stof: valoctocogene roxaparvovec
 - Øvrige indholdsstoffer: dinatriumfosfatdodecahydrat (E339), mannitol (E421), poloxamer 188, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfat-dihydrat (E339) og vand til injektionsvæsker.
- Se sidst i **afsnit 2 ROCTAVIAN indeholder natrium** for at få oplysninger om det samlede indhold af natrium.

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede organismer (GMO'er).

Udseende og pakningsstørrelser

Ved optøning er ROCTAVIAN en klar, farveløs til bleggul infusionsvæske, opløsning. Den leveres i et hætteglas.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas med 8 ml.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Vigtigt: Se produktresuméet før anvendelse af ROCTAVIAN.

Forholdsregler, der skal tages, før håndtering og administration af lægemidlet

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede organismer (GMO'er).

Under klargøring, administration og bortskaffelse skal der bæres personligt beskyttelsesudstyr (herunder kittel, sikkerhedsbriller, maske og handsker) ved håndtering af opløsningen af valoctocogene roxaparvovec og materialer, der har været i kontakt med opløsningen (fast og flydende affald).

ROCTAVIAN må ikke udsættes for lys fra en desinfektionslampe med ultraviolet stråling.
ROCTAVIAN skal klargøres ved hjælp af aseptisk teknik.

Ved montering af infusionssystemet skal det sikres, at komponenternes overflade, der er i kontakt med ROCTAVIAN-opløsningen, består af de kompatible materialer, der er anført i produktresuméet.

Kompatible komponentmaterialer til infusionssystemet

Komponent	Kompatible materialer
Sprøjter til infusionspumpe	Polypropylentromle med en stempelhætte af syntetisk gummi
Sprøjtens låg	Polypropylen
Infusionsslange ^a	Polyethylen
In-line-filter	Polyvinylidenfluorid-filter med en kerne af polyvinylklorid
Infusionskateter	Polyuretan-baseret polymer
Stophaner	Polykarbonat
Kanyler til ekstraktion fra hætteglas	Rustfrit stål

^a Slangeforlængerne må ikke være længere end ca. 100 cm.

ROCTAVIAN skal gives som infusion ved anvendelse af en flowhastighedskontrolleret sprøjtepumpe.

Følgende sprøjter skal klargøres:

- Sprøjter, der indeholder ROCTAVIAN (antallet af sprøjter afhænger af patientens dosisvolumen).
- Én sprøjte, der indeholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til skylning af infusionsslangen efter fuldførelse af infusionen af ROCTAVIAN.

Infusionen kræver in-line-, højvolumeninfusionsfiltre med lav proteinbinding og en porestørrelse på 0,22 mikron og et maksimalt driftstryk, der er tilstrækkeligt til sprøjtepumpe- eller pumpeindstillingerne. Tilgængeligheden af et tilstrækkeligt antal udskiftningsfiltre skal sikres i henhold til filterspecifikationerne for maksimalt filtreret væskevolumen.

Optøning og inspektion

- ROCTAVIAN skal optøs ved stuetemperatur. Hætteglas må ikke optøs eller opvarmes på anden måde. Optøningstiden er ca. 2 timer.
- Opbevar hvert hætteglas i kartonen, indtil det er klar til optøning. ROCTAVIAN er følsomt over for lys.
- Det antal hætteglas, der skal anvendes, tages ud fra kartonen.
- Efterse hætteglassene for skader på hætteglas eller låg. Må ikke anvendes, hvis de er beskadigede.
- Stil hætteglassene oprejst. For at opnå optimal optøning skal de spredes jævnt ud eller placeres i stativer, der har været opbevaret ved stuetemperatur.
- Kontrollér visuelt, at alle hætteglas er optøet. Der må ikke være synlig is. Vend hvert hætteglas meget forsigtigt 5 gange for at blande. Det er vigtigt at minimere skumdannelse. Lad opløsningen hvile i ca. 5 minutter, før der fortsættes.
- Kontrollér derefter visuelt de helt optøede hætteglas. Brug ikke et hætteglas, hvis opløsningen ikke er klar, ikke er farveløs til lysegul eller indeholder synlige partikler.

Af hensyn til mikrobiologisk sikkerhed skal den optøede opløsning opbevares i hætteglassene, indtil den skal ekstraheres til infusionsprøjter.

Tidsvindue til yderligere klargøring og administration

Efter optøningen skal infusionen af opløsningen udføres inden for 10-timers stabilitetsgrænsen ved 25 °C. Infusionstiden afhænger af infusionsvolumen, hastighed og patientrespons og kan f.eks. være 2 til 5 timer eller længere for en patient, der vejer 100 kg.

Ekstraktion i sprøjter

Brug 18- til 21-gauge skarpe kanyler til langsomt at ekstrahere hele det beregnede dosisvolumen af ROCTAVIAN fra hætteglassene ind i sprøjterne.

Tilføjelse af in-line-filteret og priming af infusionssystemet

- Indsæt in-line-filteret tæt på infusionsstedet.
- Prime slangen og filteret med ROCTAVIAN.
- Ved udskiftning af filtre under infusionen skal der anvendes 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til priming og skylning.

Administration

- Undlad at administrere dette lægemiddel, før opløsningen har nået stuetemperatur.
- Infusionsopløsningen skal administreres gennem en egnet perifer vene ved hjælp af et infusionskateter og en programmerbar sprøjtepumpe.
- Start infusionen med en hastighed på 1 ml/min. Hvis patienten kan tåle det, kan hastigheden øges med 1 ml/min hvert 30. minut op til en maksimal hastighed på 4 ml/min. Hvis det er klinisk indiceret for en infusionsrelateret reaktion, skal infusionshastigheden reduceres, eller infusionen skal stoppes. Der skal om nødvendigt administreres yderligere lægemidler, f.eks. systemiske antihistaminer, kortikosteroider og/eller intravenøse væsker for at håndtere infusionsreaktionen eller før infusionen genstartes. Når infusionen genstartes, skal der startes med en hastighed på 1 ml/min, og det skal overvejes at opretholde et tidligere tolereret niveau for den resterende del af infusionen.
- For at sikre, at patienten modtager den fulde dosis, efter den sidste sprøjtes volumen med ROCTAVIAN er infunderet, skal der indgives et tilstrækkeligt volumen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning gennem samme slange og filter og med samme infusionshastighed.
- Oprethold venøs adgang i den efterfølgende observationsperiode.

Forholdsregler i tilfælde af utilsigtet eksponering

Alt spild af valoctogene roxaparvovec skal tørres op med en absorberende gazetampon, og spildområdet skal desinficeres med en blegemiddelopløsning efterfulgt af spritservietter.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages ved bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og affald, der har været i kontakt med ROCTAVIAN (fast og flydende affald) skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for farmaceutisk affald.