ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ROCTAVIAN 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Valoctocogen roxaparvovec ist ein gentherapeutisches Arzneimittel, das die B-Domänen-deletierte SQ-Form des humanen Gerinnungsfaktors VIII (hFVIII-SQ) exprimiert. Es handelt sich um einen nicht replizierenden, rekombinanten Vektor, der auf dem Adeno-assoziierten Virus Serotyp AAV5 basiert und die cDNA des Gens für die B-Domänen-deletierte SQ-Form des humanen Gerinnungsfaktors VIII unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promoters enthält.

Valoctocogen roxaparvovec wird in einem Baculovirus-Expressionssystem hergestellt, das mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Zellen der Spezies *Spodoptera frugiperda* (Sf9-Zelllinie) abgeleitet wurde.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Valoctocogen roxaparvovec Infusionslösung enthält 2×10^{13} Vektorgenome.

Jede Durchstechflasche enthält 16×10^{13} Vektorgenome Valoctocogen roxaparvovec in 8 ml Lösung.

<u>Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung</u>

Dieses Arzneimittel enthält 29 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH von 6,9–7,8 und einer Osmolarität von 364–445 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ROCTAVIAN wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Behandlung soll unter Beobachtung eines Arztes/einer Ärztin erfolgen, der/die Erfahrungen mit der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen hat. Dieses Arzneimittel sollte in einer Situation verabreicht werden, in der Personen und Ausrüstung für eine sofortige Behandlung infusionsbedingter Reaktionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

ROCTAVIAN sollte nur an Patienten verabreicht werden, bei denen mithilfe eines validierten Assays die Abwesenheit von Anti-AAV5-Antikörpern nachgewiesen wurde.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von ROCTAVIAN beträgt 6×10^{13} Vektorgenome pro Kilogramm (vg/kg) Körpergewicht, verabreicht in einer einzigen intravenösen Infusion.

Berechnung der Dosis für den Patienten in Millilitern (ml) und erforderliche Anzahl von Durchstechflaschen

- Berechnung des Dosisvolumens des Patienten in ml:

Körpergewicht in kg, multipliziert mit 3 = Dosis in ml

Der Multiplikationsfaktor 3 errechnet sich aus der Dosis pro Kilogramm (6×10^{13} vg/kg), dividiert durch die Menge an Vektorgenomen pro ml ROCTAVIAN-Lösung (2×10^{13} vg/ml).

- Berechnung der Anzahl aufzutauender Durchstechflaschen:

Dosisvolumen des Patienten (ml), dividiert durch 8 = Anzahl aufzutauender Durchstechflaschen (aufrunden auf die nächsthöhere Ganzzahl von Durchstechflaschen).

Der Divisor 8 errechnet sich aus dem extrahierbaren Mindestvolumen von ROCTAVIAN pro Durchstechflasche (8 ml).

Tabelle 1: Beispielrechnung für Dosisvolumen und Anzahl aufzutauender Durchstechflaschen

Gewicht des Patienten	Dosisvolumen für den Patienten in ml (Körpergewicht multipliziert mit 3)	Anzahl aufzutauender Durchstechflaschen (Dosisvolumen dividiert durch 8)
70 kg	210 ml	27 Durchstechflaschen (aufgerundet von 26,25)

Absetzen von Faktor-VIII-Konzentraten/Hämostatika

Beim Absetzen von Faktor-VIII-Konzentraten/Hämostatika sollten Ärzte folgendes beachten:
- eine ausreichend hohe Faktor-VIII-Aktivität des Patienten zur Vermeidung spontaner Blutungsepisoden
- die Wirkdauer der Faktor-VIII-Konzentrate/Hämostatika

Besondere Personengruppen

Patienten mit Beeinträchtigung der Leber
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valoctocogen roxaparvovec bei Patienten mit Lebererkrankungen wurden nicht untersucht. Valoctocogen roxaparvovec ist bei Patienten mit akuten oder unkontrollierten chronischen Leberinfektionen und bei Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Dieses Arzneimittel wird für Patienten mit anderen Lebererkrankungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung
Für Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Ältere Menschen
Für ältere Patienten werden keine Dosisanpassungen empfohlen. Für Patienten im Alter ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von ROCTAVIAN bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

ROCTAVIAN muss als intravenöse Infusion verabreicht werden. Nicht als intravenöse Push-Injektion oder Bolusinfusion anwenden.

Dieses Arzneimittel ist in einer Situation zu verabreichen, in der Personen und Ausrüstung für eine sofortige Behandlung infusionsbedingter Reaktionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Verabreichung von ROCTAVIAN kann mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 1 ml/min begonnen werden, die alle 30 Minuten um 1 ml/min auf maximal 4 ml/min gesteigert werden kann. Die Infusion kann verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn bei dem Patienten eine infusionsbedingte Reaktion auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

Ausführliche Hinweise zur Vorbereitung, Verabreichung und Entsorgung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Aktive Infektionen, entweder akut oder unkontrolliert chronisch; oder Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Patienten mit vorbestehenden Antikörpern gegen das Kapsid des AAV5-Vektors

Die Erfahrungen mit Patienten mit vorbestehenden Antikörpern gegen das Kapsid des AAV5-Vektors sind begrenzt. Von den Studien 270-201 und 270-301 waren Patienten mit beim Screening nachweisbaren Anti-AAV5-Antikörpern ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).

Eine Bildung von Anti-AAV5-Antikörpern kann nach einer natürlichen Exposition stattfinden. Da noch nicht bekannt ist, ob oder unter welchen Umständen Valoctocogen roxaparvovec bei Vorhandensein von Anti-AAV5-Antikörpern sicher und wirksam verabreicht werden kann, ist dieses Arzneimittel nicht für die Anwendung bei Patienten mit nachweisbaren Anti-AAV5-Antikörpern indiziert. Vor der Verabreichung muss die Abwesenheit von Antikörpern gegen AAV5 unter

Anwendung eines geeigneten, validierten Assays nachgewiesen werden (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2).

Hepatische Reaktionen und potenzielle Auswirkungen von Lebererkrankungen oder hepatotoxischen Substanzen

Lebererkrankungen und hepatotoxische Substanzen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Patienten vor, die Lebererkrankungen haben oder potenziell hepatotoxische Arzneimittel erhalten (siehe Abschnitt 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von ROCTAVIAN unter diesen Umständen wurden nicht untersucht. Die Wirksamkeit von Valoctocogen roxaparvovec beruht auf der hepatozellulären Expression von hFVIII-SQ. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß eine verringerte Anzahl transduzierbarer Leberzellen (z. B. aufgrund einer Zirrhose) oder der Verlust transduzierter Leberzellen im Zeitverlauf (z. B. aufgrund einer aktiven Hepatitis oder der Exposition gegenüber hepatotoxischen Stoffen) die therapeutische Wirkung von Valoctocogen roxaparvovec beeinträchtigen könnte.

Valoctocogen roxaparvovec ist bei Patienten mit akuten oder unkontrollierten chronischen Leberinfektionen und bei Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Dieses Arzneimittel wird bei Patienten mit anderen Lebererkrankungen, auffälligen Leberwerten (ALT, AST, GGT oder Gesamt-Bilirubin über dem 1,25-Fachen der ONG bei mindestens 2 Messungen oder INR von 1,4 oder darüber) und bei Patienten mit einer Lebermalignität in der Vorgeschichte nicht empfohlen (siehe „Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII“). Die Patienten sind vor der Verschreibung von Valoctocogen roxaparvovec auf Lebermalignitäten zu screenen.

Vor der Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit einer Lebererkrankung oder bei Patienten, die potenziell hepatotoxische Arzneimittel erhalten, müssen Ärzte die Möglichkeit einer verringerten therapeutischen Wirkung und schwererwiegender hepatischer Reaktionen und die potenzielle Notwendigkeit zur Änderung der Begleitmedikation abwägen und bei Bedarf einen Auswaschzeitraum abwarten (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Die Auswirkung des Konsums von Alkohol auf die Stärke und Dauer der therapeutischen Wirkung ist nicht bekannt. In klinischen Studien wurden einige ALT-Erhöhungen auf den Konsum von Alkohol zurückgeführt. Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens ein Jahr lang nach der Verabreichung dieses Arzneimittels auf den Konsum von Alkohol vollständig verzichten und nachfolgend den Alkoholkonsum begrenzen.

Hepatische Reaktionen

Nach der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec traten bei der Mehrzahl der Patienten (83 %) hepatische Reaktionen auf, die sich durch eine ALT-Erhöhung äußerten (siehe Abschnitt 4.8). Einige dieser Reaktionen standen im zeitlichen Zusammenhang mit einer verringerten Expression des transgenen Faktor-VIII-Proteins. Der Mechanismus dieser Reaktionen ist noch nicht bekannt.

Die ALT-Werte und die Faktor-VIII-Aktivität sollten nach der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec überwacht werden (siehe „Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII“), und bei erhöhten ALT-Werten sollte nach Bedarf eine Kortikosteroidbehandlung eingeleitet werden, um hepatische Reaktionen zu kontrollieren und eine mögliche Abnahme der Transgen-Expression zu verhindern oder abzuschwächen.

Bei der Festlegung der Indikation und des Zeitpunkts für die Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec für den jeweiligen Patienten sollte der Arzt sichergehen, dass der Patient nach der Verabreichung für eine engmaschige Überwachung hepatischer Laborparameter und der Faktor-VIII-Aktivität zur Verfügung steht, und prüfen, ob die mit dem Kortikosteroid-Behandlungsschema einhergehenden Risiken für den jeweiligen Patienten akzeptabel sind. Die Erfahrungen mit

Behandlungsschemata unter Anwendung anderer Immunsuppressiva sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.8).

Faktor-VIII-Tests

Die von ROCTAVIAN erzeugte Faktor VIII-Aktivität im menschlichen Plasma fällt bei der Messung mit Einstufen-Clotting-Tests (OSA) im Vergleich zu Tests auf chromogenen Substraten (CSA) höher aus. In klinischen Studien zeigte sich über den gesamten Ergebnisbereich beider Testarten eine hohe Korrelation zwischen der Faktor-VIII-Aktivität im OSA-Test und derjenigen im CSA-Test. Für die klinische Routineüberwachung der Faktor-VIII-Aktivität kann jede der Testarten zum Einsatz kommen. Als Umrechnungsfaktor zwischen den Tests ergab sich aus den Ergebnissen klinischen Studien ungefähr folgender: OSA = 1,5 × CSA. So ist beispielsweise eine im CSA-Test ermittelte Faktor-VIII-Aktivität von 50 I.E./dl in einen OSA-Wert von 75 I.E./dl umrechenbar. In klinischen Studien wurden im Zentrallabor die folgenden Tests angewendet: Ellagsäure für den OSA-Test (mit Silika und Kaolin wurden ähnliche Ergebnisse erhalten) und boviner Faktor IX für den CSA-Test (mit humanem Faktor IX wurden ähnliche Ergebnisse erhalten).

Bei der Umstellung von einem Hämostatikum (z. B. Emicizumab) vor Beginn der Therapie mit Valoctocogen roxaparvovec sollten Ärzte die Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels konsultieren, um eine potenzielle Störung des Tests auf Faktor-VIII-Aktivität während der Umstellungsphase zu vermeiden.

Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII

Im ersten Jahr nach der Verabreichung von ROCTAVIAN werden Leberwerte und Faktor VIII mit dem Ziel überwacht, ALT-Erhöhungen zu erkennen, die mit einem Absinken der Faktor-VIII-Aktivität einhergehen können und die Notwendigkeit des Einleitens einer Kortikosteroidbehandlung anzeigen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Nach dem ersten Jahr nach der Verabreichung werden Leberwerte und Faktor VIII mit dem Ziel überwacht, die Lebergesundheit bzw. das Blutungsrisiko routinemäßig zu beurteilen.

Vor der Verabreichung von ROCTAVIAN sollte ein Ausgangsstatus der Lebergesundheit (einschließlich Leberfunktionstests innerhalb von 3 Monaten vorher und Beurteilung des aktuellen Fibrosestatus, entweder mittels Bildgebung wie z. B. Ultraschall-Elastographie oder über Laborwerte, innerhalb von 6 Monaten vorher) festgestellt werden. Ziehen Sie die Durchführung von mindestens zwei ALT-Bestimmungen vor der Verabreichung in Erwägung oder bilden Sie den ALT-Ausgangswert des Patienten als Durchschnitt aus vorangegangenen ALT-Bestimmungen. Es wird empfohlen, die Leberfunktion in einem multidisziplinären Ansatz unter Hinzuziehung eines Hepatologen zu beurteilen, um die Überwachung optimal an den Zustand des jeweiligen Patienten anzupassen.

Es wird empfohlen, (wenn möglich) mit der Bestimmung der Leber-Ausgangswerte und der nachfolgenden Überwachung immer dasselbe Labor zu beauftragen, insbesondere während des Zeitraums der Entscheidung über eine Kortikosteroidbehandlung, um die Auswirkungen der Variabilität zwischen Labors zu minimieren.

Nach der Verabreichung sollten die ALT-Werte und die Faktor-VIII-Aktivität des Patienten gemäß Tabelle 2 überwacht werden. Zur Unterstützung der Interpretation der ALT-Ergebnisse sollten zusammen mit ALT auch die Aspartataminotransferase (AST) und die Kreatinphosphokinase (CPK) bestimmt werden, um alternative Ursachen von ALT-Erhöhungen (beispielsweise potenziell hepatotoxische Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder körperliche Anstrengung) auszuschließen. Bei bestimmten ALT-Erhöhungen kann eine Kortikosteroidbehandlung angezeigt sein (siehe Kortikosteroidbehandlung). Während des Ausschleichens von Kortikosteroiden wird eine Überwachung im wöchentlichen Rhythmus oder gemäß klinischer Indikation empfohlen.

Die Verfügbarkeit des Patienten für eine engmaschige Überwachung hepatischer Laborparameter und der Faktor-VIII-Aktivität nach der Verabreichung sollte sichergestellt werden.

Tabelle 2: Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII-Aktivität

	Bestimmungen	Zeitraum	Überwachungshäufigkeit[a]
Vor der Verabreichung	Leberfunktions-tests Aktueller Fibrosestatus	Innerhalb von 3 Monaten vor der Infusion Innerhalb von 6 Monaten vor der Infusion	Bestimmung des Ausgangswerts
Nach der Verabreichung	ALT und Faktor-VIII-Aktivität[b]	Erste 26 Wochen	Wöchentlich
		Wochen 26 bis 52 (Jahr 1)	Alle 2 bis 4 Wochen
		Jahr 1 bis Ende Jahr 2	• Alle 3 Monate für Patienten mit Faktor VIII-Aktivität >5 I.E./dl • Eine häufigere Überwachung ist zu erwägen bei Patienten mit Faktor-VIII-Aktivität ≤5 I.E./dl; die Stabilität der Faktor-VIII-Werte und Anzeichen von Blutungen sind ebenfalls zu berücksichtigen
		Nach Jahr 2	• Alle 6 Monate für Patienten mit Faktor VIII-Aktivität >5 I.E./dl • Eine häufigere Überwachung ist zu erwägen bei Patienten mit Faktor-VIII-Aktivität ≤5 I.E./dl; die Stabilität der Faktor-VIII-Werte und Anzeichen von Blutungen sind ebenfalls zu berücksichtigen

[a] Während des Ausschleichens von Kortikosteroiden wird eine Überwachung im wöchentlichen Rhythmus und gemäß klinischer Indikation empfohlen. In Abhängigkeit von der individuellen Situation kann auch eine Anpassung der Überwachungshäufigkeit angezeigt sein.

