

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ROCTAVIAN 2 × 10<sup>13</sup> φορείς γονιδιώματος/ml διάλυμα για έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### 2.1 Γενική περιγραφή

Το valoctocogene roxaparvonec είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που εκφράζει τη μορφή SQ του ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (hFVIII-SQ) με απαλοιφή της B περιοχής. Είναι ένας ανασυνδυασμένος αδενοσχετιζόμενος ικός φορέας που βασίζεται στον ορότυπο AAV5 χωρίς δυνατότητα αντιγραφής και περιέχει το cDNA του γονιδίου της μορφής SQ του ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII με απαλοιφή της B περιοχής υπό τον έλεγχο ενός ηπατικού υποκινητή.

Το valoctocogene roxaparvonec παράγεται σε ένα σύστημα έκφρασης βακιλλοϊού που προέρχεται από κύτταρα *Spodoptera frugiperda* (κυτταρική σειρά Sf9) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

### 2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε mL διαλύματος valoctocogene roxaparvonec για έγχυση περιέχει 2 x 10<sup>13</sup> φορείς γονιδιώματος.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 16 x 10<sup>13</sup> φορείς γονιδιώματος valoctocogene roxaparvonec σε διάλυμα 8 ml.

#### Έκδοχο με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 29 mg νατρίου ανά φιαλίδιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Ένα διαυγές, άχρωμο έως ωχροκίτρινο υγρό με pH 6,9 - 7,8 και οσμωμοριακότητα 364 - 445 mOsm/l.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ROCTAVIAN ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής αιμοφιλίας A (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα VIII) σε ενήλικους ασθενείς χωρίς ιστορικό αναστολέων του παράγοντα VIII και χωρίς ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι του ορότυπου 5 του αδενοσχετιζόμενου ιού (AAV5).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού που έχει εμπειρία στη θεραπεία της αιμοφιλίας ή/και των αιμορραγικών διαταραχών. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου το προσωπικό και ο εξοπλισμός διατίθενται άμεσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Το ROCTAVIAN πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που έχουν καταδείξει απουσία αντισωμάτων έναντι του AAV5 με επικυρωμένη μέθοδο προσδιορισμού.

### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του ROCTAVIAN είναι  $6 \times 10^{13}$  φορείς γονιδιώματος ανά χιλιόγραμμο (vg/kg) σωματικού βάρους, χορηγούμενη ως μία μόνο ενδοφλέβια έγχυση.

### Υπολογισμός της δόσης του ασθενούς σε χιλιοστόλιτρα (ml) και του απαιτούμενου αριθμού φιαλιδίων

- Υπολογισμός του όγκου της δόσης του ασθενούς σε ml:

Σωματικό βάρος σε kg πολλαπλασιασμένο επί 3 = δόση σε ml

Ο συντελεστής πολλαπλασιασμού 3 αναπαριστά τη δόση ανά χιλιόγραμμο ( $6 \times 10^{13}$  vg/kg) δια της ποσότητας των φορέων γονιδιώματος ανά ml του διαλύματος ROCTAVIAN ( $2 \times 10^{13}$  vg/ml).

- Υπολογισμός του αριθμού φιαλιδίων προς απόψυξη:

Ο όγκος της δόσης του ασθενούς (ml) δια του 8 = αριθμός φιαλιδίων προς απόψυξη (στρογγυλοποιείται στον αμέσως μεγαλύτερο ακέραιο αριθμό φιαλιδίων).

Ο συντελεστής διαίρεσης 8 αναπαριστά τον ελάχιστο όγκο του ROCTAVIAN που μπορεί να εξαχθεί από ένα φιαλίδιο (8 ml).

