

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ROCTAVIAN  $2 \times 10^{13}$  vektorů genomu/ml infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### 2.1 Obecný popis

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

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

### 2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden ml roztoku obsahuje valoctocogenum roxaparvecum  $2 \times 10^{13}$  vektorů genomu.

Jedna lahvička obsahuje valoctocogenum roxaparvecum  $16 \times 10^{13}$  vektorů genomu v 8 ml roztoku.

#### Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

### Dávkování

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

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

- Výpočet objemu dávky pacienta v ml:

Tělesná hmotnost v kg vynásobená 3 = dávka v ml

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

- Výpočet počtu injekčních lahviček, které je třeba rozmrazit:

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

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

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

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

#### Vysazení koncentrátů faktoru VIII / hemostatik

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

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

#### Zvláštní populace

##### *Porucha jater*

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

##### *Renální poškození*

U pacientů s renálním poškozením nejsou doporučeny žádné úpravy dávkování.

##### *Osoby pokročilejšího věku*

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

### *Pediatrická populace*

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

### Způsob podání

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

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

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

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

#### Pacienti s již dříve existujícími protilátkami proti kapsidě vektoru AAV5

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

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

#### Jaterní reakce a případný vliv jaterních poruch nebo hepatotoxických látek

##### Jaterní poruchy a hepatotoxické látky

Zkušenosti u pacientů s jaterními poruchami nebo u pacientů, kteří dostávají potenciálně hepatotoxické léčivé přípravky, jsou omezené (viz bod 5.1). Bezpečnost a účinnost přípravku ROCTAVIAN za těchto okolností nebyla stanovena. Účinnost valoktokogen roxaparoveku závisí na hepatocelulární expresi hFVIII-SQ. Není známo, do jaké míry může snížený počet transdukovatelných jaterních buněk (například v důsledku cirhózy) nebo postupná ztráta transdukovaných jaterních buněk (například v důsledku aktivní hepatitidy nebo expozice účinkům hepatotoxických agens) ovlivnit terapeutický účinek valoktokogen roxaparoveku.

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

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

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

### Jaterní reakce

Po podání valoktokogen roxaparoveku se u většiny pacientů (80 % pacientů) projeví jaterní reakce indikované zvýšenou hodnotou ALT (viz bod 4.8), z nichž některé časově korelovaly se sníženou expresí transgenu bílkoviny, která je zdrojem faktoru VIII. Mechanismus těchto reakcí dosud nebyl stanoven.

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

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

### Testy faktoru VIII

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

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

## Monitorování jaterních funkcí a faktoru VIII

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

Před podáním přípravku ROCTAVIAN je třeba zajistit vyhodnocení funkce jater ve výchozím stavu (včetně funkčních jaterních testů do 3 měsíců a nedávného vyhodnocení fibrózy buď pomocí zobrazovacích metod, jako je např. ultrazvuková elastometrie, nebo laboratorního vyšetření do 6 měsíců). Za účelem stanovení hodnoty ALT pacienta ve výchozím stavu před podáním zvažte získání alespoň dvou měření hodnot ALT nebo použijte průměr předchozích měření hodnot ALT (např. v rozmezí 4 měsíců). Je doporučeno hodnotit jaterní funkce pacienta multidisciplinárně společně s hepatologem, aby mohlo být monitorování maximálně přizpůsobeno individuálnímu stavu pacienta.

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

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

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

**Tabulka 2: Monitorování jaterních funkcí a aktivity faktoru VIII**

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

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

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

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

#### Variabilita aktivity faktoru VIII

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

po léčbě přípravkem ROCTAVIAN nízké hladiny aktivity faktoru VIII, ale nadále čerpat klinický přínos týkající se snížení požadavku na exogenní faktor VIII a anualizovaných mír krvácení. V rámci studované populace byl trend nižších hodnot aktivity faktoru VIII pozorován u černošských pacientů. Kvůli malé velikosti vzorku, omezenému počtu pracovišť zařazujících černošské pacienty vzhledem k celkové populaci, existenci potenciálních zkreslujících faktorů a četným post-hoc analýzám nebyl tento trend dostatečný k tomu, aby dokázal poskytnout směrodatné závěry o rozdílech v míře odpovědi na základě rasy nebo jiných faktorů ovlivňujících expresi faktoru VIII po infuzi valoktokogen roxaparoveku. Navzdory rozdílům v hodnotách aktivity faktoru VIII bylo využití ABR a anualizovaného faktoru VIII mezi různými rasami podobné.