[b] Zusammen mit ALT sollten auch AST und CPK bestimmt werden, um alternative Ursachen von ALT-Erhöhungen (beispielsweise potenziell hepatotoxische Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder körperliche Anstrengung) auszuschließen.

Wenn ein Patient aus Gründen der Hämostaseregulation zur prophylaktischen Anwendung von Faktor-VIII-Konzentraten/Hämostatika zurückkehrt, sollten die Überwachung und Versorgung gemäß den Anweisungen erfolgen, die für diese Wirkstoffe gelten. Zu einem jährlichen Gesundheits-Checkup sollten auch Leberfunktionstests gehören.

Variabilität der Faktor-VIII-Aktivität

Nach der Verabreichung wurde eine Variabilität der Werte der Faktor-VIII-Aktivität zwischen Patienten beobachtet, jedoch wurden keine potenziellen Variabilitätsfaktoren identifiziert. In der Studie 270-301 ließ sich die Variabilität zwischen Patienten nicht mit demographischen Daten, Baseline-Charakteristika der Patienten oder anderen prognostischen Faktoren erklären. Manche Patienten weisen nach der ROCTAVIAN-Behandlung möglicherweise eine niedrige Faktor-VIII-Aktivität auf, können aber dennoch einen klinischen Nutzen aufgrund einer geringeren Erfordernis von exogenem Faktor VIII und geringeren annualisierten Blutungsraten haben. Bei schwarzen Patienten in der Studienpopulation wurde ein Trend zu niedrigeren Faktor-VIII-Aktivitäten beobachtet. Angesichts der geringen Stichprobengröße, der begrenzten Anzahl Studienzentren, an denen schwarze Patienten aufgenommen wurden, des Vorhandenseins potentieller Störfaktoren und mehrerer Post-hoc-Analysen war dieser Trend nicht ausreichend, um aussagekräftige Schlussfolgerungen über die Unterschiede der Ansprechraten auf der Grundlage der Ethnie oder anderer vorhandener Faktoren, die die Faktor-VIII-Expression nach der Infusion von Valoctocogen roxaparvovec beeinflussen könnten, zu ziehen. Trotz der Unterschiede bei der Faktor-VIII-Aktivität waren die ABR und die annualisierte Faktor-VIII-Anwendung bei allen Ethnien ähnlich.

Kortikosteroidbehandlung

In der Studie 270-301 wurde bei einer festgestellten ALT-Erhöhung eine Kortikosteroidbehandlung zur Dämpfung potenzieller entzündlicher Reaktionen und einer damit verbundenen möglichen Abnahme der Faktor-VIII-Expression begonnen. Das empfohlene Kortikosteroid-Behandlungsschema basiert auf klinischer Erfahrung und wird hier angegeben. Es wird empfohlen, zu den Risiken und erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen die Fachinformation des Kortikosteroids zu konsultieren.

Wenn der ALT-Wert eines Patienten das 1,5-Fache des Ausgangswerts (zur Definition des Ausgangswerts siehe den Abschnitt „Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII“ weiter oben) oder die ONG übersteigt, wird empfohlen, alternative Ursachen der ALT-Erhöhung (beispielsweise potenziell hepatotoxische Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder körperliche Anstrengung) zu untersuchen. Es sollte eine Wiederholung der ALT-Laboruntersuchung innerhalb 24 bis 48 Stunden und, wenn klinisch angezeigt, die Durchführung zusätzlicher Tests zum Ausschluss alternativer Ätiologien erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn alternative Ursachen für die ALT-Erhöhung nicht zutreffen, sollte sofort ein Kortikosteroid-Behandlungsschema mit einer Tagesdosis von 60 mg Prednison (oder äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids) über 2 Wochen begonnen werden. Die Kortikosteroid-Tagesdosis kann, wie in Tabelle 3 ausgeführt, allmählich schrittweise gesenkt werden. Bei Patienten mit ALT-Ausgangswerten zwischen >ONG und 1,25 × ONG sollte mit dem in Tabelle 3 beschriebenen Kortikosteroid-Behandlungsschema begonnen werden, wenn ihr ALT-Wert auf das 1,5-Fache des Ausgangswerts ansteigt.

Bei Patienten, die nach 5 Monaten keine Faktor-VIII-Aktivität von mindestens 5 I.E./dl erreicht haben, hat die Verabreichung von Kortikosteroiden die Faktor-VIII-Expression nicht verbessert. Der Beginn einer neuen oder die Verlängerung der Kortikosteroidbehandlung nach Ablauf dieser 5 Monate ist in dieser Population von begrenztem Nutzen, außer bei signifikanten ALT-Erhöhungen oder bei Bedenken hinsichtlich der Lebergesundheit.

Es liegen nur begrenzte Informationen hinsichtlich des Nutzens einer neu begonnenen Kortikosteroidbehandlung nach dem ersten Jahr nach Verabreichung von ROCTAVIAN vor.

Tabelle 3: Empfohlenes Kortikosteroid-Behandlungsschema als Reaktion auf ALT-Erhöhungen

	Schema (Prednison oder äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids)
Anfangsdosis[a]	60 mg täglich über 2 Wochen
Ausschleichen[b]	40 mg täglich über 3 Wochen 30 mg täglich über 1 Woche 20 mg täglich über 1 Woche 10 mg täglich über 1 Woche

[a] Wenn der ALT-Wert weiter steigt oder sich nach 2 Wochen nicht gebessert hat, nach dem Ausschluss alternativer Ursachen der ALT-Erhöhung die Kortikosteroiddosis bis maximal 1,2 mg/kg steigern.

[b] Wenn die ALT-Werte stabil bleiben, kann nach 2 Wochen ein Ausschleichen der Kortikosteroide begonnen werden. Wenn die ALT-Werte beginnen zu sinken, kann dies auch früher erfolgen. Die Ausschleichphase kann entsprechend dem Verlauf der Leberfunktion individualisiert erfolgen, wobei der Gesundheitszustand des Patienten, seine Kortikosteroidtoleranz und das Potenzial für Entzugssymptome berücksichtigt werden müssen.

Wenn Kortikosteroide kontraindiziert sind, könnten anderen immunsupprimierende Therapien erwogen werden. Es wird eine multidisziplinäre Konsultation unter Hinzuziehung eines Hepatologen empfohlen, um die Alternative zu Kortikosteroiden und die Überwachung optimal an den Zustand des jeweiligen Patienten anzupassen. Ein Absetzen der Kortikosteroide sollte auch erwogen werden, wenn diese nicht wirken oder nicht vertragen werden. Die Erfahrungen mit der Anwendung alternativer Immunsuppressiva sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.8). Wenn der ALT-Wert sich auch nach 4 Wochen Kortikosteroid-Maximaldosis nicht bessert und über 3 × ONG liegt, können alternative Immunsuppressiva erwogen werden und zusätzlich ist eine weitere Abklärung alternativer Ursachen der ALT-Erhöhung zu erwägen.

Untersuchungen zur Festlegung des optimalen Kortikosteroid-Behandlungsschemas laufen derzeit.

Die Eignung des Patienten zur Behandlung mit Kortikosteroiden, die für längere Zeit erforderlich sein könnten, sollte beurteilt werden. Es sollte sichergestellt werden, dass die mit dem beschriebenen Behandlungsschema einhergehenden Risken für den jeweiligen Patienten voraussichtlich akzeptabel sind.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen auf Valoctocogen roxaparvovec können sich auf verschiedene Weise manifestieren (z. B. Haut-, Schleimhaut-, Atemwegs-. gastrointestinale und kardiovaskuläre Manifestationen sowie Fieber) und können eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit, eine Unterbrechung der Infusion, eine pharmakologische Intervention und eine verlängerte Überwachung erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Patienten sind während und nach der Infusion auf mögliche akute Infusionsreaktionen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Entlassung des Patienten sollten diesem Anweisungen gegeben werden, dass bei einer neuen oder wieder auftretenden Reaktion ein Arzt aufzusuchen ist.

Risiko thrombotischer Ereignisse

Eine Zunahme der Faktor-VIII-Aktivität kann zum individuellen, multifaktoriellen Risiko des Patienten für venöse und arterielle thrombotische Ereignisse beitragen. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit relevanter Vorgeschichte venöser oder arterieller thrombotischer/thromboembolischer Ereignisse oder bekannter Thrombophilie-Vorgeschichte vor.

Bei einigen Patienten kam es zu einer vorübergehenden Erhöhung der Faktor-VIII-Aktivität auf Werte oberhalb der ONG (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten vor und nach der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec auf Risikofaktoren für Thrombose und allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren beurteilt werden. Die Patienten sollten auf der Grundlage der erreichten Faktor-VIII-Werte entsprechend ihrem individuellen Zustand beraten werden. Die Patienten sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie bei sich Anzeichen oder Symptome bemerken, die auf ein thrombotisches Ereignis hinweisen.

Empfängnisverhütung in Verbindung mit der Freisetzung transgener DNA im Sperma

Männliche Patienten sollten über die Notwendigkeit von Empfängnisverhütung bei sich und ihren Partnerinnen im gebärfähigen Alter informiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Es liegen keine Erfahrungen mit der Spende von Blut oder von Organen, Geweben und Zellen für die Transplantation nach einer Gentherapie auf Basis eines AAV-Vektors vor. Aus diesem Grund dürfen Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt wurden, kein Blut und keine Organe, Gewebe oder Zellen für die Transplantation spenden. Diese Information ist in der Patientenkarte vermerkt, die dem Patienten nach der Behandlung auszuhändigen ist.

Abwehrgeschwächte Patienten

In die klinischen Zulassungsstudien wurden keine abwehrgeschwächten Patienten, wie beispielsweise Patienten unter einer immunsuppressiven Behandlung innerhalb von 30 Tagen vor der Infusion von Valoctocogen roxaparvovec, aufgenommen. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei diesen Patienten wurden nicht untersucht. Die Anwendung bei abwehrgeschwächten Patienten liegt im Ermessen des verschreibenden Arztes, der dabei die allgemeine Gesundheit des Patienten und dessen Möglichkeiten für die Anwendung eines Kortikosteroids nach der Behandlung mit Valoctocogen roxaparvovec berücksichtigen muss.

HIV-positive Patienten

Im Rahmen der klinischen Studien wurden nur wenige HIV-infizierte Patienten mit Valoctocogen roxaparvovec behandelt. Bei einem dieser Patienten trat ein Anstieg von Leberenzymen auf, der auf eine Wechselwirkung mit Efavirenz im HIV-Behandlungsschema des Patienten hindeutete. Aufgrund des Risikos der Hepatotoxizität und der Auswirkung auf die Faktor-VIII-Expression sollte das vorhandene antiretrovirale Therapieschema des HIV-Patienten vor Beginn der Behandlung und nach der Behandlung mit Valoctocogen roxaparvovec sorgfältig beurteilt werden. Der die HIV-Infektion behandelnde Arzt ist daraufhin zu konsultieren, ob ein weniger hepatotoxisches antiretrovirales Therapieschema für den Patienten verfügbar und geeignet wäre, und zu bitten, den Patienten bei entsprechender Indikation nach Möglichkeit auf dieses Schema umzustellen (siehe Abschnitte 4.5).

Patienten mit aktiven Infektionen

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von ROCTAVIAN bei Patienten mit akuten Infektionen (wie akuten Atemwegsinfektionen oder akuter Hepatitis) oder unkontrollierten chronischen Infektionen (wie chronischer aktiver Hepatitis B) vor. Es ist möglich, dass solche Infektionen die Reaktion auf Valoctocogen roxaparvovec beeinträchtigen und seine Wirksamkeit mindern und/oder Nebenwirkungen verursachen. Dieses Arzneimittel ist daher bei Patienten mit solchen Infektionen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Anzeichen oder Symptomen von akuten oder unkontrollierten chronischen aktiven Infektionen muss die Behandlung verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen oder unter Kontrolle ist.

Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitoren, Überwachung auf Inhibitoren

Patienten, die Inhibitoren (neutralisierende Antikörper) gegen Faktor VIII hatten, wurden von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt, ob oder in welchem Maße solche Inhibitoren die Sicherheit oder Wirksamkeit von Valoctocogen roxaparvovec beeinflussen.

Alle Patienten waren zu allen untersuchten Zeitpunkten nach der Infusion weiterhin negativ auf Faktor-VIII-Inhibitoren.

ROCTAVIAN ist nicht indiziert für die Anwendung bei Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte.

Nach der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec sollten die Patienten durch geeignete klinische Beobachtungen und Laboruntersuchungen auf die Entwicklung von Faktor-VIII-Inhibitoren überwacht werden.

Anwendung von Faktor-VIII-Konzentraten oder Hämostatika nach der Behandlung mit Valoctocogen roxaparvovec

Nach der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec gilt Folgendes:

- Faktor-VIII-Konzentrate/Hämostatika sollten im Falle von invasiven Verfahren, operativen Eingriffen, Traumata oder Blutungen entsprechend der aktuellen Leitlinien für die Behandlung der Hämophilie und auf der Grundlage der aktuellen Faktor-VIII-Aktivität des Patienten angewendet werden.
- Wenn die Faktor-VIII-Aktivität des Patienten dauerhaft unter 5 I.E./dl liegt und bei dem Patienten wiederholt spontane Blutungsepisoden aufgetreten sind, sollten Ärzte die Anwendung von Faktor-VIII-Konzentraten/Hämostatika entsprechend der aktuellen Leitlinien für die Behandlung der Hämophilie in Erwägung ziehen, um solche Episoden zu minimieren. Zielgelenke sollten gemäß den geltenden Behandlungsleitlinien behandelt werden.

Wiederholung der Behandlung und Auswirkung auf andere AAV-vermittelte Therapien

Es ist noch nicht bekannt, ob oder unter welchen Bedingungen eine Therapie mit Valoctocogen roxaparvovec wiederholt werden kann und in welchem Ausmaß kreuzreaktive Antikörper mit den Kapsiden der AAV-Vektoren interagieren könnten, die in anderen Gentherapien zum Einsatz kommen, und gegebenenfalls deren Wirksamkeit beeinträchtigen könnten.

Malignitätsrisiko infolge der Vektorintegration

Eine Integrationsstellenanalyse wurde an Leberproben von 5 Patienten durchgeführt, die in klinischen Studien mit ROCTAVIAN behandelt worden waren. Die Proben wurden etwa 0,5–4,1 Jahre nach der Verabreichung gewonnen. In allen Proben wurde eine Vektorintegration in DNA des Humangenoms beobachtet.

ROCTAVIAN kann auch in DNA anderer menschlicher Körperzellen inserieren (dies wurde bei DNA-Proben aus der Ohrspeicheldrüse eines Patienten beobachtet, der in einer klinischen Studie mit ROCTAVIAN behandelt worden war). Die klinische Relevanz einzelner Integrationsereignisse ist bisher nicht bekannt, aber es wird eingeräumt, dass einzelne Integrationsereignisse möglicherweise zu einem Malignitätsrisiko beitragen könnten (siehe Abschnitt 5.3).