### **Πίνακας 1: Παράδειγμα όγκου δόσης και αριθμού φιαλιδίων προς απόψυξη**

<b>Βάρος ασθενούς</b>	<b>Όγκος δόσης ασθενούς (ml) (σωματικό βάρος επί 3)</b>	<b>Αριθμός φιαλιδίων προς απόψυξη (όγκος δόσης δια 8 και κατόπιν στρογγυλοποίηση)</b>
70 kg	210 ml	27 φιαλίδια (στρογγυλοποιήθηκε από 26,25)

### Διακοπή πυκνών σκευασμάτων παράγοντα VIII/αιμοστατικών παραγόντων

Κατά τη διακοπή των πυκνών σκευασμάτων παράγοντα VIII/αιμοστατικών παραγόντων, οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τα ακόλουθα:

- Ότι τα επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII του ασθενούς επαρκούν για την αποτροπή αυθόρμητων αιμορραγικών επεισοδίων.
- Τη διάρκεια επίδρασης των πυκνών σκευασμάτων παράγοντα VIII/αιμοστατικών παραγόντων.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του valoctocogene roxaparvovet σε ασθενείς με ηπατικές διαταραχές δεν έχουν τεκμηριωθεί. Το valoctocogene roxaparvovet αντενδείκνυται σε ασθενείς με οξείες ή μη ελεγχόμενες χρόνιες ηπατικές λοιμώξεις ή σε ασθενείς με γνωστή σημαντική ηπατική ίνωση ή γνωστή κίρρωση (βλ. παράγραφο 4.3). Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με άλλες ηπατικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστώνται προσαρμογές δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν συνιστώνται προσαρμογές δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς. Για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω διατίθενται περιορισμένα δεδομένα.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ROCTAVIAN σε παιδιά και έφηβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το ROCTAVIAN πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση. Η έγχυση δεν πρέπει να γίνεται ως ταχεία εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση (push ή bolus).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου το προσωπικό και ο εξοπλισμός διατίθενται άμεσα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η χορήγηση του ROCTAVIAN μπορεί να ξεκινήσει με ρυθμό έγχυσης 1 ml/min, ο οποίος μπορεί να αυξάνεται κάθε 30 λεπτά κατά 1 ml/min έως και έναν μέγιστο ρυθμό 4 ml/min. Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί εάν ο ασθενής εκδηλώσει αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία, τη χορήγηση και την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές λοιμώξεις, είτε οξείες είτε μη ελεγχόμενες, χρόνιες, ή ασθενείς με γνωστή σημαντική ηπατική ίνωση ή κίρρωση (βλ. παράγραφο 4.4).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

### Ασθενείς με προϋπάρχοντα αντισώματα έναντι του καψιδίου του φορέα AAV5

Η εμπειρία με ασθενείς με προϋπάρχοντα αντισώματα έναντι του καψιδίου του φορέα AAV5 είναι περιορισμένη. Οι Μελέτες 270-201 και 270-301 απέκλεισαν ασθενείς με ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι του AAV5 κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο (βλ. παράγραφο 5.1).

Ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του AAV5 μπορεί να λάβει χώρα μετά από φυσική έκθεση. Καθώς δεν είναι ακόμη γνωστό εάν ή υπό ποιες συνθήκες το valoctogene roxaparivone μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα παρουσία αντισωμάτων έναντι του AAV5, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι του AAV5. Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να καταδεικνύεται η απουσία αντισωμάτων έναντι του AAV5 με κατάλληλα επικυρωμένη μέθοδο προσδιορισμού (βλ. παραγράφους 4.1 και 4.2).

## Ηπατικές αντιδράσεις και ενδεχόμενη επίδραση ηπατικών διαταραχών ή ηπατοτοξικών ουσιών

### Ηπατικές διαταραχές και ηπατοτοξικές ουσίες

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με ηπατικές διαταραχές ή ασθενείς που λαμβάνουν δυναμικά ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ROCTAVIAN σε αυτές τις περιπτώσεις δεν έχει τεκμηριωθεί. Η αποτελεσματικότητα του valoctocogene roxaparvonec εξαρτάται από την ηπατοκυτταρική έκφραση του hFVIII-SQ. Δεν είναι γνωστό σε ποιο βαθμό ένας μειωμένος αριθμός μεταγωγίμων ηπατικών κυττάρων (π.χ. λόγω κίρρωσης) ή η απώλεια μεταγωγούμενων ηπατικών κυττάρων με την πάροδο του χρόνου (π.χ. λόγω ενεργού ηπατίτιδας ή έκθεσης σε ηπατοτοξικούς παράγοντες) μπορεί να επηρεάσει τη θεραπευτική δράση του valoctocogene roxaparvonec.