### Léčba kortikosteroidy

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

### Reakce spojené s infuzí

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

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

### Riziko trombotických příhod

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

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

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

### Antikoncepční opatření v souvislosti s vylučováním transgenní DNA do spermatu

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

### Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

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

### Imunokompromitovaní pacienti

Do předregistračních klinických studií nebyli zařazeni žádní imunokompromitovaní pacienti ani pacienti podstupující léčbu imunosupresivy v rámci 30 dnů před infuzí valoktokogen roxaparveku. Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u těchto pacientů nebyla stanovena. Použití u imunokompromitovaných pacientů je založeno na úsudku předepisujícího lékaře s přihlédnutím k celkovému zdravotnímu stavu pacienta a k možnosti použití kortikosteroidů po léčbě valoktokogen roxaparvekem.

### HIV pozitivní pacienti

Valoktokogen roxaparvekem bylo léčeno pouze pár HIV infekčních pacientů, a to v rámci klinických studií. Z nich měl jeden pacient zvýšení jaterních enzymů, což svědčí o interakci s efavirenzem, který pacient užíval v rámci léčebného režimu HIV. Vzhledem k riziku hepatotoxicity a/nebo účinku na expresi faktoru VIII je třeba před zahájením léčby a po léčbě pečlivě vyhodnotit stávající antiretrovirový léčebný režim pacienta s HIV s valoktokogen roxaparvekem. Je třeba se obrátit na lékaře léčícího infekci HIV, aby zvážil, zda by pro pacienta mohl být dostupný a vhodný méně hepatotoxický antiretrovirový léčebný režim, a je-li to indikováno, má být tento pacient převeden na nový antiretrovirový léčebný režim, kdykoli je to patřičné (viz bod 4.5).

### Pacienti s probíhajícími infekcemi

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

### Pacienti s inhibitory faktoru VIII, monitorování inhibitorů

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

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

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

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

### Použití koncentrátů faktoru VIII nebo hemostatik po léčbě valoktokogen roxaparvekem

Po podání valoktokogen roxaparveku:

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

## Opakování léčby a vliv na jiné léčby na bázi AAV

Dosud není známo, zda a za jakých podmínek lze terapii valoktokogen roxaparvovekem opakovat a do jaké míry by zkříženě reagující protilátky mohly interagovat s kapsidami vektorů AAV používanými jinými genovými léčbami a případně ovlivňovat účinnost těchto léčeb.

## Riziko malignit jako výsledek integrace vektoru

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

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

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

## Období dlouhodobého následného sledování

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

## Obsah sodíku

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Před podáním valoktokogen roxaparvoveku mají být zkontrolovány stávající léčivé přípravky pacienta, aby bylo možné určit, zda nemají být upraveny, aby se zabránilo očekávaným interakcím popsaným v této části.

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

Nebyly provedeny žádné studie interakce v prostředí *in vivo*.

## Isotretinoin

U jednoho pacienta byla zjištěna snížená hodnota aktivity faktoru VIII bez zvýšení hodnoty ALT po nasazení léčby systémovým isotretinoinem po infuzi valoktokogene roxaparvoveku; hodnota aktivity faktoru VIII byla 75 IU/dl v 60. týdnu a přechodně se snížila na < 3 IU/dl v 64. týdnu, a to po zahájení léčby isotretinoinem. Po vysazení isotretinoinu (v 72. týdnu) se aktivita faktoru VIII vylepšila na 46 IU/dl ve 122. týdnu. Isotretinoin dokáže modulovat expresi některých genů. Isotretinoin se nedoporučuje u pacientů, kteří vykazují přínos z léčby přípravkem ROCTAVIAN, jelikož může mít vliv na expresi faktoru VIII. Má být zváženo použití jiné než isotretinoinové léčby.

## Hepatotoxické léčivé přípravky nebo látky

Zkušenosti s použitím tohoto léčivého přípravku u pacientů užívajících hepatotoxické léky nebo hepatotoxické látky jsou omezené. Bezpečnost a účinnost valoktokogene roxaparoveku za těchto okolností nebyla stanovena (viz bod 4.4).