Bisher wurden keine Fälle von Malignitäten in Verbindung mit einer ROCTAVIAN-Behandlung berichtet. Im Falle, dass es zu einer Malignität kommt, sollte Kontakt mit dem Zulassungsinhaber aufgenommen werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Integrationsstellenanalyse zu erhalten.

Langzeit-Nachbeobachtung

Es wird erwartet, dass Patienten in ein Nachsorgeregister für Hämophiliepatienten über einen Zeitraum von 15 Jahren eingetragen werden, damit die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit dieser Gentherapie belegt werden kann.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 29 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vor der Anwendung von Valoctocogen roxaparvovec sollte die bestehenden Arzneimittel des Patienten daraufhin überprüft werden, ob sie verändert werden sollten, um die in diesem Abschnitt beschriebenen, erwarteten Wechselwirkungen zu vermeiden.

Die Begleitmedikation von Patienten sollte nach der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec überwacht werden, insbesondere im ersten Jahr, und die Notwendigkeit einer Änderung der Begleitmedikation aufgrund der Leberwerte und des hepatischen Risikos des einzelnen Patienten sollte beurteilt werden. Wenn ein neues Arzneimittel hinzukommt, wird eine engmaschige Überwachung der ALT-Werte und der Faktor-VIII-Aktivität (z. B. wöchentlich bis zweiwöchentlich während des ersten Monats) empfohlen, damit potenzielle Auswirkungen auf beide Werte erkannt werden können.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen *in vivo* durchgeführt.

Hepatotoxische Arzneimittel oder Substanzen

Die Anwendung von hepatotoxischen Arzneimitteln oder Substanzen sollte mit Vorsicht erfolgen, da diesbezüglich nur begrenzte Erfahrungen vorliegen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valoctocogen roxaparvovec unter diesen Umständen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec an Patienten, die potenziell hepatotoxische Arzneimittel erhalten oder andere hepatotoxische Substanzen anwenden (einschließlich Alkohol, potenziell hepatotoxischer pflanzlicher Präparate und Nahrungsergänzungsmittel), und bei der Entscheidung über die Akzeptabilität solcher Substanzen nach der Behandlung mit Valoctocogen roxaparvovec ist zu berücksichtigen, dass diese Substanzen die Wirksamkeit von Valoctocogen roxaparvovec mindern und das Risiko schwererwiegender hepatischer Reaktionen erhöhen können, insbesondere im ersten Jahr nach Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec (siehe Abschnitt 4.4).

Isotretinoin

Bei einem Patienten wurde nach Beginn einer Behandlung mit systemischem Isotretinoin nach der Infusion von Valoctocogen roxaparvovec eine verminderte Faktor-VIII-Aktivität ohne ALT-Erhöhung festgestellt; die Faktor-VIII-Aktivität betrug 75 I.E./dl in Woche 60 und sank nach Behandlungsbeginn mit Isotretinoin in Woche 64 vorübergehend auf <3 I.E./dl ab. Nach dem Absetzen von Isotretinoin in Woche 72 besserte sich die Faktor-VIII-Aktivität auf 46 I.E./dl in Woche 122. Eine *in-vitro*-Studie mit primären humanen Hepatozyten zeigte, dass Isotretinoin die Faktor-VIII-Expression unabhängig von der Hepatotoxizität unterdrückte. Isotretinoin wird für Patienten, die von Valoctocogen roxaparvovec profitieren, nicht empfohlen.

Efavirenz

Bei einem HIV-positiven Patienten, der mit einem antiretroviralen Therapieschema bestehend aus Efavirenz, Lamivudin und Tenofovir behandelt wurde, traten in Woche 4 asymptomatische Erhöhungen von ALT, AST und GGT des CTCAE-Grades 3 (>5,0 × ONG) (CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, dt: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse) sowie eine Erhöhung des Bilirubins im Serum des Grades 1 (>ONG und bis zu 1,5 × ONG) auf, was auf eine Wechselwirkung mit Efavirenz hinweist (siehe Abschnitt 4.4). Die Reaktion sprach nicht auf eine Kortikosteroidbehandlung an, aber auf das Absetzen von Efavirenz und klang ab, nachdem auf ein antiretrovirales Therapieschema ohne Efavirenz umgestellt worden war. Bei der Behandlung des Patienten wurde später zurückgekehrt zur prophylaktischen Anwendung von Faktor VIII-Konzentraten/Hämostatika. Eine *in-vitro*-Studie mit primären humanen Hepatozyten zeigte, dass Efavirenz die Faktor-VIII-Expression unabhängig von der Hepatotoxizität unterdrückte. Efavirenz wird für Patienten, die von Valoctocogen roxaparvovec profitieren, nicht empfohlen. Die Anwendung von Therapien ohne Efavirenz sollte erwogen werden.

Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die die Plasmakonzentrationen von Kortikosteroiden erhöhen oder verringern können

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Kortikosteroiden erhöhen oder verringern könnten (z. B. Wirkstoffe, die Cytochrom P450 3A4 induzieren oder inhibieren), können die Wirksamkeit des Kortikosteroid-Behandlungsschemas verringern oder seine Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Impfungen

Vor der Infusion von Valoctocogen roxaparvovec ist auf einen aktuellen Impfschutz des Patienten zu achten. Der Impfplan des Patienten muss möglicherweise angepasst werden, wenn begleitend eine Immunmodulation durchgeführt wird (siehe Abschnitt 4.4). An Patienten unter Immunmodulation sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es wurden keine speziellen Fertilitätsstudien/embryofetalen Studien an Tieren durchgeführt, um festzustellen, ob die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft für das Neugeborene schädlich sein könnte (theoretisches Risiko einer viralen Vektorintegration in fetale Zellen durch vertikale Übertragung). Außerdem sind keine Daten verfügbar, anhand derer eine bestimmte Dauer empfängnisverhütender Maßnahmen bei Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen werden könnte. Aus diesem Grund wird ROCTAVIAN bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen.

Empfängnisverhütung nach Verabreichung an Männer

In klinischen Studien wurde nach der Verabreichung von ROCTAVIAN vorübergehend transgene DNA im Sperma nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Über einen Zeitraum von 6 Monaten nach der Verabreichung von ROCTAVIAN gilt:

- Behandelte, zeugungsfähige Patienten und ihre Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen mithilfe einer Doppelbarrieremethode eine Schwangerschaft verhüten oder verschieben und
- Männer dürfen keinen Samen spenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft vor. Es wurden keine Reproduktionsstudien mit ROCTAVIAN an Tieren durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel schädliche Auswirkungen auf den Fetus hat, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird, oder ob es die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann. ROCTAVIAN darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Valoctocogen roxaparvovec in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. ROCTAVIAN soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine nichtklinischen oder klinischen Studien zur Bewertung der Wirkung von Valoctocogen roxaparvovec auf die Fertilität durchgeführt (siehe „Empfängnisverhütung nach Verabreichung an Männer“).

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

Die Infusion von Valoctocogen roxaparvovec kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie vorübergehender Präsynkope, Schwindelgefühl, Ermüdung und Kopfschmerzen, die kurz nach der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec beobachtet wurden, sollten Patienten angewiesen werden, bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie wissen, dass dieses Arzneimittel keine nachteiligen Auswirkungen auf sie hat (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von ROCTAVIAN waren Erhöhungen der ALT-Werte (83 %), AST-Werte (70 %), LDH-Werte (57 %) und CPK-Werte (48 %) sowie Übelkeit (37 %) und Kopfschmerzen (35 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im folgenden beschriebenen Nebenwirkungen beziehen sich auf insgesamt 141 Patienten aus den Studien 270-201 und 270-301, die alle eine Dosis von 6×10^{13} vg/kg erhielten und über einen Zeitraum von bis zu 375 Wochen nachverfolgt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Nebenwirkungen werden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1 000, <1/100), selten (≥1/10 000, <1/1 000), sehr selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen von Valoctocogen roxaparvovec

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Grippeartige Symptome	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Werte der Faktor-VIII-Aktivität oberhalb ONG[a]	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion[b]	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindelgefühl[b]	Häufig
	Präsynkope[b]	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Erhöhter Blutdruck[b]	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe[b]	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Diarrhoe	Sehr häufig
	Dyspepsie	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen[c]	ALT erhöht, AST erhöht, GGT erhöht, Bilirubin erhöht und LDH erhöht	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag[d], Pruritus[b]	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	CPK erhöht	Sehr häufig
	Myalgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung[e]	Sehr häufig
	Infusionsbedingte Reaktionen[f]	Häufig

[a] Ein oder mehrere Vorkommen von Faktor-VIII-Aktivitäten >170 I.E./dl (ONG des verwendeten CSA) oder >150 I.E./dl (ONG des verwendeten OSA). Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.
[b] Galt nur in den ersten 48 Stunden nach der Infusion als Nebenwirkung.
[c] Definiert als anomale Laborwerte über der ONG.
[d] Zu Ausschlag gehören auch makulo-papulöser Ausschlag and Urtikaria.
[e] Zu Ermüdung gehören auch Lethargie und Unwohlsein.
[f] Zu infusionsbedingten Reaktionen gehören Haut-, Schleimhaut- und Atemwegsmanifestationen (Urtikaria, Pruritus, makulo-papulöser Ausschlag, Niesen, Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe, Augentränen und kribbelnder Rachen), gastrointestinale Manifestationen (Übelkeit und Diarrhoe), kardiovaskuläre Manifestationen (erhöhter Blutdruck, Hypotonie, Tachykardie und Präsynkope) und Manifestationen im Muskel- und Skelettsystem (Myalgie und Schmerzen im unteren Rücken) sowie Fieber und Schüttelfrost.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei elf Patienten (8 %; 11/141) traten infusionsbedingte Reaktionen auf, wobei zu den Symptomen während der Infusion oder innerhalb 6 Stunden nach dem Ende der Infusion eines oder mehrere der folgenden gehörten: Haut-, Schleimhaut- und Atemwegsmanifestationen (Urtikaria, Pruritus, makulo-papulöser Ausschlag, Niesen, Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe, Augentränen und kribbelnder Rachen), gastrointestinale Manifestationen (Übelkeit und Diarrhoe), kardiovaskuläre Manifestationen (erhöhter Blutdruck, Hypotonie, Tachykardie und Präsynkope) und Manifestationen im Muskel- und Skelettsystem (Myalgie und Schmerzen im unteren Rücken) sowie Fieber und Schüttelfrost. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Nebenwirkungen betrug 1 Stunde (Bereich: 0,25; 5,87) nach Beginn der Infusion und die mediane Dauer betrug 1 Stunde. Bei vier Patienten traten Reaktionen während der Infusion auf. Bei drei dieser Patienten handelte es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion des CTCAE-Grades 3, und es wurde eine Unterbrechung der Infusion erforderlich, wonach sie mit einer langsameren Geschwindigkeit fortgesetzt wurde. Bei allen Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen wurde die Infusion abgeschlossen. Sieben der 11 Patienten erhielten eine oder mehrere der folgenden Arzneimittel: eine systemische Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroide und/oder Antiemetika. Zusätzlich erhielt 1 Patient intravenöse Flüssigkeiten und Epinephrin. Alle Ereignisse infusionsbedingter Reaktionen klangen folgenlos ab.

Anomalitäten von Leberwerten

In Tabelle 5 sind Anomalitäten von Leberwerten aufgeführt, die nach Verabreichung von ROCTAVIAN auftraten. Auf ALT-Erhöhungen wird noch weiter eingegangen, da diese mit einem Absinken der Faktor-VIII-Aktivität einhergehen können und die Notwendigkeit des Einleitens einer Kortikosteroidbehandlung anzeigen können (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 5: Anomale Leberwerte bei Patienten nach Verabreichung von 6 × 10^{13} vg/kg ROCTAVIAN in den Studien 270-201 und 270-301

	Anzahl Patienten (%) (N = 141)
ALT-Erhöhungen >ONG	117 (83 %)
CTCAE-Grad 2[a]	29 (21 %)
CTCAE-Grad 3[b]	12 (9 %)
AST-Erhöhungen >ONG[c]	98 (70 %)
CTCAE-Grad 2[a]	16 (11 %)
CTCAE-Grad 3[b]	10 (7 %)
GGT-Erhöhungen >ONG[c]	25 (18 %)
CTCAE-Grad 2[a]	3 (2 %)
CTCAE-Grad 3[b]	2 (1 %)
Bilirubin-Erhöhungen >ONG[c,d]	20 (14 %)
CTCAE-Grad 2[e]	4 (3 %)
CTCAE-Grad 3[f]	1 (1 %)
LDH-Erhöhungen >ONG	81 (57 %)

[a] CTCAE-Grad 2: >3,0 bis einschl. 5,0 × ONG.
[b] CTCAE-Grad 3: >5,0 × ONG.
[c] Werte nach der Baseline richten sich nach dem höchsten CTCAE-Grad.
[d] Kein Patient hatte eine Erhöhung des CTCAE-Grades 3.
[e] CTCAE-Grad 2: >1,5 bis einschl. 3,0 × ONG.
[f] CTCAE-Grad 3: >3,0 bis einschl. 10,0 × ONG

ALT-Erhöhungen

Vierundvierzig Prozent der ALT-Erhöhungen über die ONG traten innerhalb der ersten 26 Wochen nach Verabreichung auf, 29 % im Zeitraum von Woche 27 bis Woche 52 und 27 % später als 52 Wochen nach Verabreichung. Die mediane Dauer von ALT-Erhöhungen über die ONG betrug 3 Wochen. Bei 97 der 141 Patienten (69 %) kam es zu zwei oder mehr Episoden von ALT-Erhöhungen über die ONG.

Bei 12 (9 %) Patienten traten ALT-Erhöhungen des Grades 3 auf (insgesamt 15 Episoden). Die ALT-Erhöhungen des Grades 3 reichten von 216 I.E./dl bis 623 I.E./dl. Die Mehrzahl der ALT-Erhöhungen des Grades 3 (73 %) trat innerhalb der ersten 26 Wochen nach Verabreichung auf, 3 (20 %) im Zeitraum von Woche 27 bis Woche 52 und 1 (7 %) später als 52 Wochen nach Verabreichung. Alle ALT-Erhöhungen des Grades 3 klangen unter Kortikosteroidbehandlung ab, darunter waren 2 Patienten, die Methylprednisolon i.v. erhielten.

Unter den Patienten mit ALT-Erhöhungen über die ONG betrug die mediane Zeit (Bereich) bis zum ersten Absinken des ALT-Werts (definiert als erste Reduktion um mindestens 10 E/l oder ALT ≤ ONG) nach einer neuen Kortikosteroidbehandlung 8 (2, 71) Tage.