Το valoctocogene roxaparvonec αντενδείκνυται σε ασθενείς με οξείες ή μη ελεγχόμενες χρόνιες ηπατικές λοιμώξεις ή σε ασθενείς με γνωστή σημαντική ηπατική ίνωση ή κίρρωση (βλ. παράγραφο 4.3). Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται σε ασθενείς με άλλες ηπατικές διαταραχές, παθολογικές ηπατικές εργαστηριακές τιμές (ALT, AST, GGT ή ολική χολερυθρίνη πάνω από 1,25 φορές την τιμή ULN βάσει των 2 τελευταίων μετρήσεων ή INR 1,4 ή παραπάνω) ή σε ασθενείς με ιστορικό ηπατικής κακοήθειας (βλ. Παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας και παράγοντα VIII). Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε προκαταρκτικό έλεγχο για ηπατική κακοήθεια πριν από τη συνταγογράφηση του valoctocogene roxaparvonec.

Πριν από τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με οποιαδήποτε ηπατική διαταραχή ή τη λήψη δυναμικά ηπατοτοξικής φαρμακευτικής αγωγής, οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο μείωσης της θεραπευτικής δράσης και εμφάνισης πιο σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων, καθώς και την ενδεχόμενη ανάγκη για αλλαγή των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, αφήνοντας χρόνο για περίοδο έκπλυσης ανάλογα με τις ανάγκες (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Η επίδραση της κατανάλωσης οιοπνευματώδων στο μέγεθος και τη διάρκεια της θεραπευτικής δράσης δεν είναι γνωστή. Σε κλινικές μελέτες, κάποιες αυξήσεις της ALT έχουν αποδοθεί σε κατανάλωση οιοπνευματώδων. Συνιστάται η αποχή των ασθενών από τα οιοπνευματώδη για τουλάχιστον ένα έτος μετά τη χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος και στη συνέχεια η μείωση της κατανάλωσης οιοπνευματώδων.

### Ηπατικές αντιδράσεις

Μετά τη χορήγηση του valoctocogene roxaparvonec, η πλειοψηφία των ασθενών (80%) εκδήλωσαν ηπατικές αντιδράσεις που υποδηλώνονταν από αύξηση της ALT (βλ. παράγραφο 4.8). Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις συσχετίστηκαν χρονικά με μειωμένη έκφραση της διαγονιδιακής πρωτεΐνης του παράγοντα VIII. Ο μηχανισμός αυτών των αντιδράσεων δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

Τα επίπεδα δραστηριότητας της ALT και του παράγοντα VIII θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χορήγηση του valoctocogene roxaparvonec (βλ. Παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας και παράγοντα VIII) και θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να εκκινείται ως απόκριση στις αυξήσεις ALT ανάλογα με τις ανάγκες, για τον έλεγχο των ηπατικών αντιδράσεων και την πρόληψη ή τον μετριασμό μιας ενδεχόμενης μείωσης της διαγονιδιακής έκφρασης.

Κατά τον καθορισμό της ένδειξης και του χρόνου χορήγησης του valoctocogene roxaparvonec για κάθε ξεχωριστό ασθενή, οι ιατροί θα πρέπει να διασφαλίζουν τη διαθεσιμότητα του ασθενούς για στενή παρακολούθηση των ηπατικών εργαστηριακών παραμέτρων και της δραστηριότητας του παράγοντα VIII μετά τη χορήγηση και να επαληθεύουν ότι οι κίνδυνοι που συσχετίζονται με το σχήμα χορήγησης κορτικοστεροειδών είναι αποδεκτοί για τον συγκεκριμένο ασθενή. Η εμπειρία με σχήματα που περιλαμβάνουν άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 4.8).