U jednoho HIV pozitivního pacienta léčeného antiretrovirálním léčebným režimem skládajícím se z efavirenzu, lamivudinu a tenofoviru došlo k asymptomatickému zvýšení hodnoty Obecných terminologických kritérií nežádoucích příhod (CTCAE) stupně 3 pro ALT, AST a GMT ( $> 5,0 \times \text{ULN}$ ) a zvýšení hodnoty sérového bilirubinu stupně 1 ( $> \text{ULN}$  a až do  $1,5 \times \text{ULN}$ ) ve 4. týdnu, což naznačuje interakci s efavirenzem (viz bod 4.4). Reakce nebyla reakcí na léčbu kortikosteroidy, nýbrž reakcí na vysazení efavirenzu a byla vyřešena poté, co byl antiretrovirový léčebný režim změněn na režim bez efavirenzu. Pacient byl později převeden zpět na profylaktické používání koncentrátů faktoru VIII / hemostatik.

Před podáváním valoktokogen roxaparoveku u pacientů dostávajících potenciálně hepatotoxické léčivé přípravky nebo užívajících jiná hepatotoxická agens (včetně alkoholu, potenciálně hepatotoxických bylinných přípravků a nutričních doplňků) a při rozhodování o přijatelnosti těchto agens po léčbě valoktokogen roxaparoveku mají lékaři zohlednit skutečnost, že mohou snižovat účinnost valoktokogen roxaparoveku a zvyšovat riziko závažnějších jaterních reakcí, zejména během prvního roku po podání valoktokogen roxaparoveku (viz bod 4.4).

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

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

## Vakcinace

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

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

### Antikoncepce po podání mužům

V rámci klinických studií byla po podání přípravku ROCTAVIAN po přechodnou dobu v semeni zjištělná transgenní DNA (viz body 4.4 a 5.2).

Po dobu 6 měsíců po podání přípravku ROCTAVIAN

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

## Těhotenství

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

## Kojení

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

## Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastější nežádoucí účinky přípravku ROCTAVIAN patřily zvýšené hodnoty ALT (80 %), AST (67 %) a LDH (54 %), nevolnost (37 %) a bolest hlavy (35 %).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

**Tabulka 4: Tabulkový seznam nežádoucích účinků valoktokogen roxaparoveku**

<b>Třída orgánového systému dle klasifikace MedDRA</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence</b>
Infekce a infestace	Flu-like příznaky	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Hodnoty aktivity faktoru VIII nad ULN <sup>a</sup>	Velmi časté
Poruchy imunitního systému	Reakce přecitlivělosti <sup>b</sup>	Časté

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

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

<sup>b</sup> Považováno za nežádoucí účinek pouze během prvních 48 hodin po infuzi.

<sup>c</sup> Odráží laboratorní abnormality nad ULN.

<sup>d</sup> Vyrážka zahrnuje makulopapulózní vyrážku a kopřivku.

<sup>e</sup> Únava zahrnuje letargii a malátnost.

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Reakce spojené s infuzí

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

### Abnormality výsledků laboratorních testů jater

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

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

	Počet pacientů (%) N = 141
<b>Zvýšení ALT &gt; ULN</b>	113 (80 %)
CTCAE stupně 2 <sup>a</sup>	28 (20 %)
CTCAE stupně 3 <sup>b</sup>	12 (9 %)
<b>Zvýšení AST &gt; ULN<sup>c</sup></b>	95 (67 %)
CTCAE stupně 2 <sup>a</sup>	15 (11 %)
CTCAE stupně 3 <sup>b</sup>	9 (6 %)
<b>Zvýšení GMT &gt; ULN<sup>c</sup></b>	19 (13 %)
CTCAE stupně 2 <sup>a</sup>	1 (1 %)
CTCAE stupně 3 <sup>b</sup>	1 (1 %)
<b>Zvýšení bilirubinu &gt; ULN<sup>c,d</sup></b>	17 (12 %)
CTCAE stupně 2 <sup>e</sup>	5 (4 %)
<b>Zvýšení LDH &gt; ULN</b>	76 (54 %)

<sup>a</sup> CTCAE stupně 2: > 3,0 a až do 5,0 × ULN

<sup>b</sup> CTCAE stupně 3: > 5,0 × ULN

<sup>c</sup> Hodnoty po výchozím stavu jsou založeny na nejvyšším stupni CTCAE

<sup>d</sup> Žádný pacient neměl zvýšení CTCAE stupně 3

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

### Zvýšení ALT

Většina zvýšení ALT nad ULN (50 %) se vyskytla během prvních 26 týdnů; 34 % zvýšení ALT se vyskytlo během 27. až 52. týdne a 16 % zvýšení ALT se vyskytlo po 52. týdnu po podání. Medián doby trvání zvýšení ALT nad ULN byl 2 týdny. Devadesát jedna ze 141 pacientů (65 %) mělo dvě nebo více epizod zvýšení ALT nad ULN.