Anwendung von Immunsuppressiva zur Verhinderung oder Behandlung von ALT-Erhöhungen

In der Studie 270-301 erhielten 106 der 134 Patienten (79 %) eine Kortikosteroidbehandlung (Prednison oder Prednisolon) aufgrund von ALT-Erhöhungen, die median 8 Wochen nach der Verabreichung von ROCTAVIAN auftraten. Bei der Mehrzahl dieser Patienten (93 %; 99 von 106) begann die Kortikosteroidbehandlung innerhalb der ersten 26 Wochen, bei 6 Patienten (6 %) begann sie zwischen Woche 26 und 52 und bei 1 Patienten nach dem Ablauf von 52 Wochen. Der Bereich der Zeitpunkte des Beginns der Kortikosteroidbehandlung war bedingt durch die Variabilität der ersten ALT-Erhöhung bei den Patienten und die Unterschiede bei den definierten ALT-Schwellenwertkriterien für den Beginn einer Kortikosteroidbehandlung, die sich im Verlauf der Studie änderten. Die mediane Gesamtdauer (Bereich) der Kortikosteroidanwendung (einschließlich wiederholter Anwendung) betrug 33 (3, 120) Wochen. Auch ein verlängertes Kortikosteroid-Behandlungsschema bei Patienten, die keine Faktor-VIII-Aktivitäten >5 I.E./dl erreichten (geringes Ansprechen), wurde beobachtet. Die Verlängerung der Kortikosteroidbehandlung bewirkte keinen signifikanten Nutzen hinsichtlich der Faktor-VIII-Aktivitäten (siehe Abschnitt 4.4).

In der Studie 270-301 erhielten Patienten aufgrund von Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von Kortikosteroiden alternative Immunsuppressiva (AIS), also nicht Prednison oder Prednisolon. Bei 19 (14 %) Patienten lagen die ALT-Werte vor der Verabreichung der AIS über der ONG. Es handelte sich dabei um eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel: Tacrolimus, Mycophenolat und Budesonid. Zwei Patienten erhielten Methylprednisolon i.v. gegen ALT-Erhöhungen des Grades 3.

Eine offene Studie (270-303) wurde bei 22 Patienten durchgeführt, um die Wirkung einer prophylaktischen Kortikosteroidbehandlung zu beurteilen, die ab dem Tag der ROCTAVIAN-Infusion begann. Patienten, die prophylaktische Kortikosteroide erhielten, hatten in Woche 52 eine niedrigere Faktor-VIII-Aktivität im Vergleich zu den Patienten in Studie 270-301. Diese prophylaktische Kortikosteroid-Behandlung stand mit weniger ALT-Erhöhungen über der ONG in Zusammenhang; jedoch war der Schweregrad der ALT-Erhöhungen den bei der in Studie 270-301 verwendeten und in Abschnitt 4.4 empfohlenen reaktiven Kortikosteroidbehandlung ähnlich.

Werte der Faktor-VIII-Aktivität oberhalb ONG

In den Studien 270–201 und 270–301 wurden ein oder mehrere Vorkommen von Faktor-VIII-Aktivitäten oberhalb der ONG beobachtet (siehe Tabelle 6 und Abschnitt 4.4). Bei zwei Patienten kam es zu vorübergehenden Faktor-VIII-Aktivitäten oberhalb der Bestimmungsgrenze des Assays (>463 I.E./dl im CSA and >500 I.E./dl im OSA). Ein Patient erhielt aufgrund seiner individuellen Risikofaktoren Enoxaparin zur venösen Thromboembolieprophylaxe. Bei 3 von 38 (8 %) Patienten in

der Studie 270-301 und keinem Patienten in der Studie 270-201 blieb die Faktor-VIII-Aktivität zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs oberhalb der ONG.

Tabelle 6: Werte der Faktor-VIII-Aktivität oberhalb ONG[a]

	Studie 270-301 ITT-Population (N = 134)		**Studie 270-201 Kohorte 6 × 10^{13} vg/kg (N = 7)**	
	OSA	**CSA**	**OSA**	**CSA**
Anteil der Patienten n (%)	38 (28 %)	16 (12 %)	4 (57 %)	2 (29 %)
Zeit bis zur ersten Faktor-VIII-Messung >ONG (Wochen)				
Mittelwert (SA)	15,2 (7,8)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Median (Bereich)	13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
Dauer der Faktor-VIII-Messungen >ONG (Wochen)				
Mittelwert (SA)	37,4 (52,7)	31,2 (48,5)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Median (Bereich)	11,8 (0,7; 197,7)	13,5 (0,7; 167,0)	31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (2,0; 2,7)

[a] ONG von >150 I.E./dl für OSA und ONG von >170 I.E./dl für CSA.

Immunogenität

Für die Aufnahme in die Studien 270-201 und 270-301 mussten alle Patienten, die eine Behandlung erhielten, im Screening negativ auf Anti-AAV5-Antikörper und negativ (<0,6 BE) auf Faktor-VIII-Inhibitoren in einem Nijmegen-modifizierten Bethesda-Assay nach insgesamt mindestens 150 Tagen Exposition gegenüber einer Faktor-VIII-Substitutionstherapie gewesen sein (siehe Abschnitte 4.1 und 4.4).

Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs waren alle Patienten weiterhin zu allen untersuchten Zeitpunkten nach der Infusion von ROCTAVIAN negativ auf Faktor-VIII-Inhibitoren.

Alle Patienten waren innerhalb von 8 Wochen nach der Verabreichung Anti-AAV5-Antikörper-positiv serokonvertiert. Die mittleren Titer der Anti-AAV5-Gesamtantikörper erreichten 36 Wochen nach der Verabreichung einen Höhepunkt und blieben bis zum letzten Testzeitpunkt stabil.

Mit ROCTAVIAN behandelte Patienten wurden mithilfe eines IFN-γ-ELISpot-Assays auf zelluläre Immunantworten gegen das AAV5-Kapsid und das transgene Faktor-VIII-Produkt getestet. Bei der Mehrzahl der Patienten mit verfügbaren Daten wurden für das AAV5-Kapsid spezifische zelluläre Immunantworten ab Woche 2 nach Verabreichung der Dosis nachgewiesen, die im Verlauf der ersten 52 Wochen oftmals abnahmen oder soweit zurückgingen, dass der Befund negativ wurde.

Faktor-VIII-spezifische Antworten wurden bei weniger Teilnehmern nachgewiesen; diese bestanden oftmals nur zu einem einzigen Zeitpunkt und gingen bei den meisten Patienten soweit zurück, dass der Befund negativ wurde. Zwischen der zellulären Immunantwort auf Faktor-VIII und den Laborwerten für ALT oder Faktor-VIII-Aktivität konnte kein Zusammenhang etabliert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit der versehentlichen Infusion eines zu hohen Dosisvolumens vor. Die Behandlung einer Überdosierung, falls diese für notwendig erachtet wird, sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen. Der Erhalt von Dosen, die über den Empfehlungen liegen, könnte zu höheren Faktor-VIII-Aktivitäten führen und theoretisch mit einem erhöhten Risiko thrombotischer Ereignisse einhergehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktoren, ATC-Code: B02BD15

Wirkmechanismus

Valoctocogen roxaparvovec ist ein Gentherapeutikum auf Basis eines Adeno-assoziierten Virus des Serotyps 5 (AAV5) als Vektor, das die Expression der B-Domänen-deletierten SQ-Form des humanen Gerinnungsfaktors VIII (hFVIII-SQ) unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promoters hervorruft. Der exprimierte hFVIII-SQ ersetzt den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII, der für eine effektive Hämostase notwendig ist. Nach der Infusion mit Valoctocogen roxaparvovec wird die Vektor-DNA *in vivo* verarbeitet und es entstehen episomale Transgene in voller Länge, deren Fortbestand als stabile DNA-Formen eine langfristige Produktion von hFVIII-SQ erlaubt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamische Wirkung von Valoctocogen roxaparvovec wurde anhand zirkulierender Faktor-VIII-Aktivitätswerte gemessen (siehe den folgenden Unterabschnitt „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit einer einzelnen intravenösen Infusion von 6×10^{13} vg/kg Valoctocogen roxaparvovec wurde in einer offenen, einarmigen Studie der Phase III (Studie 270-301) mit männlichen Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restaktivität ≤1 I.E./dl) untersucht. Die Patienten waren mindestens 12 Monate lang vor Aufnahme in die Studie mit einer prophylaktischen Faktor-VIII-Substitutionstherapie behandelt worden und hatten eine Exposition gegenüber Faktor-VIII-Konzentraten.

In der Studie waren Patienten mit aktiver Hepatitis B- oder C-Infektion, zuvor per Leberbiopsie nachgewiesener signifikanter Fibrose (Stadium 3 oder 4 auf der Batts-Ludwig-Skala oder gleichwertig), bekannter Leberzirrhose oder einer Lebermalignität in der Vorgeschichte ausgeschlossen. Mit Ausnahme eines erhöhten Gesamtbilirubinwerts bei Baseline bei 2 Patienten mit Gilbert-Syndrom lagen die Werte von ALT, AST, GGT, Bilirubin und alkalischer Phosphatase in der Studie 270-301 im Normalbereich oder unter 1,25 × ONG. Nachweisbare Antikörper gegen AAV5 beim Screening, aktive Infektionen und/oder eine Vorgeschichte venöser oder arterieller thrombotischer/thromboembolischer Ereignisse (mit Ausnahme katheterassoziierter Thrombosen) oder bekannter Thrombophilie waren Ausschlusskriterien in der Studie 270-301. Abwehrgeschwächte Patienten (einschließlich Patienten unter Immunsuppressiva) waren ausgeschlossen. Siehe Abschnitt 4.4.

In der Studie 270-301 erhielten 134 Patienten (Intent-to-Treat-Population; ITT) im Alter von 18 bis 70 Jahren (Medianwert: 30 Jahre; 1 Patient (0,7 %) war ≥ 65 Jahre alt) 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN und wurden zwischen 66 und 266 Wochen (Mittelwert: 221 Wochen) nachbeobachtet. Die Population setzte sich aus 72 % Weißen (96 Patienten), 14 % Asiaten (19 Patienten), 11 % Schwarzen (15 Patienten) und 3 % Patienten anderer Ethnien oder ohne Angabe zusammen.

Einhundertzweiunddreißig (132) Patienten waren HIV-negativ (modifizierte Intent-to-Treat-Population, mITT). Einhundertzwölf (112) Patienten hatten zuvor an einer nichtinterventionellen Studie (NIS) mit einer mindestens 6 Monate dauernden prospektiven Erfassung von Baseline-Daten vor Aufnahme in die Studie 270-301 teilgenommen. Bei 106 der 134 Patienten wurde eine Kortikosteroidbehandlung nur in Reaktion auf erhöhte ALT-Werte (im Allgemeinen beginnend mit 60 mg/Tag und nachfolgender gradueller Dosisverringerung) durchgeführt, siehe Abschnitt 4.8.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung der Faktor-VIII-Aktivität zwischen der Baseline (angenommen als 1 I.E./dl) und Woche 208 nach der ROCTAVIAN-Infusion laut Bestimmung mittels CSA. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren die Veränderung bei den ABR, die die Anwendung von exogenem Faktor VIII erforderten, gegenüber der Baseline und die annualisierte Anwendung von exogenem Faktor VIII in dem Zeitraum nach der Faktor-VIII-Prophylaxe.

Faktor-VIII-Aktivität

Die mittels CSA und OSA gemessenen Werte für die Faktor-VIII-Aktivität (I.E./dl) im Zeitverlauf nach der Infusion von ROCTAVIAN sind in Tabelle 7 aufgeführt. In klinischen Studien wurden im Zentrallabor die folgenden Tests angewendet: Ellagsäure für den OSA-Test (mit Silika und Kaolin wurden ähnliche Ergebnisse erhalten) und boviner Faktor IX für den CSA-Test (mit humanem Faktor IX wurden ähnliche Ergebnisse erhalten). Das zeitliche Profil der Faktor-VIII-Aktivität zeichnet sich im allgemeinen durch eine dreiphasige Reaktion aus: ein rascher Anstieg in den ersten ca. 6 Monaten, gefolgt von einem ersten Abfall und danach einem weiteren, allmählicheren Rückgang.

Tabelle 7: Werte der Faktor-VIII-Aktivität (I.E./dl) im Zeitverlauf bei Patienten mit schwerer Hämophilie A[a] (ITT-Population, N = 134)

Zeitpunkt	Patienten (n)	Wert der Faktor-VIII-Aktivität (I.E./dl)[b]	
		CSA	OSA
Monat 6 Mittelwert (SA) Median (Bereich)	134	52,6 (54,8) 38,1 (0; 367,3)	80,8 (79,5) 60,5 (1,8; 483,9)
Monat 12 Mittelwert (SA) Median (Bereich)	134	42,4 (45,3) 23,9 (0; 231,2)	63,4 (64,5) 40,2 (0; 311,1)
Monat 18 Mittelwert (SA) Median (Bereich)	134	26,1 (30,8) 13,2 (0; 167,9)	38,6 (44,1) 21,4 (0; 232,2)
Monat 24 Mittelwert (SA) Median (Bereich)	134	22,7 (32,9) 11,6 (0; 187,1)	35,5 (47,2) 21,3 (0; 271,3)
Monat 36 Mittelwert (SA) Median (Bereich)	134	18,2 (30,6) 8,2 (0; 217,7)	27,8 (40,7) 16,0 (0; 291,4)
Monat 48 Mittelwert (SA) Median (Bereich)	132[c]	15,8 (28,7) 6,5 (0; 197,9)	26,7 (45,5) 13,2 (0; 306,9)

[a] Patienten mit Faktor-VIII-Restwerten ≤1 I.E./dl gemäß Befunden aus der medizinischen Vorgeschichte.

[b] Basierend auf den Medianwerten der Messungen der Faktor-VIII-Aktivität, die im Verlauf von Woche 23 bis 26 für Monat 6, von Woche 49 bis 52 für Monat 12, einem 4-wöchigen Fenster um Woche 76 für Monat 18, einem 4-wöchigen Fenster um Woche 104 für Monat 24, einem 6-wöchigen Fenster um Woche 156 für Monat 36 und einem 6-wöchigen Fenster um Woche 208 für Monat 48 erfolgten.

[c] Zwei Patienten in der ITT-Population erreichten Monat 48 zum letzten Testzeitpunkt nicht.

Der Anteil der Patienten, die pro Jahr die Schwellenwerte für die Faktor-VIII-Aktivität erreicht haben,

sind in Tabelle 8 mit Messwerten sowohl mittels CSA als auch mittels OSA aufgeführt. Bei der Mehrzahl (95 %) der Patienten, die eine Faktor-VIII-Aktivität von ≥5 I.E./dl erreichen, geschieht dies innerhalb von 5 Monaten nach der Infusion.