## Μέθοδοι προσδιορισμού του παράγοντα VIII

Η δραστηριότητα του παράγοντα VIII που παράγεται από το ROCTAVIAN στο ανθρώπινο πλάσμα είναι υψηλότερη, εάν μετρηθεί με μεθόδους προσδιορισμού πήγματος ενός σταδίου (OSA) συγκριτικά με τις μεθόδους προσδιορισμού με χρωμογόνο υπόστρωμα (CSA). Σε κλινικές μελέτες, υπήρχε υψηλή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της δραστηριότητας του παράγοντα VIII στις μεθόδους προσδιορισμού OSA και CSA σε ολόκληρο το φάσμα των αποτελεσμάτων καθεμίας από τις μεθόδους. Για την κλινική παρακολούθηση ρουτίνας των επιπέδων δραστηριότητας του παράγοντα VIII, μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε από τις δύο μεθόδους προσδιορισμού. Ο συντελεστής μετατροπής μεταξύ των μεθόδων προσδιορισμού μπορεί να καθοριστεί κατά προσέγγιση με βάση τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης ως εξής:  $OSA = 1,5 \times CSA$ . Για παράδειγμα, ένα επίπεδο δραστηριότητας παράγοντα VIII 50 IU/dl μέσω CSA υπολογίζεται σε επίπεδο 75 IU/dl μέσω OSA. Οι ακόλουθες κεντρικές εργαστηριακές εξετάσεις χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες: ελλαγικό οξύ για OSA (παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν για διοξειδίο του πυριτίου και καολίνη) και βόειος παράγοντας IX για CSA (παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν για ανθρώπινο παράγοντα IX).

Κατά την αλλαγή από αιμοστατικά προϊόντα (π.χ. εμισιζουμάμπη) πριν από τη θεραπεία με valoctocogene roxaparvonec, οι ιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στις σχετικές πληροφορίες προϊόντος ώστε να αποφεύγουν το ενδεχόμενο παρεμβολών στη μέθοδο προσδιορισμού δραστηριότητας παράγοντα VIII κατά τη διάρκεια της περιόδου μετάβασης.

## Παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας και παράγοντα VIII

Κατά το πρώτο έτος μετά τη χορήγηση του ROCTAVIAN, ο σκοπός της παρακολούθησης των ηπατικών τιμών και του παράγοντα VIII είναι η ανίχνευση αυξήσεων της ALT, οι οποίες ενδέχεται να συνοδεύονται από μειωμένη δραστηριότητα του παράγοντα VIII και να υποδεικνύουν την ανάγκη για εκκίνηση θεραπείας με κορτικοστεροειδή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Μετά το πρώτο έτος χορήγησης, η παρακολούθηση των ηπατικών τιμών και του παράγοντα VIII προορίζεται για την τακτική αξιολόγηση της υγείας του ήπατος και του κινδύνου αιμορραγίας, αντίστοιχα.

Πριν από τη χορήγηση του ROCTAVIAN, θα πρέπει να εξασφαλίζεται μια αξιολόγηση της υγείας του ήπατος κατά την αρχική αξιολόγηση (συμπεριλαμβανομένων εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας εντός 3 μηνών και πρόσφατης αξιολόγησης ίνωσης με χρήση είτε απεικονιστικών συστημάτων, όπως ελαστογραφία υπερήχων, είτε εργαστηριακών αξιολογήσεων εντός 6 μηνών). Εξετάστε το ενδεχόμενο εξασφάλισης τουλάχιστον δύο μετρήσεων ALT πριν από τη χορήγηση ή χρήσης ενός μέσου όρου προηγούμενων μετρήσεων ALT (για παράδειγμα εντός 4 μηνών) για την καθιέρωση της τιμής ALT του ασθενούς κατά την αρχική αξιολόγηση. Συνιστάται η ηπατική λειτουργία να αξιολογείται μέσω διεπιστημονικής προσέγγισης με εμπλοκή ηπατολόγου για τη βέλτιστη προσαρμογή της παρακολούθησης στην κατάσταση του συγκεκριμένου ασθενούς.

Συνιστάται (όπου είναι δυνατό) να χρησιμοποιείτε το ίδιο εργαστήριο για τις ηπατικές εξετάσεις κατά την αρχική αξιολόγηση και κατά την παρακολούθηση με την πάροδο του χρόνου, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του χρονικού πλαισίου για τη λήψη απόφασης σχετικά με τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο αντίκτυπος των διακυμάνσεων μεταξύ εργαστηρίων.