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

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

### Použití imunosupresiv k prevenci nebo zmírnění zvýšení ALT

V rámci studie 270-301 dostávalo 106 ze 134 pacientů (79 %) léčbu kortikosteroidy (prednisolon nebo prednisolon) v odpovědi na zvýšení ALT, počínaje mediánem 8 týdnů po podání přípravku ROCTAVIAN. Většina těchto pacientů (93 %; 99 ze 106) zahájila léčbu kortikosteroidy během prvních 26 týdnů, 6 pacientů (4 %) zahájilo léčbu kortikosteroidy mezi 26. a 52. týdnem a 1 pacient zahájil léčbu kortikosteroidy po 52 týdnech. Rozsah načasování zahájení podávání kortikosteroidů se odvíjel od variability v čase prvního zvýšení ALT mezi pacienty a rozdíly v definovaných kritériích prahové hodnoty ALT pro zahájení podávání kortikosteroidů, které se v průběhu studie měnily. Medián (rozsah) celkové doby trvání užívání kortikosteroidů (včetně opakované léčby) byl 33 (3, 86) týdnů. U pacientů, kteří nedosáhli hodnoty aktivity faktoru VIII > 5 IU/dl (nízká

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

V rámci studie 270-301 pacienti dostávali alternativní imunosupresiva (AIS) jiná než prednison nebo prednisolon kvůli neschopnosti tolerovat kortikosteroidy nebo neúčinnosti kortikosteroidů. Sedmnáct (13 %) pacientů mělo před podáním AIS hodnoty ALT nad ULN. Tyto léky zahrnovaly jeden nebo více z následujících: takrolimus, mykofenolát a budesonid. i.v. metylprednisolon byl podáván 2 pacientům pro zvýšení hodnoty ALT stupně 3.

#### Hodnoty aktivity faktoru VIII vyšší než ULN

Jeden nebo více případů hodnot aktivity faktoru VIII vyšších než ULN bylo pozorováno ve studiích 270-301 a 270-201 (viz tabulka 6 a bod 4.4). Dva pacienti měli přechodné hladiny aktivity faktoru VIII nad limitem kvantifikace testu (> 463 IU/dl pro CS a > 500 IU/dl pro OS). Jeden pacient dostával enoxaparin k profylaxi žilního tromboembolismu na základě individuálních rizikových faktorů tohoto pacienta. U čtyř z 38 (11 %) pacientů ve studii 270-301 a u žádného z pacientů ve studii 270-201 hodnota aktivity faktoru VIII zůstala v době uzavření sběru dat vyšší než ULN.

**Tabulka 6: Hodnoty aktivity faktoru VIII vyšší než ULN<sup>a</sup>**

	Studie 270-301 Populace ITT (N = 134)		Studie 270-201 Kohorta 6 × 10 <sup>13</sup> vg/kg (N = 7)	
	OS	CS	OS	CS
<b>Podíl pacientů</b> n (%)	38 (28 %)	16 (12 %)	4 (57 %)	2 (29 %)
<b>Doba do prvního měření faktoru VIII &gt; ULN (týdny)</b>				
Průměrná hodnota (SD)	15,2 (7,8)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Medián (rozsah)	13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
<b>Doba trvání měření faktoru VIII &gt; ULN (týdny)</b>				
Průměrná hodnota (SD)	27,4 (29,6)	20,2 (20,6)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Medián (rozsah)	11,8 (0,7; 97,7)	13,5 (0,7; 62,9)	31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (2,0; 2,7)

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

#### Imunogenita

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

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

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

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



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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

### **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

studii 270-301. Pacienti a imunokompromitovaným stavem (včetně pacientů užívajících imunosupresiva), byli vyřazeni. Viz bod 4.4.