Tabelle 8: Patienten, die bestimmte Schwellenwerte der Faktor-VIII-Aktivität erreichten, nach Jahr (ITT-Population, N = 134)

Erreichter Schwellenwert der Faktor-VIII-Aktivität nach Assay[a]	**Jahr 1** N = 134 n (%)	**Jahr 2** N = 134 n (%)	**Jahr 3** N = 134 n (%)	**Jahr 4** N = 132[b] n (%)
CSA				
>150 I.E./dl	7 (5 %)	2 (1 %)	2 (1 %)	2 (2 %)
40–≤150 I.E./dl	42 (31 %)	19 (14 %)	12 (9 %)	8 (6 %)
15–<40 I.E./dl	46 (34 %)	33 (25 %)	26 (19 %)	29 (22 %)
5–<15 I.E./dl	23 (17 %)	45 (34 %)	47 (35 %)	39 (30 %)
3–<5 I.E./dl	3 (2 %)	14 (10 %)	14 (10 %)	18 (14 %)
<3 I.E./dl[c]	13 (10 %)	21 (16 %)	33 (25 %)	36 (27 %)
OSA				
>150 I.E./dl	13 (10 %)	5 (4 %)	3 (2 %)	4 (3 %)
40–≤150 I.E./dl	55 (41 %)	31 (23 %)	22 (16 %)	18 (14 %)
15–<40 I.E./dl	43 (32 %)	45 (34 %)	45 (34 %)	39 (30 %)
5–<15 I.E./dl	13 (10 %)	31 (23 %)	36 (27 %)	41 (31 %)
1–<5 I.E./dl	8 (6 %)	14 (10 %)	16 (12 %)	15 (11 %)
<1 I.E./dl[c]	2 (1 %)	8 (6 %)	12 (9 %)	15 (11 %)

[a] Basierend auf den Medianwerten der Messungen der Faktor-VIII-Aktivität, die im Verlauf von Woche 49 bis 52 für Jahr 1, einem 4-wöchigen Fenster um Woche 104 für Jahr 2, einem 6-wöchigen Fenster um Woche 156 für Jahr 3 und einem 6-wöchigen Fenster um Woche 208 für Jahr 4 erfolgten.
[b] Zwei Patienten in der ITT-Population erreichten Jahr 4 zum letzten Testzeitpunkt nicht.
[c] 3 I.E./dl ist die untere Nachweisgrenze des verwendeten CSA und 1 I.E./dl ist die untere Nachweisgrenze des verwendeten OSA.

Annualisierte Blutungsrate (ABR) und annualisierte Anwendung von exogenem Faktor VIII

In Tabelle 9 werden die Ergebnisse für die ABR und die Anwendung von exogenem Faktor VIII nach der ROCTAVIAN-Behandlung in der Studie 270-301 für diejenigen Patienten, die zuvor an der nichtinterventionellen Studie teilnahmen, aufgeführt.

Tabelle 9: ABR und annualisierte Anwendung von Faktor VIII bei Baseline und im Zeitraum nach der Faktor-VIII-Prophylaxe

		Studie 270-301 **Patienten aus der nichtinterventionellen Studie (NIS)** N = 112	
		Baseline	**Zeitraum nach der Faktor-VIII-Prophylaxe**
Dauer der Datenerhebung (Woche)	Mittelwert (SA) Median (Bereich)	36,5 (9,4) 32,9 (26; 68)	210,5 (19,5) 209,4 (88; 242)
ABR (Blutungen/Jahr), Blutungen, die mit Substitution von exogenem Faktor-VIII behandelt wurden			
Gesamt[a]	Mittelwert (SA) Median (Bereich)	4,8 (6,5) 2,8 (0; 33,1)	0,8 (2,0) 0 (0; 12,0)
	Veränderung gegenüber Baseline		

		Studie 270-301 Patienten aus der nichtinterventionellen Studie (NIS) N = 112	
		Baseline	**Zeitraum nach der Faktor-VIII-Prophylaxe**
	Mittelwert (SA) 95-%-KI	-4,0 (6,5) -5,2; -2,8	
	Patienten mit 0 Blutungen	32 %	54 %
Gelenkblutungen	Mittelwert (SA) Median (Bereich)	2,8 (4,3) 1,4 (0; 23,1)	0,5 (1,3) 0 (0; 6,5)
	Patienten mit 0 Blutungen	44 %	68 %
Blutungen in Zielgelenken[b]	Mittelwert (SA) Median (Bereich)	0,5 (1,6) 0 (0; 9,2)	0,1 (0,7) 0 (0; 5,1)
	Patienten mit 0 Blutungen	88 %	94 %
Spontane Blutungen	Mittelwert (SA) Median (Bereich)	2,0 (3,5) 0 (0; 21,3)	0,4 (1,1) 0 (0; 6,8)
	Patienten mit 0 Blutungen	55 %	71 %
Annualisierte Anwendung von Faktor VIII			
Infusions-häufigkeit (Infusionen/Jahr)	Mittelwert (SA) Median (Bereich)	135,9 (52,0) 128,6 (39,5; 363,8)	6,1 (15,6) 0,6 (0; 109,7)
	Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SA) 95-%-KI	-129,8 (51,6) -139,4; -120,1	
Anwendungsrate (I.E./kg/Jahr)	Mittelwert (SA) Median (Bereich)	3961 (1751) 3754 (1296; 11251)	174 (406) 16 (0; 1910)
	Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SA) 95-%-KI	-3 787 (1 774) -4 119; -3 455	
Patienten ohne Faktor-VIII-Infusionen		0 %	34 %

[a] Ohne Blutungen aufgrund operativer Eingriffe.
[b] Baseline-Zielgelenke gemäß Einstufung durch den Prüfarzt wurden beim Screening-Besuch festgelegt.

In der Studie 270-301 für diejenigen Patienten, die zuvor an der nichtinterventionellen Studie teilnahmen, hatten 82 % (92/112), 84 % (94/112), 75 % (82/110) und 74 % (81/110) der Patienten in den Jahren 1, 2, 3 und 4 jeweils null behandelte Blutungen. Sechsundsiebzig Prozent (76 %; 85/112), 73 % (82/112), 57 % (63/110) und 61 % (67/110) der Patienten hatten in den Jahren 1, 2, 3 und 4 jeweils null Faktor-VIII-Infusionen.

Bei den Patienten in Studie 270-301 (ITT-Population) waren die ABR für Blutungen, die eine Substitution von exogenem Faktor VIII erforderten [Median (Bereich): 0 (0; 12,4) Blutungen pro Jahr] und die annualisierte Anwendung von Faktor VIII [Median (Bereich): 0,8 (0; 109,7) Infusionen pro Jahr] nach der ROCTAVIAN-Behandlung ähnlich wie bei Patienten, die zuvor in die in Tabelle 9 beschriebene NIS aufgenommen wurden, im Zeitraum nach der Faktor-VIII-Prophylaxe. Die mediane Zeit (Bereich) bis zum Absetzen der prophylaktischen Anwendung von Faktor-VIII-Konzentraten betrug 4 (0,1; 16,7) Wochen, wobei die Behandlung bei 130 von 134 Patienten innerhalb von 8 Wochen abgesetzt wurde.

Bei 112 der 134 Patienten (84 %) blieb nach der ROCTAVIAN-Infusion die Prophylaxe bis Ende Jahr 4 abgesetzt; bei 22 Patienten wurde die kontinuierliche prophylaktische Anwendung von Faktor-VIII-Konzentraten/anderen Hämostatika in diesem Zeitraum wieder aufgenommen. Während der Gesamtdauer der Nachbeobachtung wurde bei 24 Patienten zu einem Zeitpunkt die kontinuierliche prophylaktische Anwendung von Faktor-VIII-Konzentraten/anderen Hämostatika wie im Prüfplan definiert wieder aufgenommen (Bereich: 58, 252 Wochen).

Langzeitwirkungen

Die Daten zur Dauerhaftigkeit der Behandlung sind im jetzigen Stadium noch begrenzt. In der Studie 270-301 liegen Dauerhaftigkeitsdaten über mindestens 4 Jahre vor, darunter von 15 Patienten, die die geplante Studiendauer von 5 Jahren abgeschlossen haben. Zusätzlich sind Nachuntersuchungsdaten im Umfang von 7 Jahren von 7 Patienten verfügbar, die in Studie 270-201 die empfohlene Dosis von 6×10^{13} vg/kg erhalten haben, und die Patienten zeigten weiterhin ein klinisch bedeutsames Ansprechen auf die Behandlung.

Kinder und Jugendliche

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

Besondere Bedingungen

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Konzentrationen transgener DNA aus Valoctocogen roxaparvovec (Gesamtmenge Vektor-DNA) in verschiedenen Geweben (untersucht in nichtklinischen Studien), Blut und Freisetzungsmatrizen wurden mittels eines Assays unter Anwendung der quantitativen Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) ermittelt. Dieser Assay ist sensitiv gegenüber transgener DNA einschließlich Fragmenten von abgebauter DNA. Er unterscheidet nicht, ob die DNA im Kapsid des Vektors, in Zellen oder in der Flüssigphase der Matrix (z. B. Blutplasma, Samenflüssigkeit) vorliegt oder ob intakter Vektor vorhanden ist. In den Matrizen Plasma und Sperma wurde darüber hinaus in den Studien 270-201 und 270-301 enkapsidierte (potenziell infektiöse) Vektor-DNA mithilfe eines quantitativen Immunpräzipitations-PCR-Assays bestimmt.

Klinische Pharmakokinetik und Virusfreisetzung

Die Verabreichung von ROCTAVIAN resultierte in nachweisbarer Vektor-DNA im Blut und allen Freisetzungsmatrizen, wobei Spitzenkonzentrationen zwischen 1 und 9 Tagen nach der Verabreichung beobachtet wurden. Die höchsten Konzentrationen an Vektor-DNA wurden im Blut nachgewiesen, gefolgt von Speichel, Sperma, Stuhl und Urin. Die höchste bisher in den Studien 270-201 und 270-301 in Blut beobachtete Konzentration betrug 2×10^{11} vg/ml. Die Maximalkonzentration in einer Freisetzungsmatrix betrug 1×10^{10} vg/ml. Nach Erreichen des Maximums in einer Matrix nimmt die Konzentration der transgenen DNA stetig ab.

Bei den 141 auswertbaren Patienten in den Studien 270-201 und 270-301 war enkapsidierte (potenziell infektiöse) Vektor-DNA im Plasma bis zu 10 Wochen nach der Verabreichung von ROCTAVIAN nachweisbar.

Alle 140 auswertbaren Patienten in den Studien 270-201 und 270-301 erreichten eine Clearance der Vektor-DNA im Sperma, wobei die Höchstdauer bis zur Clearance 36 Wochen betrug. Bei den 138 auswertbaren Patienten in den Studien 270-201 und 270-301 betrug die Höchstdauer bis zur Clearance enkapsidierter (potenziell infektiöser) Vektor-DNA im Sperma 12 Wochen.

In beiden Studien hatten zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs alle Patienten im Urin und Speichel, 126 (89 %) Patienten im Stuhl Clearance erreicht. Die Höchstdauer bis zur Clearance betrug 8 Wochen für Urin, 69 Wochen für Speichel und 131 Wochen für Stuhl.

Das Ausmaß und die Dauer der Virusfreisetzung scheinen unabhängig von der erreichten Faktor-VIII-Aktivität des Patienten zu sein.

Pharmakokinetik bei besonderen Personengruppen

Er wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Valoctocogen roxaparvovec bei besonderen Personengruppen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Eine einzelne intravenöse Verabreichung von bis zu 2×10^{14} vg/kg Valoctocogen roxaparvovec an immunkompetente männliche Mäuse mit intakter Gerinnungsfunktion (CD1-Mäuse) mit einem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 26 Wochen ergab eine Dosisabhängigkeit der Plasmakonzentrationen des exprimierten hFVIII-SQ-Proteins und der gesamten Faktor-VIII-Aktivität im Plasma. Transgene DNA wurde vorwiegend in Milz und Leber nachgewiesen, wobei geringere DNA-Konzentrationen noch am Ende der Studie (Tag 182) in Lunge, mesenterialen Lymphknoten, Nieren, Herz, Testes und Hirn nachgewiesen wurden. Vektor-RNA-Transkripte wurden ebenfalls hauptsächlich in der Leber nachgewiesen, wobei geringe RNA-Konzentrationen am Studienende (Tag 182) noch in Lunge, Herz, Hirn, Nieren, Lymphknoten, Milz und Testes nachweisbar waren.

Bei CD1-Mäusen, die nach einzelnen Dosen von bis zu 2×10^{14} vg/kg 26 Wochen lang nachbeobachtet wurden, ergaben sich keine mit Valoctocogen roxaparvovec verbundenen Toxizitäten, mit Ausnahme eines Musters von Blutungen, Nekrose und Fibrose, das hauptsächlich in Herz, Lunge, Nebenhoden und Thymus auftrat und dem Bild einer Koagulopathie entsprach, die wahrscheinlich durch die Bildung von Antikörpern gegen das exprimierte hFVIII-SQ ausgelöst wurde, die außerdem mit dem murinen Faktor-VIII-Protein kreuzreagierten.

In Nicht-GLP-Studien mit nichtmenschlichen Primaten, die bis zu 6×10^{13} vg/kg erhielten, wurde eine für das AAV5-Kapsid spezifische Immunantwort und eine für das heterologe hFVIII-SQ-Protein spezifische Immunantwort beobachtet, die bei einer Untergruppe der nichtmenschlichen Primaten mit einer APTT-Verlängerung einherging.

Genotoxizität

Bei der Auswertung von Leberproben von 12 nichtmenschlichen Primaten, die bis zu 26 Wochen nach Dosen von bis zu 6×10^{13} vg/kg Valoctocogen roxaparvovec (entsprechend dem Dosisniveau bei Menschen) entnommen wurden, wurde Vektorintegration nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4 Malignitätsrisiko infolge der Vektorintegration).

Karzinogenität

Mit Valoctocogen roxaparvovec wurde keine Karzinogenitätsstudie durchgeführt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es wurden keine separaten Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, auch keine embryofetalen Untersuchungen oder Untersuchungen zur Fertilität durchgeführt, da die Mehrzahl der mit ROCTAVIAN zu behandelnden Patientenpopulation männlich ist. Da die hFVIII-SQ-DNA nach einer i.v. Injektion einer Dosis von 6×10^{13} vg/kg schätzungsweise etwa/bis zu 67 Wochen in den Testes von CD1-Mäusen persistierte, wurde das Potenzial für eine vertikale Übertragung an die Nachkommen an Rag2-/- Mäusen untersucht. Bei der Untersuchung der Lebern von F1-Jungtieren auf hFVIII-SQ-DNA mittels qPCR wurden keine Fälle von Übertragung über die Keimbahn an Jungtiere von männlichen Mäusen, die Valoctocogen roxaparvovec erhalten hatten, festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumphosphat Dodecahydrat (E 339)
Mannitol (E 421)
Poloxamer 188
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat Dihydrat (E 339)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach dem Auftauen: Die chemische und physikalische Stabilität nach dem Auftauen wurde für 10 Stunden bei 25 °C nachgewiesen, dies schließt die Aufbewahrung in der ungeöffneten Durchstechflasche, die Vorbereitungszeit zum Transfer in Spritzen und die Infusionszeit ein (siehe Abschnitt 6.6).

Wenn nötig, kann eine ungeöffnete Durchstechflasche (mit nicht durchstochenem Stopfen) nach dem Auftauen gekühlt (2 °C bis 8 °C) bis zu 3 Tage aufrecht stehend und vor Licht geschützt (z. B. im Original-Umkarton) gelagert werden.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit nach dem Auftauen und die Bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tiefgekühlt bei ≤–60 °C lagern und transportieren. ROCTAVIAN muss gefroren bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, damit gewährleistet ist, dass für die Verabreichung an den Patienten ein wirksames Arzneimittel zur Verfügung steht. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Im Original-Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufrecht stehend lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Durchstechflasche (Cyclic Olefin Polymer-Kunststoff) mit Stopfen (Chlorbutylkautschuk mit Beschichtung aus Fluorpolymer), Bördelkappe (Aluminium) und Flip-off-Verschluss (Polypropylen) mit 8 ml Infusionslösung.