Μετά τη χορήγηση, τα επίπεδα δραστηριότητας της ALT και του παράγοντα VIII του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τον Πίνακα 2. Για να διευκολυνθείτε κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ALT, η παρακολούθηση της ALT θα πρέπει να συνοδεύεται από παρακολούθηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK), προκειμένου να διευκολυνθεί ο αποκλεισμός εναλλακτικών αιτιών των αυξήσεων της ALT (όπως μεταξύ άλλων τα φαρμακευτικά προϊόντα ή οι παράγοντες με δυνητική ηπατοτοξικότητα, η κατανάλωση οινοπνευματωδών ή η έντονη άσκηση). Βάσει των αυξήσεων της ALT του ασθενούς, ενδέχεται να ενδείκνυται θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. «Θεραπεία με κορτικοστεροειδή»). Κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης των κορτικοστεροειδών, συνιστάται παρακολούθηση σε εβδομαδιαία βάση και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Θα πρέπει να διασφαλίζεται η διαθεσιμότητα του ασθενούς για συχνή παρακολούθηση των εργαστηριακών παραμέτρων του ήπατος και της δραστηριότητας του παράγοντα VIII μετά από τη χορήγηση.

**Πίνακας 2: Παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας και δραστηριότητας παράγοντα VIII**

	<b>Μετρήσεις</b>	<b>Χρονικό πλαίσιο</b>	<b>Συχνότητα παρακολούθησης<sup>α</sup></b>
<b>Πριν από τη χορήγηση</b>	Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας	Εντός 3 μηνών πριν από την έγχυση	Μέτρηση κατά την αρχική αξιολόγηση
	Πρόσφατη αξιολόγηση ίνωσης	Εντός 6 μηνών πριν από την έγχυση	
<b>Μετά τη χορήγηση</b>	ALT και δραστηριότητα παράγοντα VIII <sup>β</sup>	26 πρώτες εβδομάδες	Εβδομαδιαίως
		Εβδομάδες 26 έως 52 (Έτος 1)	Κάθε 2 έως 4 εβδομάδες
		Έτος 1 έως τέλος Έτους 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Κάθε 3 μήνες για ασθενείς με επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII &gt; 5 IU/dl</li> <li>Εξετάστε το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης σε ασθενείς με επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII ≤ 5 IU/dl και λαμβάνετε υπόψη τη σταθερότητα των επιπέδων παράγοντα VIII και τις ενδείξεις αιμορραγίας.</li> </ul>
		Μετά το Έτος 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Κάθε 6 μήνες για ασθενείς με δραστηριότητα παράγοντα VIII &gt; 5 IU/dl</li> <li>Εξετάστε το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης σε ασθενείς με επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII ≤ 5 IU/dl και λαμβάνετε υπόψη τη σταθερότητα των επιπέδων παράγοντα VIII και τις ενδείξεις αιμορραγίας.</li> </ul>

<sup>α</sup> Κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης των κορτικοστεροειδών, συνιστάται παρακολούθηση σε εβδομαδιαία βάση ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Η συχνότητα παρακολούθησης ενδέχεται επίσης να πρέπει να προσαρμοστεί για κάθε μεμονωμένη περίπτωση.

<sup>β</sup> Η παρακολούθηση της ALT θα πρέπει να συνοδεύεται από παρακολούθηση της AST και της CPK, προκειμένου να αποκλειστούν οι εναλλακτικές αιτίες αύξησης της ALT (όπως μεταξύ άλλων οι φαρμακευτικές αγωγές ή οι παράγοντες με δυνητική ηπατοτοξικότητα, η κατανάλωση οινοπνευματωδών ή η έντονη άσκηση).

Αν ένας ασθενής επιστρέψει στην προφυλακτική χρήση πυκνών σκευασμάτων παράγοντα VIII/αιμοστατικών παραγόντων για έλεγχο της αιμόστασης, εξετάστε το ενδεχόμενο εφαρμογής παρακολούθησης και διαχείρισης σύμφωνα με τις οδηγίες για τους συγκεκριμένους παράγοντες. Οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να περιλαμβάνονται σε έναν ετήσιο προληπτικό έλεγχο υγείας.