Ve studii 270-301 bylo 134 pacientů (populace intent-to-treat; ITT), ve věku 18 až 70 let (medián: 30 let; 1 pacient (0,7 %) byl  $\geq 65$  let, dostávali  $6 \times 10^{13}$  vg/kg přípravku ROCTAVIAN s obdobím následného sledování od 66 do 197 týdnů (průměrná doba: 122 týdnů). Populace byla 72 % bělochů (96 pacientů), 14 % Asiatů (19 pacientů), 11 % černochů (15 pacientů) a 3 % jiných nebo nespecifikovaných osob. Sto třicet dva (132) pacientů bylo HIV negativních (modifikovaná populace intent-to-treat; mITT). Sto dvanáct (112) pacientů se dříve účastnilo neintervenci studie (NIS) s alespoň 6 měsíci prospektivně shromážděných výchozích dat před zařazením do studie 270-301. Sto šest ze 134 pacientů zahájilo léčbu kortikosteroidy pouze v odpovědi na zvýšení hodnoty ALT (obecně začínající dávkou 60 mg/den a poté postupným snižováním); viz bod 4.8.

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

#### Aktivita faktoru VIII

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

**Tabulka 7: Hodnoty aktivity faktoru VIII (IU/dl) v průběhu času u pacientů s těžkou hemofilií A<sup>a</sup> (populace ITT; N = 134)**

Časový bod	Pacienti (n)	Hodnota aktivity faktoru VIII (IU/dl) <sup>b</sup>	
		CS	OS
<b>6. měsíc</b> Průměrná hodnota (SD) Medián (rozsah)	134	52,6 (54,8) 38,1 (0; 367,3)	80,8 (79,5) 60,5 (1,8; 483,9)
<b>12. měsíc</b> Průměrná hodnota (SD) Medián (rozsah)	134	42,4 (45,3) 23,9 (0; 231,2)	63,4 (64,5) 40,2 (0; 311,1)
<b>18. měsíc</b> Průměrná hodnota (SD) Medián (rozsah)	134	26,1 (30,8) 13,2 (0; 167,9)	38,6 (44,1) 21,4 (0; 232,2)
<b>24. měsíc</b> Průměrná hodnota (SD) Medián (rozsah)	134	22,7 (32,8) 11,7 (0; 187,1)	35,6 (47,0) 21,4 (0; 271,3)
<b>36. měsíc</b> Průměrná hodnota (SD) Medián (rozsah)	19	15,2 (20,4) 8,4 (0; 62,2)	24,6 (29,6) 15,0 (0; 93,4)

<sup>a</sup> Pacienti se zbytkovým faktorem VIII  $\leq 1$  IU/dl, jak je prokázáno v anamnéze.

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

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

**Tabulka 8: Pacienti dosahující prahových hodnot aktivity faktoru VIII ve studii 270–301 podle roku (populace ITT; N = 134)**

Prahová hodnota aktivity faktoru VIII dosažená testem <sup>a</sup>	1. rok N = 134 n (%)	2. rok N = 134 n (%)	3. rok N = 19 n (%)
<b>CS</b>			
> 150 IU/dl	7 (5 %)	2 (1 %)	0 (0 %)
40 až $\leq$ 150 IU/dl	42 (31 %)	18 (13 %)	3 (16 %)
15 až < 40 IU/dl	46 (34 %)	35 (26 %)	1 (5 %)
5 až < 15 IU/dl	23 (17 %)	46 (34 %)	8 (42 %)
3 až < 5 IU/dl	3 (2 %)	13 (10 %)	2 (11 %)
< 3 IU/dl <sup>b</sup>	13 (10 %)	20 (15 %)	5 (26 %)
<b>OS</b>			
> 150 IU/dl	13 (10 %)	5 (4 %)	0 (0 %)
40 až $\leq$ 150 IU/dl	55 (41 %)	30 (22 %)	4 (21 %)
15 až < 40 IU/dl	43 (32 %)	47 (35 %)	6 (32 %)
5 až < 15 IU/dl	13 (10 %)	32 (24 %)	4 (21 %)
1 až < 5 IU/dl	8 (6 %)	12 (9 %)	2 (11 %)
< 1 IU/dl <sup>b</sup>	2 (1 %)	8 (6 %)	3 (16 %)

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

<sup>b</sup> 3 IU/dl je spodní limit kvantifikace použitého CS a 1 IU/dl je spodní limit kvantifikace použitého OS.