Jeder Umkarton enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels zu treffende Vorsichtsmaßnahmen

Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVO).

Während der Vorbereitung, Verabreichung und Entsorgung ist bei der Handhabung der Valoctocogen roxaparvovec-Lösung sowie von Materialien, die mit der Lösung in Kontakt gekommen sind (festes und flüssiges Abfallmaterial), eine Personenschutzausrüstung (bestehend aus Kittel, Schutzbrille, Schutzmaske und Handschuhen) zu tragen.

ROCTAVIAN darf nicht dem Licht einer UV-Desinfektionslampe ausgesetzt werden.

Bei der Vorbereitung von ROCTAVIAN muss aseptisch vorgegangen werden.

Beim Aufbau des Infusionssystems ist zu gewährleisten, dass alle Oberflächen der Komponenten, die in Kontakt mit der ROCTAVIAN-Lösung kommen, aus den in Tabelle 10 aufgeführten, kompatiblen Materialien bestehen.

Tabelle 10: Kompatible Materialien für Infusionssystem-Komponenten

Komponente	Kompatible Materialien
Spritzen für Infusionspumpe	Spritzenkörper aus Polypropylen mit Kolbenstopfen aus synthetischem Gummi
Spritzenkappe	Polypropylen
Infusionsschläuche[a]	Polyethylen
Inline-Filter	Polyvinylidenfluorid-Filter mit Gehäuse aus Polyvinylchlorid
Infusionskatheter	Polymer auf Polyurethanbasis
Hähne	Polycarbonat
Kanülen zum Aufziehen aus den Durchstechflaschen	Edelstahl

[a] Schlauchverlängerungen dürfen nicht länger als ca. 100 cm sein.

ROCTAVIAN sollte unter Verwendung einer Spritzenpumpe infundiert werden, die eine Steuerung der Durchflussrate ermöglicht.

Die folgenden Spritzen müssen vorbereitet werden:
- Spritzen mit ROCTAVIAN (die Anzahl der Spritzen ist abhängig vom Dosisvolumen des Patienten).
- Eine Spritze mit einer Injektionslösung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) für die Spülung der Infusionsleitung nach Abschluss der ROCTAVIAN-Infusion.

Für die Infusion sind hochvolumige Inline-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,22 Mikrometer erforderlich, deren maximaler Betriebsdruck sich für die Spritzenpumpe und die Pumpeneinstellungen eignet. Die Verfügbarkeit einer ausreichenden Anzahl Ersatzfilter entsprechend der Spezifikation des maximal filtrierbaren Volumens ist zu gewährleisten.

Auftauen und Inspektion

- ROCTAVIAN muss bei Raumtemperatur aufgetaut werden. Die Durchstechflaschen nicht auf andere Art und Weise auftauen oder anwärmen. Die Auftauzeit beträgt ca. 2 Stunden.
- Jede Durchstechflasche vor dem Auftauen im Original-Umkarton lagern. ROCTAVIAN ist lichtempfindlich.
- Die erforderliche Anzahl Durchstechflaschen aus den Umkartons nehmen.
- Die Durchstechflaschen und ihre Kappen auf Beschädigungen prüfen. Bei Beschädigungen das Arzneimittel nicht verwenden.
- Die Durchstechflaschen aufrecht hinstellen. Um den Auftauprozess zu optimieren, die Durchstechflaschen in gleichmäßigen Abständen aufstellen oder in Gestellen platzieren, die Raumtemperatur haben.
- Kontrollieren, ob alle Durchstechflaschen aufgetaut sind. Es dürfen keine Eiskristalle sichtbar sein. Jede Durchstechflasche sehr vorsichtig 5-mal umdrehen, um den Inhalt zu mischen. Ein Schäumen muss unbedingt vermieden werden. Die Lösung vor dem Fortfahren ca. 5 Minuten ruhen lassen.
- Dann den Inhalt der vollständig aufgetauten Durchstechflaschen prüfen. Die Durchstechflasche nicht verwenden, wenn die Lösung nicht klar sowie farblos bis blassgelb ist oder wenn Partikel sichtbar sind.

Aus Gründen der mikrobiologischen Sicherheit ist die aufgetaute Lösung so lange in den Durchstechflaschen zu belassen, bis sie zur Infusion in Spritzen aufgezogen werden muss.

Zeitfenster für die weitere Vorbereitung und Verabreichung

Nach dem Auftauen ist die Infusion der Lösung innerhalb der Stabilitätsgrenze von 10 Stunden bei 25 °C zu abzuschließen (siehe Abschnitt 6.3). Die Infusionszeit hängt vom Infusionsvolumen, der Infusionsgeschwindigkeit und der Reaktion des Patienten ab und kann beispielsweise 2 bis 5 Stunden betragen, bei Patienten über 100 kg auch länger.

Aufziehen in Spritzen

Das gesamte berechnete Dosisvolumen von ROCTAVIAN aus den Durchstechflaschen langsam mithilfe von scharfen Kanülen der Stärke 18 bis 21 G in die Spritzen aufziehen.

Einsetzen des Inline-Filters und Vorfüllen des Infusionssystems

- Den Inline-Filter in der Nähe der Infusionsstelle einsetzen.
- Die Schlauchleitung und den Filter mit ROCTAVIAN vorfüllen.
- Wenn während der Infusion ein Filter gewechselt werden muss, ist für das Vorfüllen und Spülen Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung zu verwenden.

Verabreichung

- Dieses Arzneimittel nicht verabreichen, bevor die Lösung Raumtemperatur erreicht hat.
- Die Lösung ist über eine geeignete periphere Vene unter Anwendung eines Infusionskatheters und einer programmierbaren Spritzenpumpe zu infundieren.
- Die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min beginnen. Wenn dies gut vertragen wird, kann die Geschwindigkeit alle 30 Minuten um 1 ml/min auf maximal 4 ml/min gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn es bei einer infusionsbedingten Reaktion klinisch indiziert ist, ist die Geschwindigkeit zu reduzieren oder die Infusion zu stoppen und sind bei Bedarf zusätzliche Arzneimittel wie systemische Antihistaminika, Kortikosteroide und/oder intravenöse Flüssigkeiten zu verabreichen, um die Infusionsreaktion zu behandeln, bevor mit der Infusion fortgefahren wird. Wenn mit der Infusion fortgefahren wird, ist mit einer

Geschwindigkeit von 1 ml/min zu beginnen und es ist zu erwägen, für die restliche Infusion eine bekanntermaßen vertragene Geschwindigkeit beizubehalten.

- Um zu gewährleisten, dass der Patient die vollständige Dosis erhält, ist nach der Infusion des Volumens der letzten Spritze mit ROCTAVIAN durch dasselbe Schlauchsystem und denselben Filter bei derselben Infusionsgeschwindigkeit ein ausreichendes Volumen Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung zu infundieren.
- Während der nachfolgenden Beobachtungszeit den venösen Zugang liegen lassen (siehe Abschnitt 4.4).

Zu ergreifende Maßnahmen bei versehentlicher Exposition

Verschüttete ROCTAVIAN-Lösung muss immer mit einem saugfähigen Tupfer aufgewischt werden und der benetzte Bereich muss zunächst mit einer Chlorbleichelösung und dann mit alkoholgetränkten Tüchern desinfiziert werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterialien, die in Kontakt mit ROCTAVIAN gekommen sind (festes und flüssiges Abfallmaterial), sind in Übereinstimmung mit den örtlichen Richtlinien für pharmazeutische Abfälle zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1668/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. August 2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von ROCTAVIAN in jedem Mitgliedstaat hat sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Informationsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms zu einigen.

Der MAH hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem ROCTAVIAN in den Verkehr gebracht wird, allen Angehörigen der Gesundheitsberufe, Patienten, Pflegepersonen und Beobachtern, die ROCTAVIAN voraussichtlich verschreiben, anwenden oder seine Verabreichung beaufsichtigen werden, das folgende Informationspaket zur Verfügung gestellt wird oder sie Zugriff darauf erhalten. Diese Dokumente werden in die Landessprache übersetzt, um das Verständnis der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen bei Ärzten und Patienten zu gewährleisten:
- Informationsmaterial für Ärzte
- Informationspaket für Patienten

Das Informationsmaterial für Ärzte muss folgendes enthalten:
- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe
- Den Patientenleitfaden
- Die Patientenkarte

Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe:
- Auswahl der Patienten: Grundlage der Auswahl der Patienten, die mit ROCTAVIAN behandelt werden sollen, sollten die Abwesenheit von Antikörpern gegen AAV5 unter Anwendung eines geeigneten, validierten Assays und der Status der Lebergesundheit auf der Basis von Labor- und Bildgebungsdaten sein.
- Informationen über das wichtige bekannte Risiko der Lebertoxizität und die wichtigen potenziellen Risiken der horizontalen Übertragung und Keimbahnübertragung, der Entwicklung von Faktor-VIII-Inhibitoren, der Malignität in Verbindung mit einer Integration des Vektorgenoms sowie der Thromboembolie und darüber, wie diese Risiken minimiert werden können.
- Bevor eine Behandlungsentscheidung getroffen wird, sollte der Angehörige der Gesundheitsberufe bei Vorstellung von ROCTAVIAN als Therapieoption die Risiken, Nutzen und Unwägbarkeiten von ROCTAVIAN mit dem Patienten diskutieren, einschließlich folgender Punkte:
    - Dass keine prognostischen Faktoren für fehlendes oder geringes Ansprechen bekannt sind. Patienten, die nicht ansprechen, sind dennoch Langzeitrisiken ausgesetzt.
    - Dass die Langzeitwirkung der Behandlung nicht prognostiziert werden kann.
    - Dass für Patienten, die nicht ansprechen oder kein Ansprechen mehr zeigen, nicht geplant ist, das Arzneimittel erneut zu verabreichen.
    - Die Patienten an die wichtige Bedeutung der Eintragung in ein Register zur Nachbeobachtung auf Langzeitwirkungen zu erinnern.
    - Dass die Anwendung von ROCTAVIAN in den meisten Fällen die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich macht, um den Leberschaden zu behandeln, den dieses Arzneimittel auslösen könnte. Dies erfordert eine geeignete Überwachung der Patienten und die sorgfältige Berücksichtigung anderer Komedikationen, um das Risiko einer Hepatotoxizität und einer möglicherweise verringerten therapeutischen Wirkung von ROCTAVIAN zu minimieren.

Das Informationspaket für Patienten muss folgendes enthalten:

- Die Gebrauchsinformation (Packungsbeilage)
- Den Patientenleitfaden
- Die Patientenkarte

Patientenleitfaden:

- Die wichtige Bedeutung, die Vorteile und Risiken der Behandlung mit ROCTAVIAN zu verstehen, was über die Langzeitwirkungen bekannt ist und was bisher noch nicht bekannt ist in Bezug auf sowohl Sicherheit als auch Wirksamkeit.
- Bevor eine Entscheidung getroffen wird, mit der Behandlung zu beginnen, wird der Arzt daher mit dem Patienten die folgenden Punkte besprechen:
    - Dass nicht alle Patienten von einer Behandlung mit ROCTAVIAN profitieren können und dass die Gründe hierfür nicht bekannt sind. Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, werden dennoch Langzeitrisiken ausgesetzt.
    - Dass ROCTAVIAN in den meisten Fällen eine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden erforderlich macht, um den Leberschaden zu bewältigen, den dieses Arzneimittel hervorrufen kann, und dass der Arzt sicherstellen wird, dass die Patienten für regelmäßige Bluttests zur Verfügung stehen, um das Ansprechen auf ROCTAVIAN zu überprüfen und die Lebergesundheit zu beurteilen. Die Patienten sollten den Angehörigen der Gesundheitsberufe über eine aktuelle Anwendung von Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva informieren. Wenn der Patient keine Kortikosteroide anwenden kann, kann der Arzt möglicherweise andere Arzneimittel zur Behandlung von Problemen mit der Leber empfehlen.
    - Dass ein viraler Vektor Bestandteil von ROCTAVIAN ist und dass es mit einem erhöhten Risiko für einen bösartigen Tumor verbunden sein kann.
    - Einzelheiten dazu, wie das wichtige bekannte Risiko der Lebertoxizität und die wichtigen potenziellen Risiken der horizontalen Übertragung und Keimbahnübertragung, der Entwicklung von Faktor-VIII-Inhibitoren, der Malignität in Verbindung mit einer Integration des Vektorgenoms sowie der Thromboembolie durch regelmäßige Überwachung gemäß ärztlicher Empfehlung erkannt und minimiert werden können.
    - Dass der Patient eine Patientenkarte erhalten wird, die bei jedem medizinischen Termin dem Arzt oder Pflegepersonal gezeigt werden sollte.
    - Die wichtige Bedeutung der Teilnahme am Patientenregister zur Langzeit-Nachbeobachtung über einen Zeitraum von 15 Jahren.

Patientenkarte:

- Diese Karte soll Angehörige der Gesundheitsberufe darüber informieren, dass der Patient ROCTAVIAN gegen Hämophilie A erhalten hat.
- Der Patient sollte die Patientenkarte bei jedem medizinischen Termin dem Arzt oder Pflegepersonal zeigen.
- Auf der Karte sollten die speziellen Risikominderungsmaßnahmen zur Minimierung der Risiken im Zusammenhang mit Lebertoxizität, horizontaler Übertragung und Keimbahnübertragung, Entwicklung von Faktor-VIII-Inhibitoren, Malignität in Verbindung mit einer Integration des Vektorgenoms sowie Thromboembolie genannt werden.
- Auf der Karte sollten Angehörige der Gesundheitsberufe gewarnt werden, dass der Patient wahrscheinlich eine Behandlung mit Kortikosteroiden erhält, um das Risiko der Lebertoxizität von ROCTAVIAN zu minimieren.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

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

Beschreibung	**Fällig am**
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von ROCTAVIAN bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Studie 270-401, eine Nachuntersuchungsstudie mit Patienten, die an den klinischen Studien teilgenommen haben, durchführen und deren abschließende Ergebnisse vorlegen.	31. Juli 2038
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von ROCTAVIAN bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen anhand von Registerdaten nach einem vereinbarten Prüfplan die Studie 270-801, eine retrospektive Kohortenstudie mit Patienten, die mit Valoctocogen roxaparvovec behandelt wurden, durchführen und deren abschließende Ergebnisse vorlegen.	30. Juni 2044
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und zur weiteren Information über das Risiko-Nutzen-Verhältnis von ROCTAVIAN bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) in einer breiteren Population soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Studie 270-601 durchführen und deren abschließende Ergebnisse vorlegen.	30. September 2042

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

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a(4) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	**Fällig am**
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von ROCTAVIAN bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die abschließenden Ergebnisse der einarmigen Phase-III-Studie 270-301 einschließlich der 5-jährigen Nachuntersuchungsphase vorlegen.	30. Juni 2025
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von ROCTAVIAN und des adäquaten Kortikosteroid-Behandlungsschemas sowie zur Identifizierung prognostischer Faktoren für fehlendes oder geringes Ansprechen bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die abschließenden Ergebnisse der einarmigen Phase-III-Studie 270-303 mit Patienten, die ein prophylaktisches Kortikosteroid-Behandlungsschema erhalten, vorlegen. Zwischenzeitliche Daten der offenen Studien 270-203 und 270-205 sollen ebenfalls vorgelegt werden.	30. September 2027

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ROCTAVIAN 2 × 10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung
Valoctocogen roxaparvovec

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 16 × 10^{13} Vektorgenome Valoctocogen roxaparvovec in 8 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: E 339, E 421, Poloxamer 188, Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen siehe die Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Tiefgekühlt bei ≤–60 °C aufbewahren und transportieren.
Im Original-Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufrecht stehend lagern.
Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

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

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen.
In Übereinstimmung mit den örtlichen Richtlinien für pharmazeutische Abfälle entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1668/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ROCTAVIAN 2 × 10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung
Valoctocogen roxaparvovec
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

8 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

ROCTAVIAN 2 × 10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung
Valoctocogen roxaparvovec

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Ihr Arzt wird Ihnen eine Patientenkarte geben. Lesen Sie sie sorgfältig und befolgen Sie die darauf gegebenen Anweisungen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ROCTAVIAN und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von ROCTAVIAN beachten?
3. Wie wird ROCTAVIAN verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie wird ROCTAVIAN aufbewahrt?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ROCTAVIAN und wofür wird es angewendet?