### Διακύμανση δραστηριότητας παράγοντα VIII

Παρατηρήθηκε η διακύμανση των επιπέδων δραστηριότητας παράγοντα VIII μεταξύ ασθενών μετά τη χορήγηση, χωρίς να προσδιοριστούν δυνητικοί παράγοντες διακύμανσης. Στη μελέτη 270-301, δεν ήταν δυνατή η επεξήγηση της διακύμανσης μεταξύ των ασθενών βάσει των χαρακτηριστικών, των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών κατά την αρχική αξιολόγηση ή βάσει άλλων προβλεπτικών παραγόντων. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να έχουν χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII μετά τη θεραπεία με ROCTAVIAN, αλλά μπορεί να εξακολουθούν να αποκομίζουν κλινικό όφελος σε ό,τι αφορά τη μείωση των απαιτήσεων για εξωγενή παράγοντα VIII και των ετησιοποιημένων ποσοστών αιμορραγίας. Παρατηρήθηκε μια τάση χαμηλότερων επιπέδων δραστηριότητας παράγοντα VIII σε μαύρους ασθενείς στο πλαίσιο του πληθυσμού της μελέτης. Δεδομένου του μικρού μεγέθους δείγματος, του περιορισμένου αριθμού κέντρων όπου εγγράφονταν μαύροι ασθενείς σε σχέση με τον συνολικό πληθυσμό, της ύπαρξης παραγόντων που μπορούσαν να προκαλέσουν σύγχυση και των πολλαπλών αναλύσεων εκ των υστέρων, αυτή η τάση δεν ήταν επαρκής ώστε να επιτραπούν σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με τις διαφορές στα ποσοστά ανταπόκρισης βάσει φυλής ή άλλων παραγόντων που επηρέαζαν την έκφραση του παράγοντα VIII μετά την έγχυση του valoctocogene roxaparvonec. Παρά τις διαφορές στα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII, το ABR και η ετησιοποιημένη χρήση του παράγοντα VIII ήταν παρόμοια μεταξύ των φυλών.

### Θεραπεία με κορτικοστεροειδή

Στη μελέτη 270-301, εκκινήθηκε χορήγηση κορτικοστεροειδών μόλις παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT για τον περιορισμό δυνητικών φλεγμονωδών αποκρίσεων και συσχετιζόμενων πιθανών μειώσεων της έκφρασης του παράγοντα VIII. Παρέχεται το συνιστώμενο σχήμα χορήγησης κορτικοστεροειδών βάσει της τρέχουσας κλινικής εμπειρίας. Για τους κινδύνους και τις απαιτούμενες προφυλάξεις, συνιστάται να ανατρέχετε στις πληροφορίες των προϊόντων κορτικοστεροειδών.

Αν η ALT ενός ασθενούς αυξηθεί πάνω από  $1,5 \times$  την τιμή αρχικής αξιολόγησης (βλ. ορισμό αρχικής αξιολόγησης παραπάνω στην παράγραφο Παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας και παράγοντα VIII) ή πάνω από την τιμή ULN, συνιστάται να αξιολογήσετε εναλλακτικές αιτίες αύξησης της ALT (όπως μεταξύ άλλων τα φαρμακευτικά προϊόντα ή οι παράγοντες με δυνητική ηπατοτοξικότητα, η κατανάλωση οινοπνευματωδών ή η έντονη άσκηση). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επανάληψης των εργαστηριακών εξετάσεων ALT εντός 24 έως 48 ωρών και, αν ενδείκνυται κλινικά, εκτέλεσης επιπλέον εξετάσεων, ώστε να αποκλειστούν εναλλακτικές αιτιολογίες, (βλ. παράγραφο 4.5). Απουσία εναλλακτικής αιτίας για την αύξηση της ALT, θα πρέπει να εκκινείται αμέσως ένα σχήμα χορήγησης κορτικοστεροειδών με ημερήσια δόση 60 mg πρεδνιζόνης (ή με ισοδύναμη δόση ενός άλλου κορτικοστεροειδούς) για 2 εβδομάδες. Η ημερήσια δόση κορτικοστεροειδών μπορεί να μειωθεί σταδιακά βαθμιδωτά, σύμφωνα με τον Πίνακα 3. Για ασθενείς με επίπεδα ALT κατά την αρχική αξιολόγηση μεταξύ  $> ULN$  και  $1,25 \times ULN$ , θα πρέπει να εκκινείται το σχήμα χορήγησης κορτικοστεροειδών που περιγράφεται στον Πίνακα 3 αν η ALT τους αυξηθεί πάνω από  $1,5 \times$  την τιμή κατά την αρχική αξιολόγηση.