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

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

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

		Studie 270-301 Pacienti z neintervenční studie (NIS) N = 112	
		Výchozí hodnota	Po období profylaxe faktorem VIII
<b>Doba sběru dat (týdny)</b>	Průměrná hodnota (SD)	36,5 (9,4)	108,8 (10,4)
	Medián (rozsah)	32,9 (26; 68)	105,6 (91; 143)
<b>ABR (krvácení/rok) pro krvácení léčená substitucí exogenního faktoru VIII</b>			
<b>Celkem<sup>a</sup></b>	Průměrná hodnota (SD)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Medián (rozsah)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 17,3)
	Změna oproti výchozímu stavu		
	Průměrná hodnota (SD)	-4,1 (6,6)	
	95% CI	-5,3; -2,9	
	Pacienti s počtem 0 krvácení	32 %	74 %
<b>Krvácení do kloubů</b>	Průměrná hodnota (SD)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Medián (rozsah)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 12,3)

		<b>Studie 270-301</b>	
		<b>Pacienti z neintervenční studie (NIS)</b> N = 112	
		<b>Výchozí hodnota</b>	<b>Po období profylaxe faktorem VIII</b>
	Pacienti s počtem 0 krvácení	44 %	83 %
<b>Krvácení do cílového kloubu<sup>b</sup></b>	Průměrná hodnota (SD)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)
	Medián (rozsah)	0 (0; 9,2)	0 (0; 3,2)
	Pacienti s počtem 0 krvácení	88 %	96 %
<b>Spontánní krvácení</b>	Průměrná hodnota (SD)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Medián (rozsah)	0 (0; 21,3)	0 (0; 12,8)
	Pacienti s počtem 0 krvácení	55 %	83 %
<b>Anualizované používání faktoru VIII</b>			
<b>Rychlost infuze (infuze/rok)</b>	Průměrná hodnota (SD)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Medián (rozsah)	128,6 (39,5; 363,8)	0 (0; 59,8)
	Změna oproti výchozímu stavu		
	Průměrná hodnota (SD)	-133,3 (52,0)	
	95% CI	-143,0; -123,5	
<b>Míra využití (IU/kg/rok)</b>	Průměrná hodnota (SD)	3 961 (1 751)	70 (209)
	Medián (rozsah)	3 754 (1 296; 11 251)	0 (0; 1 480)
	Změna oproti výchozímu stavu		
	Průměrná hodnota (SD)	-3 891 (1 761)	
	95% CI	-4 221; -3 562	
<b>Pacienti s počtem nula infuzí faktoru VIII</b>		0 %	61 %

<sup>a</sup> Krvácení v důsledku operace/postupů nejsou zahrnuta.

<sup>b</sup> Cílové klouby ve výchozím stavu, dle posouzení zkoušejícím lékařem, byly zjištěny během screeningové návštěvy.

V rámci studie 270-301 měli pacienti (populace ITT) ABR pro krvácení léčená substitucí exogenního faktoru VIII [medián (rozsah): 0 (0; 27,3) krvácení na rok] a anualizované používání faktoru VIII [medián (rozsah): 0 (0; 50,7) krvácení na rok] podobné pacientům, kteří byli dříve zařazeni do NIS, jak je popsáno v tabulce 9 pro období po profylaxi faktorem VIII po léčbě přípravkem ROCTAVIAN. Medián (rozsah) doby do vysazení profylaktického užívání koncentrátů faktoru VIII byl 4 (0,1; 16,7) týdny, přičemž 131 ze 134 pacientů je vysadilo před uplynutím 8 týdnů.

Sto dvacet osm ze 134 pacientů (96 %) zůstalo bez profylaxe po podání přípravku ROCTAVIAN; šest pacientů se navrátilo ke kontinuálnímu profylaktickému používání faktoru VIII / jiných hemostatik (rozsah: 58, 165 týdnů).

#### Dlouhodobý účinek

Data týkající se stálosti léčby jsou v této fázi stále omezena. Ve studii 270-301 jsou k dispozici alespoň 2letá data týkající se stálosti léčby. Dále je k dispozici 5 let dat následného sledování od 7 pacientů, kteří dostali doporučenou dávku  $6 \times 10^{13}$  vg/kg ve studii 270-201, kdy pacienti nadále vykazovali klinicky významnou odpověď na léčbu.