Was ROCTAVIAN ist
ROCTAVIAN ist ein Gentherapeutikum, das den Wirkstoff Valoctocogen roxaparvovec enthält. Die Wirkungsweise eines Gentherapeutikums besteht darin, dass ein Gen in den Körper eingeschleust wird, um einen genetischen Defekt zu beheben.

Wofür ROCTAVIAN angewendet wird
Dieses Arzneimittel ist für die Behandlung der schweren Hämophilie A bei Erwachsenen vorgesehen, die keine Inhibitoren gegen Faktor VIII haben oder in der Vergangenheit hatten und die keine Antikörper gegen den Virusvektor AAV5 haben.

Hämophilie A ist eine Erkrankung, bei der Menschen ein verändertes Gen zur Herstellung von Faktor VIII geerbt haben; das ist ein Protein, das für die Blutgerinnung und die Stillung von Blutungen unverzichtbar ist. Menschen mit Hämophilie A können keinen Faktor VIII herstellen, wodurch es leichter zu Episoden von inneren und äußeren Blutungen kommt.

Wie ROCTAVIAN wirkt
Der Wirkstoff in ROCTAVIAN basiert auf einem Virus, der beim Menschen keine Erkrankungen verursacht. Dieser Virus wurde so verändert, dass er sich im Körper nicht verbreiten, aber eine funktionierende Kopie des Faktor-VIII-Gens in Leberzellen transportieren kann. Dadurch sind die Leberzellen in der Lage, das Faktor-VIII-Protein herzustellen, wodurch die Konzentration des funktionierenden Faktors VIII im Blut steigt. Das führt dazu, dass das Blut normaler gerinnt und Blutungen verhindert oder Blutungsepisoden verringert werden.

2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von ROCTAVIAN beachten?

ROCTAVIAN wird Ihnen nicht verabreicht,

- wenn Sie allergisch gegen Valoctocogen roxaparvovec oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine aktive Infektion haben oder aber eine chronische (langfristige) Infektion haben, die nicht durch die eingenommenen Arzneimittel unter Kontrolle ist, oder wenn Sie Vernarbungen der Leber (erhebliche Leberfibrose oder Leberzirrhose) haben, da dies die erste Reaktion Ihres Körpers auf ROCTAVIAN beeinträchtigen könnte.
- wenn Sie Antikörper gegen die Art von Virus haben, die für die Herstellung dieses Arzneimittels verwendet wird. Ihr Arzt wird Sie zuvor daraufhin testen, ob dies der Fall ist.

Wenn einer der genannten Sachverhalte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ROCTAVIAN erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Lebergesundheit als wichtiger Faktor

- Ihre Leber ist das Organ, das nach der Behandlung mit ROCTAVIAN den Faktor VIII produziert. Sie sollten die Gesundheit Ihrer Leber schonen, damit das Organ so optimal wie möglich funktioniert und Sie Faktor VIII produzieren können und weiterhin fortlaufend Faktor VIII produzieren können.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, was Sie tun können, um Ihre Lebergesundheit zu verbessern und zu erhalten (siehe auch die Abschnitte **ROCTAVIAN wird Ihnen nicht verabreicht** weiter oben sowie **Anwendung von ROCTAVIAN zusammen mit anderen Arzneimitteln** und **Anwendung von ROCTAVIAN zusammen mit Alkohol** weiter unten).
- Ihr Arzt könnte Ihnen von der Behandlung mit ROCTAVIAN abraten, wenn Sie eine Lebererkrankung haben, die eine gute Wirksamkeit von ROCTAVIAN verhindern könnte.

Mögliche Notwendigkeit, ein zusätzliches Arzneimittel einzunehmen

- Sie müssen möglicherweise über längere Zeit (2 Monate oder länger) nach dem Erhalt von ROCTAVIAN ein zusätzliches Arzneimittel (Kortikosteroide) einnehmen, um auf eventuelle Probleme mit Ihrer Leber zu reagieren, die sich bei Tests zeigen können. Kortikosteroide können während der Verabreichung Nebenwirkungen verursachen. Ihr Arzt könnte Ihnen raten, die Behandlung mit ROCTAVIAN zu unterlassen oder zu verschieben, wenn die Verabreichung von Kortikosteroiden für Sie nicht sicher ist, und kann Sie auch über die notwendigen Schritte zur sicheren Anwendung beraten oder Ihnen ein anderes Arzneimittel geben. Siehe auch Abschnitt 3.

Nebenwirkungen während oder kurz nach der ROCTAVIAN-Infusion

- Infusionsbedingte Nebenwirkungen können während oder kurz nach dem Erhalt der ROCTAVIAN-Infusion (Tropf) auftreten. Die Symptome solcher Nebenwirkungen sind im Abschnitt **4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“**, aufgeführt. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal **umgehend**, wenn bei Ihnen diese oder andere Symptome während oder kurz nach der Infusion auftreten. In Abhängigkeit von diesen Symptomen muss Ihre Infusion möglicherweise verlangsamt oder unterbrochen werden, oder Sie können Arzneimittel erhalten, um diese zu behandeln. Bevor Sie entlassen werden, informiert Ihr Arzt Sie darüber, was zu tun ist, wenn bei Ihnen nach dem Verlassen der medizinischen Einrichtung Nebenwirkungen auftreten oder wiederkehren.

Möglichkeit unerwünschter Blutgerinnsel bei Besserung der Faktor-VIII-Werte

- Nach der Behandlung mit ROCTAVIAN kann die Konzentration des Faktor-VIII-Proteins bei Ihnen ansteigen. Bei manchen Patienten steigen die Werte für einige Zeit über den Normalbereich hinaus an.

Faktor VIII ist das Protein (Eiweiß), das für die Bildung stabiler Blutgerinnsel notwendig ist. Je nach Ihren individuellen Risikofaktoren kann eine Besserung der Faktor-VIII-Konzentrationen auch ein erhöhtes Risiko unerwünschter Blutgerinnsel (so genannter „Thrombosen“ in Venen oder Arterien) bedeuten. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt Ihre allgemeinen Risikofaktoren für unerwünschte Gerinnsel und für Herzkrankheiten und die möglichen Gegenmaßnahmen. Fragen Sie Ihn auch, wie man Symptome unerwünschter Gerinnsel erkennt und was Sie gegebenenfalls tun sollten.

Vermeiden von Blutspenden oder Spenden von Transplantaten

- Spenden Sie kein Blut und keine Organe, Gewebe oder Zellen für die Transplantation.

Abwehrgeschwächte Patienten oder Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung erhalten

- Wenn Sie abwehrgeschwächt sind (also wenn die Fähigkeit Ihres Immunsystems, Infektionen zu bekämpfen, verringert ist) oder wenn Sie eine immunsuppressive Behandlung erhalten, wenden Sie sich vor dem Beginn der Behandlung mit ROCTAVIAN an Ihren Arzt. Sie müssen eventuell engmaschiger überwacht werden, wenn Ihr Immunsystem nicht richtig funktioniert, um sicherzugehen, dass Sie die Behandlung und andere Arzneimittel wie Kortikosteroide erhalten können, oder wenn Ihre bisherige medikamentöse Behandlung verändert werden muss.

Anwendung einer erneuten Gentherapie in der Zukunft

- Nach der Verabreichung von ROCTAVIAN produziert Ihr Immunsystem Antikörper gegen die Hülle des AAV-Vektors. Es ist noch nicht bekannt, ob und unter welchen Bedingungen eine Therapie mit ROCTAVIAN wiederholt werden kann. Es ist auch noch nicht bekannt, ob und unter welchen Bedingungen die nachfolgende Anwendung einer anderen Gentherapie möglich ist.

Anwendung anderer Hämophilietherapien

- Sprechen Sie nach der Anwendung von ROCTAVIAN mit Ihrem Arzt darüber, ob oder wann Sie Ihre anderen Hämophilietherapien absetzen sollten, und um einen Behandlungsplan für operative Eingriffe, Verletzungen, Blutungen oder für Maßnahmen, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen könnte, festzulegen. Es ist sehr wichtig, Ihre Überwachung und Ihre Arztbesuche fortzusetzen, um festzustellen, ob Sie andere Behandlungen gegen Ihre Hämophilie benötigen.

Tests zur Überwachung

Vor der Behandlung mit ROCTAVIAN führt Ihr Arzt Tests zur Einschätzung Ihrer Lebergesundheit durch.

Nach der Behandlung mit ROCTAVIAN werden Bluttests durchgeführt, um Folgendes zu prüfen:

- wann Ihre Leber mit der Produktion von Faktor VIII beginnt, um festzustellen, wann Ihre regelmäßige Behandlung mit Faktor-VIII-Produkten eingestellt werden kann,
- wie viel Faktor VIII Ihre Leber regelmäßig produziert,
- wie Ihre Leberzellen auf die Behandlung mit ROCTAVIAN reagieren und
- ob sich bei Ihnen Inhibitoren (neutralisierende Antikörper) gegen Faktor VIII bilden.

Die Häufigkeit dieser Bluttests hängt von der Reaktion Ihres Körpers auf ROCTAVIAN ab. Im Allgemeinen werden Bluttests in den ersten 26 Wochen nach der Behandlung jede Woche und danach bis zum Ende des ersten Jahres alle 2 bis 4 Wochen durchgeführt. Nach dem ersten Jahr werden Bluttests nach Empfehlung Ihres Arztes seltener durchgeführt. **Es ist wichtig, dass Sie den Zeitplan für diese Bluttests mit Ihrem Arzt besprechen, damit sie wie erforderlich stattfinden können.**

Da nicht alle Patienten auf ROCTAVIAN ansprechen und die Gründe hierfür nicht bekannt sind, wird Ihr Arzt nicht vorhersagen können, ob Sie vollständig auf die Behandlung ansprechen. Es ist möglich, dass Sie keine Vorteile durch ROCTAVIAN erhalten, dabei aber dennoch Langzeitrisiken ausgesetzt sind.

Wenn Sie auf die Behandlung ansprechen, ist unklar, wie lange die Behandlung anhalten wird. Bei manchen Patienten wurde über eine positive Wirkung der Behandlung über bis zu fünf Jahre berichtet.

Es ist nicht geplant, das Arzneimittel Patienten, die nicht ansprechen oder kein Ansprechen mehr zeigen, ein zweites Mal zu verabreichen.

Um eine fortgesetzte sichere und wirksame Reaktion auf ROCTAVIAN zu überprüfen, müssen auch langfristig Nachsorgetests stattfinden.

Möglicherweise mit ROCTAVIAN verbundenes Risiko für bösartige Erkrankungen

- ROCTAVIAN kann sich in die DNA von Leberzellen einbauen und es besteht die Möglichkeit, dass es sich auch in die DNA anderer Körperzellen einbauen kann. Aus diesem Grund könnte ROCTAVIAN zu einem Krebsrisiko beitragen. Auch wenn es in den klinischen Studien bisher keine Hinweise darauf gab, so bleibt es doch aufgrund der Art des Arzneimittels möglich. Sie sollten dies daher mit Ihrem Arzt besprechen. Nach der Behandlung mit ROCTAVIAN wird man Ihnen empfehlen, sich in ein Register eintragen zu lassen, mit dessen Hilfe die langfristige Sicherheit der Behandlung über einen Zeitraum von 15 Jahren sowie die Dauerhaftigkeit ihrer Wirkung und etwaige möglicherweise mit der Behandlung zusammenhängende Nebenwirkungen untersucht werden sollen. Falls ein Krebs auftreten sollte, nimmt Ihr Arzt möglicherweise eine Probe zur weiteren Untersuchung.

Kinder und Jugendliche
ROCTAVIAN ist nur für die Anwendung bei Erwachsenen gedacht. ROCTAVIAN wurde noch nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen getestet.

Anwendung von ROCTAVIAN zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie vor und nach der Behandlung mit ROCTAVIAN Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, einschließlich pflanzlicher Präparate oder Nahrungsergänzungsmittel. Dies ist wichtig, um so weit wie möglich zu vermeiden, dass Sie etwas einnehmen, das Ihrer Leber schaden oder die Reaktion auf Kortikosteroide oder auf ROCTAVIAN beeinträchtigen könnte (beispielsweise Isotretinoin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Akne). Dies gilt auch für Arzneimittel zur Behandlung von HIV (siehe weiter oben den Abschnitt über abwehrgeschwächte Patienten oder Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung erhalten). Besonders wichtig ist dies im ersten Jahr nach der Behandlung mit ROCTAVIAN (siehe auch den Abschnitt **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**).

Da Kortikosteroide das Immunsystem (die Krankheitsabwehr) Ihres Körpers beeinträchtigen können, wird Ihr Arzt möglicherweise den Zeitpunkt von Impfungen ändern und Ihnen raten, bestimmte Impfungen nicht zu erhalten, während Sie mit Kortikosteroiden behandelt werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen haben.

Anwendung von ROCTAVIAN zusammen mit Alkohol
Das Trinken von Alkohol könnte die Fähigkeit Ihrer Leber, nach der Behandlung mit ROCTAVIAN Faktor VIII zu produzieren, beeinträchtigen. Sie sollten mindestens ein Jahr nach der Behandlung keinen Alkohol trinken. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wieviel Alkohol für Sie nach dem ersten Jahr akzeptabel wäre (siehe auch den Abschnitt **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
ROCTAVIAN wird bei Frauen, die schwanger werden können, nicht empfohlen. Es ist noch nicht bekannt, ob ROCTAVIAN bei diesen Patientinnen sicher angewendet werden kann, weil die Auswirkungen auf die Schwangerschaft und das Ungeborene nicht bekannt sind. Es ist auch nicht bekannt, ob ROCTAVIAN in die Muttermilch übergeht.