#### Pediatrická populace

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

## Podmíněné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Klinická farmakokinetika a vylučování vektoru (shedding)

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

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

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

V obou studiích u všech pacientů docházelo k vylučování močí, u 140 (99 %) pacientů k vylučování slinami a u 119 (84 %) pacientů k vylučování stolicí, a to do doby uzavření sběru dat. Maximální doba clearance byla 8 týdnů v případě moči, 26 týdnů v případě slin a 88 týdnů v případě stolice.

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

### Farmakokinetika ve zvláštních populacích

Ve zvláštních populacích nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie s využitím valoktokogen roxaparvoveku.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

### Všeobecná toxicita

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

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

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

### Genotoxicita

Integrace vektoru byla zjištěna po vyhodnocení vzorků jater u 12 subhumánních primátů, odebraných do 26. týdne po podání dávek až  $6 \times 10^{13}$  vg/kg valoktokogen roxaparvoveku (což je odpovídající hladina dávky u lidí) (viz bod 4.4 Riziko malignit jako výsledek integrace vektoru).

### Karcinogenita

Nebyla provedena žádná studie karcinogenity s valoktokogen roxaparvovekem.

### Reprodukční a vývojová toxicita

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E339)  
Mannitol (E421)  
Poloxamer 188  
Chlorid sodný  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339)

Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

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

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

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

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

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

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml injekční lahvička (umělá pryskyřice z polymeru na bázi cyklických nenasycených uhlovodíků) se zátkou (z chlorbutylové pryže s fluorpolymerovým potahem), krimpovacím těsněním (z hliníku) a odtrhávacím uzávěrem (z polypropylenu) obsahující 8 ml infuzního roztoku.

Každá krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Jedna injekční lahvička je určena pouze k jednomu použití.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky upravené organismy (GMO).

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

Přípravek ROCTAVIAN nesmí být vystaven účinkům ultrafialového záření dezinfekční lampy.

Přípravek ROCTAVIAN musí být připraven aseptickým postupem.

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

**Tabulka 10: Kompatibilní materiály součástí infuzního systému**

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

<sup>a</sup> Délka prodlužovacích hadiček nemá překročit přibližně 100 cm.

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

Musí být připraveny následující stříkačky:

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

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

#### Rozmrazení a kontrola

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

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

#### Časové okno pro další přípravu a podání

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



### Extrakce do stříkaček

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

### Přidání in-line filtru a naplnění infuzního systému

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

### Podání

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

### Opatření, která je nutno učinit v případě náhodné expozice

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

### Opatření, která je nutno učinit pro likvidaci léčivého přípravku

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/22/1668/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. srpen 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

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

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

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

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

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

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

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

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

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

• **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku ROCTAVIAN na trh v každém členském státě je držitel rozhodnutí o registraci (MAH) povinen dohodnout se na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu, s kompetentním orgánem na vnitrostátní úrovni.

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

- Edukační materiál pro lékaře
- Edukační materiál pro pacienta

**Vzdělávací materiál pro lékaře** má obsahovat následující:

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

**Příručka pro zdravotnické pracovníky:**

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

**Soubor informací pro pacienta** má obsahovat:

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

**Příručka pro pacienta:**

- Je důležité plně porozumět přínosům a rizikům léčby přípravkem ROCTAVIAN. Pacient má být poučen o dlouhodobých účincích (jak známých, tak dosud nepozorovaných), které souvisí s bezpečností a účinností léčby.
- Před učiněním rozhodnutí o zahájení léčby lékař prodiskutuje s pacientem následující:

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

#### **Karta pacienta:**

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

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

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

## E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

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

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

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ROCTAVIAN  $2 \times 10^{13}$  vektorů genomu/ml infuzní roztok  
valoctocogenum roxaparvecum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: E339, E421, poloxamer 188, chlorid sodný a voda pro injekci. Více podrobností viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze na jednorázové použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

Uchovávejte ve vertikální poloze.  
Po rozmrazení přípravku znovu nezmrazujte.

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

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1668/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

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

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

8 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **ROCTAVIAN 2 × 10<sup>13</sup> vektorů genomu/ml infuzní roztok** valoctocogenum roxaparvovecum

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

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

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

#### **1. Co je přípravek ROCTAVIAN a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek ROCTAVIAN**

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

##### **K čemu se přípravek ROCTAVIAN používá**

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

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

##### **Jak přípravek ROCTAVIAN funguje**

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

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

##### **Přípravek ROCTAVIAN Vám nebude podán**

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

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

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

## Upozornění a opatření

### Význam funkce jater

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

### Možná budete muset užívat další přípravek

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

### Nežádoucí účinky během infuze přípravku ROCTAVIAN nebo krátce po ní

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

### Možnost vzniku nechtěných krevních sraženin po zvýšení hodnot faktoru VIII

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

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

### Zákaz darování krve a darování pro transplantace

- Nedarujte krev, orgány, tkáň ani buňky jako transplantát.

### Imunokompromitovaní pacienti nebo pacienti dostávající imunosupresivní léčbu

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

### Opakované podání genové léčby v budoucnu

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

### Použití jiné léčby hemofilie

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

### Monitorovací testy

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

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

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

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

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

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

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

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

### Riziko malignit potenciálně související s přípravkem ROCTAVIAN

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



ROCTAVIAN Vám bude doporučeno, abyste se zapsali do registru a pomohli hodnotit dlouhodobou bezpečnost léčby (až 15 let), její další úspěšné fungování a veškeré nežádoucí účinky, které by mohly být spojeny s léčbou. V případě maligního nádoru Vám lékař odebere vzorek k dalšímu hodnocení.

### **Děti a dospívající**

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

### **Další léčivé přípravky a přípravek ROCTAVIAN**

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

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

### **Přípravek ROCTAVIAN s alkoholem**

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

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

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

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

### **Používání antikoncepce a vyhýbání těhotenství s partnerkou po určité období**

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

### **Přípravek ROCTAVIAN obsahuje sodík**

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

### 3. Jak bude přípravek ROCTAVIAN podán

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

Lékař pro Vás vypočte správnou dávku na základě Vaší tělesné hmotnosti.

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

Infuze Vám bude podána ve zdravotnickém zařízení. Během infuze a po ní budete pozorováni, zda se u vás neprojeví možné nežádoucí účinky.

Jakmile bude rozhodnuto, že další pozorování již není potřeba, budete propuštěni domů (obvykle později téhož dne).

#### Další přípravek, který možná budete muset užívat

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

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

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

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

### 4. Možné nežádoucí účinky

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)**

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

#### **Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)**

- Závrať (pocit na omdlení)
- Ztížené dýchání

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak se přípravek ROCTAVIAN uchovává**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

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

Musí být uchováván a přepravován zmrazený při teplotě  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  nebo nižší. Po rozmrazení musí být uchováván při teplotě  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  a spotřebován do 10 hodin (včetně doby uchování v injekční lahvičce a stříkačce a doby pro infuzi) nebo zlikvidován. V případě nutnosti lze neporušené injekční lahvičky

(s dosud nepropíchnutou zátkou), které byly rozmrazeny, uchovávat chlazené (při teplotě 2 až 8 °C) po dobu až 3 dnů ve vertikální poloze a chráněné před světlem (například v originální krabičce).

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

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek ROCTAVIAN obsahuje

- Léčivou látkou je valoctocogenum roxaparvecum.
  - Dalšími složkami jsou: hydrogenfosforečnan disodný dodekahydrát (E339), mannitol (E421), poloxamer 188, chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan sodný dihydrát (E339) a voda pro injekci.
- Informace o celkovém obsahu sodíku jsou uvedeny v závěru  **bodu 2 Přípravek ROCTAVIAN obsahuje sodík.**

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (GMOs).

### Jak přípravek ROCTAVIAN vypadá a co obsahuje toto balení

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

Velikost balení: 1 injekční lahvička o objemu 8 ml

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

### Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

### Další zdroje informací

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

---

### Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

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

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

Každá injekční lahvička je určena pouze k jednomu použití.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (GMO).

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

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

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

### Kompatibilní materiály součástí infuzního systému

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

<sup>a</sup> Délka prodlužovacích hadiček nemá překročit přibližně 100 cm.

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

Musí být připraveny následující stříkačky:

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

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

### Rozmrazení a kontrola

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

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

#### Časové okno pro další přípravu a podání

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

#### Extrakce do stříkaček

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

#### Přidání in-line filtru a naplnění infuzního systému

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

#### Podání

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

#### Opatření, která je nutno učinit v případě náhodné expozice

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

#### Opatření, která je nutno učinit pro likvidaci léčivého přípravku

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