Es liegen keine Informationen über die Wirkung von ROCTAVIAN auf die männliche oder weibliche Fortpflanzungsfähigkeit vor.

Empfängnisverhütung und Vermeiden von Schwangerschaft bei Partnerinnen für eine gewisse Zeit

- Nachdem ein männlicher Patient mit ROCTAVIAN behandelt wurde, müssen der Patient und seine Partnerin/nen für eine Zeit von **6 Monaten** eine Schwangerschaft vermeiden. Sie müssen eine wirksame Verhütungsmethode (z. B. Doppelbarrieremethoden wie Kondom und Diaphragma) benutzen. Hiermit soll das theoretische Risiko vermieden werden, dass das Faktor-VIII-Gen aus der ROCTAVIAN-Behandlung des Vaters an ein Kind weitergegeben wird. Die möglichen Folgen einer solchen Vererbung sind bisher unbekannt. Aus demselben Grund dürfen männliche Patienten 6 Monate lang keinen Samen spenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über geeignete Verhütungsmethoden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Nach der Infusion von ROCTAVIAN wurden vorübergehende Benommenheit (nahe an der Ohnmacht), Schwindelgefühl, Müdigkeit und Kopfschmerzen beobachtet. Wenn Sie davon betroffen sind, müssen Sie solange vorsichtig sein, bis Sie sicher sind, dass ROCTAVIAN Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht beeinträchtigt. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.

ROCTAVIAN enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 29 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 1,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Die Menge an Natrium, die Sie erhalten, hängt von der Anzahl der Durchstechflaschen mit ROCTAVIAN ab, die für Ihre Infusion verwendet werden.

3. Wie wird ROCTAVIAN verabreicht?

ROCTAVIAN wird Ihnen von einem Arzt verabreicht, der auf die Behandlung Ihrer Erkrankung spezialisiert ist.

Der Arzt wird die richtige Dosis für Sie auf der Grundlage Ihres Körpergewichts ermitteln.

Die Behandlung mit ROCTAVIAN besteht aus **einer einzigen Infusion (Tropf) in eine Vene**. Die Infusion kann mehrere Stunden dauern.

Sie erhalten die Infusion in einer medizinischen Einrichtung. Während und nach der Infusion werden Sie auf mögliche Nebenwirkungen beobachtet.

Wenn entschieden wurde, dass eine weitere Beobachtung nicht notwendig ist, können Sie nach Hause gehen (in der Regel noch am selben Tag).

<u>Möglicherweise zusätzlich erforderliches Arzneimittel</u>

Sie müssen eventuell über eine längere Zeit (beispielsweise 2 Monate oder länger) nach der ROCTAVIAN-Behandlung ein zusätzliches Arzneimittel (Kortikosteroide) einnehmen, um Ihre Reaktion auf die Therapie zu verbessern. Es ist wichtig, dass Sie dieses zusätzliche Arzneimittel anweisungsgemäß einnehmen. Sie sollten die Packungsbeilage eines jeden zusätzlichen Arzneimittels, das Ihnen verschrieben wird, lesen und mit Ihrem Arzt die möglichen Nebenwirkungen und die notwendige zusätzliche Überwachung besprechen.

Wenn Ihnen eine größere Menge von ROCTAVIAN verabreicht wurde, als vorgesehen ist
Da dieses Arzneimittel Ihnen in einer Klinik verabreicht wird und die Dosis von Ihrem ärztlichen Betreuungsteam festgelegt und überprüft wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten. Wenn Sie zu viel ROCTAVIAN erhalten, könnten Sie höhere Faktor-VIII-Konzentrationen als nötig bekommen, wodurch die Möglichkeit unerwünschter Blutgerinnsel steigt. Wenn dies eintritt, wird Ihr Arzt Sie nach Bedarf dagegen behandeln.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Infusionsbedingte Nebenwirkungen können während oder kurz nach Ihrer Infusion auftreten (häufig; kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal **umgehend**, wenn bei Ihnen während oder kurz nach der Infusion eines der folgenden Symptome oder irgendwelche anderen Symptome auftreten:

- Quaddeln oder andere Ausschläge, Jucken
- Schwierigkeiten beim Atmen, Niesen, Husten, laufende Nase, tränende Augen, kribbelnder Rachen
- Übelkeit, Durchfall
- Hoher oder niedriger Blutdruck, rascher Herzschlag, Schwindel (nahe an der Ohnmacht)
- Muskelschmerzen, Rückenschmerzen
- Fieber, Frösteln, Schüttelfrost

Solche Symptome können für sich alleine oder zusammen auftreten. In Abhängigkeit von diesen Symptomen muss Ihre Infusion möglicherweise verlangsamt oder unterbrochen werden, oder Sie können Arzneimittel erhalten, um diese zu behandeln. Bevor Sie entlassen werden, informiert Ihr Arzt Sie darüber, was zu tun ist, wenn bei Ihnen nach dem Verlassen der medizinischen Einrichtung Nebenwirkungen auftreten oder wiederkehren.

Erhöhte Werte von Leberproteinen im Blut wurden nach der Infusion mit ROCTAVIAN beobachtet. In manchen Fällen gingen diese Erhöhungen mit einer Abnahme der Faktor-VIII-Konzentrationen einher. Erhöhte Konzentrationen von Leberproteinen in Bluttests können der Anlass für den Beginn einer Behandlung mit einem Kortikosteroid sein.

Die folgenden Nebenwirkungen können nach der Anwendung von ROCTAVIAN auftreten. Manche dieser Nebenwirkungen können während oder kurz nach der Infusion auftreten.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Konzentrationen von Leberproteinen in Bluttests
- Übelkeit
- Kopfschmerzen
- Faktor-VIII-Konzentrationen oberhalb Normalwert
- Müdigkeit
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Erbrechen
- Erhöhte Konzentrationen des Proteins Kreatinphosphokinase (CPK) (ein Enzym, das bei Muskelschädigungen ins Blut abgegeben wird) in Bluttests

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Ausschlag (Quaddeln oder andere Arten von Ausschlag)
- Sodbrennen (Dyspepsie)
- Muskelschmerzen
- Grippeartige Symptome
- Schwindelgefühl
- Jucken
- Erhöhter Blutdruck
- Allergische Reaktion

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Benommenheit (nahe an der Ohnmacht)
- Schwierigkeiten beim Atmen

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

5. Wie ist ROCTAVIAN aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Dieses Arzneimittel darf nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

ROCTAVIAN wird vom medizinischen Fachpersonal in Ihrer medizinischen Einrichtung gelagert. Es muss aufrecht stehend und im Original-Umkarton aufbewahrt werden (um den Inhalt vor Licht zu schützen).

Es muss tiefgekühlt bei –60 °C oder kälter gelagert und transportiert werden. Nach dem Auftauen muss es innerhalb von 10 Stunden bei 25 °C aufgebraucht (dies schließt die Aufbewahrung in der Durchstechflasche und in der Spritze sowie die Infusionszeit ein) oder entsorgt werden. Wenn nötig, kann eine ungeöffnete Durchstechflasche (mit nicht durchstochenem Stopfen) nach dem Auftauen gekühlt (2 bis 8 °C) bis zu 3 Tage aufrecht stehend und vor Licht geschützt (z. B. im Original-Umkarton) gelagert werden.

Aufgetautes ROCTAVIAN darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos bis blassgelb ist.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ROCTAVIAN enthält
- Der Wirkstoff ist: Valoctocogen roxaparvovec.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumphosphat Dodecahydrat (E 339), Mannitol (E 421), Poloxamer 188, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat Dihydrat (E 339) und Wasser für Injektionszwecke.
  Informationen über den Gesamt-Natriumgehalt finden Sie unter **ROCTAVIAN enthält Natrium** am Ende von Abschnitt 2.

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVO).

Wie ROCTAVIAN aussieht und Inhalt der Packung
Nach dem Auftauten ist ROCTAVIAN eine klare, farblose bis blassgelbe Infusionslösung. Es wird in einer Durchstechflasche bereitgestellt.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 8 ml

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

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

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wichtig: Bitte vor der Anwendung von ROCTAVIAN die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels lesen.

Vor der Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels zu treffende Vorsichtsmaßnahmen

Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVO).

Während der Vorbereitung, Verabreichung und Entsorgung ist bei der Handhabung der Valoctocogen roxaparvovec-Lösung sowie von Materialien, die mit der Lösung in Kontakt gekommen sind (festes und flüssiges Abfallmaterial), eine Personenschutzausrüstung (bestehend aus Kittel, Schutzbrille, Schutzmaske und Handschuhen) zu tragen.

ROCTAVIAN darf nicht dem Licht einer UV-Desinfektionslampe ausgesetzt werden. Bei der Vorbereitung von ROCTAVIAN muss aseptisch vorgegangen werden.

Beim Aufbau des Infusionssystems ist zu gewährleisten, dass alle Oberflächen der Komponenten, die in Kontakt mit der ROCTAVIAN-Lösung kommen, aus den in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführten, kompatiblen Materialien bestehen.

Kompatible Materialien für Infusionssystem-Komponenten

Komponente	Kompatible Materialien
Spritzen für Infusionspumpe	Spritzenkörper aus Polypropylen mit Kolbenstopfen aus synthetischem Gummi
Spritzenkappe	Polypropylen
Infusionsschläuche[a]	Polyethylen
Inline-Filter	Polyvinylidenfluorid-Filter mit Gehäuse aus Polyvinylchlorid
Infusionskatheter	Polymer auf Polyurethanbasis
Hähne	Polycarbonat
Kanülen zum Aufziehen aus den Durchstechflaschen	Edelstahl

[a] Schlauchverlängerungen dürfen nicht länger als ca. 100 cm sein.

ROCTAVIAN ist unter Verwendung einer Spritzenpumpe zu infundieren, die eine Steuerung der Durchflussrate ermöglicht.

Die folgenden Spritzen müssen vorbereitet werden:
- Spritzen mit ROCTAVIAN (die Anzahl der Spritzen ist abhängig vom Dosisvolumen des Patienten).
- Eine Spritze mit einer Injektionslösung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) für die Spülung der Infusionsleitung nach Abschluss der ROCTAVIAN-Infusion.

Für die Infusion sind hochvolumige Inline-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,22 Mikrometer erforderlich, deren maximaler Betriebsdruck sich für die Spritzenpumpe und die Pumpeneinstellungen eignet. Die Verfügbarkeit einer ausreichenden Anzahl Ersatzfilter entsprechend der Spezifikation des maximal filtrierbaren Volumens ist zu gewährleisten.

<u>Auftauen und Inspektion</u>

- ROCTAVIAN muss bei Raumtemperatur aufgetaut werden. Die Durchstechflaschen nicht auf andere Art und Weise auftauen oder anwärmen. Die Auftauzeit beträgt ca. 2 Stunden.
- Jede Durchstechflasche vor dem Auftauen im Original-Umkarton lagern. ROCTAVIAN ist lichtempfindlich.
- Die erforderliche Anzahl Durchstechflaschen aus den Umkartons nehmen.
- Die Durchstechflaschen und ihre Kappen auf Beschädigungen prüfen. Bei Beschädigungen das Arzneimittel nicht verwenden.
- Die Durchstechflaschen aufrecht hinstellen. Um den Auftauprozess zu optimieren, die Durchstechflaschen in gleichmäßigen Abständen aufstellen oder in Gestellen platzieren, die Raumtemperatur haben.
- Kontrollieren, ob alle Durchstechflaschen aufgetaut sind. Es dürfen keine Eiskristalle sichtbar sein. Jede Durchstechflasche sehr vorsichtig 5-mal umdrehen, um den Inhalt zu mischen. Ein Schäumen muss unbedingt vermieden werden. Die Lösung vor dem Fortfahren ca. 5 Minuten ruhen lassen.
- Dann den Inhalt der vollständig aufgetauten Durchstechflaschen prüfen. Die Durchstechflasche nicht verwenden, wenn die Lösung nicht klar sowie farblos bis blassgelb ist oder wenn Partikel sichtbar sind.

Aus Gründen der mikrobiologischen Sicherheit ist die aufgetaute Lösung so lange in den Durchstechflaschen zu belassen, bis sie zur Infusion in Spritzen aufgezogen werden muss.

Zeitfenster für die weitere Vorbereitung und Verabreichung

Nach dem Auftauen ist die Infusion der Lösung innerhalb der Stabilitätsgrenze von 10 Stunden bei 25 °C abzuschließen. Die Infusionszeit hängt vom Infusionsvolumen, der Infusionsgeschwindigkeit und der Reaktion des Patienten ab und kann beispielsweise 2 bis 5 Stunden betragen, bei Patienten über 100 kg auch länger.

Aufziehen in Spritzen

Das gesamte berechnete Dosisvolumen von ROCTAVIAN aus den Durchstechflaschen langsam mithilfe von scharfen Kanülen der Stärke 18 bis 21 G in die Spritzen aufziehen.

Einsetzen des Inline-Filters und Vorfüllen des Infusionssystems

- Den Inline-Filter in der Nähe der Infusionsstelle einsetzen.
- Die Schlauchleitung und den Filter mit ROCTAVIAN vorfüllen.
- Wenn während der Infusion ein Filter gewechselt werden muss, ist für das Vorfüllen und Spülen Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung zu verwenden.

Verabreichung

- Dieses Arzneimittel nicht verabreichen, bevor die Lösung Raumtemperatur erreicht hat.
- Die Lösung ist über eine geeignete periphere Vene unter Anwendung eines Infusionskatheters und einer programmierbaren Spritzenpumpe zu infundieren.
- Die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min beginnen. Wenn dies gut vertragen wird, kann die Geschwindigkeit alle 30 Minuten um 1 ml/min auf maximal 4 ml/min gesteigert werden. Wenn es bei einer infusionsbedingten Reaktion klinisch indiziert ist, ist die Geschwindigkeit zu reduzieren oder die Infusion zu stoppen und sind bei Bedarf zusätzliche Arzneimittel wie systemische Antihistaminika, Kortikosteroide und/oder intravenöse Flüssigkeiten zu verabreichen, um die Infusionsreaktion zu behandeln, bevor mit der Infusion fortgefahren wird. Wenn mit der Infusion fortgefahren wird, ist mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min zu beginnen und es ist zu erwägen, für die restliche Infusion eine bekanntermaßen vertragene Geschwindigkeit beizubehalten.
- Um zu gewährleisten, dass der Patient die vollständige Dosis erhält, ist nach der Infusion des Volumens der letzten Spritze mit ROCTAVIAN durch dasselbe Schlauchsystem und denselben Filter bei derselben Infusionsgeschwindigkeit ein ausreichendes Volumen Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung zu infundieren.
- Während der nachfolgenden Beobachtungszeit den venösen Zugang liegen lassen.

Zu ergreifende Maßnahmen bei versehentlicher Exposition

Verschüttete ROCTAVIAN-Lösung muss immer mit einem saugfähigen Tupfer aufgewischt werden und der benetzte Bereich muss zunächst mit einer Chlorbleichelösung und dann mit alkoholgetränkten Tüchern desinfiziert werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterialien, die in Kontakt mit ROCTAVIAN gekommen sind (festes und flüssiges Abfallmaterial), sind in Übereinstimmung mit den örtlichen Richtlinien für pharmazeutische Abfälle zu entsorgen.