Σε ασθενείς που δεν έχουν φτάσει σε επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII τουλάχιστον 5 IU/dl σε 5 μήνες, η χορήγηση των κορτικοστεροειδών δεν βελτίωσε την έκφραση του παράγοντα VIII. Υπάρχει περιορισμένο όφελος από την εκκίνηση ή την επέκταση διαστήματος λήψης κορτικοστεροειδών πέραν των 5 μηνών σε αυτόν τον πληθυσμό, εκτός εάν πρόκειται για τη διαχείριση σημαντικών αυξήσεων της ALT ή υπάρχει ανησυχία σχετικά με την υγεία του ήπατος.

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με το όφελος από την έναρξη νέου διαστήματος λήψης κορτικοστεροειδών μετά το πρώτο έτος της χορήγησης ROCTAVIAN.



**Πίνακας 3: Συνιστώμενο σχήμα χορήγησης κορτικοστεροειδών ως απόκριση σε αυξήσεις ALT**

	<b>Σχήμα χορήγησης (πρεδνιζόνη ή ισοδύναμη δόση άλλου κορτικοστεροειδούς)</b>
<b>Δόση έναρξης<sup>α</sup></b>	60 mg ημερησίως για 2 εβδομάδες
<b>Σταδιακή μείωση<sup>β</sup></b>	40 mg ημερησίως για 3 εβδομάδες 30 mg ημερησίως για 1 εβδομάδα 20 mg ημερησίως για 1 εβδομάδα 10 mg ημερησίως για 1 εβδομάδα

<sup>α</sup> Αν η ALT συνεχίζει να αυξάνεται ή δεν έχει βελτιωθεί μετά από 2 εβδομάδες, αυξήστε τη δόση κορτικοστεροειδούς έως και μέγιστη τιμή 1,2 mg/kg, αφού αποκλειστούν εναλλακτικές αιτίες για την αύξηση της ALT.

<sup>β</sup> Η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών μπορεί να ξεκινήσει μετά από 2 εβδομάδες, αν τα επίπεδα της ALT παραμένουν σταθερά ή/και νωρίτερα όταν τα επίπεδα ALT αρχίσουν να μειώνονται. Η σταδιακή μείωση μπορεί να εξατομικευτεί βάσει της πορείας της ηπατικής λειτουργίας, λαμβανομένων υπόψη της ιατρικής κατάστασης του ασθενούς, της ανοχής στα κορτικοστεροειδή και της πιθανότητας εμφάνισης συμπτωμάτων απόσυρσης.

Αν τα κορτικοστεροειδή αντενδείκνυται, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο άλλης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Συνιστάται να ορίζεται ένα πλαίσιο διεπιστημονικής διαβούλευσης με τη συμμετοχή ηπατολόγου, για βέλτιστη προσαρμογή της εναλλακτικής των κορτικοστεροειδών και της παρακολούθησης ανάλογα με την κατάσταση του συγκεκριμένου ασθενούς. Οι ιατροί θα πρέπει επίσης να εξετάζουν το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής των κορτικοστεροειδών σε περιπτώσεις όπου τα κορτικοστεροειδή είναι αναποτελεσματικά ή δεν γίνονται ανεκτά. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σχετικά με τη χρήση εναλλακτικών ανοσοκατασταλτικών (βλ. παράγραφο 4.8). Αν η ALT δεν βελτιωθεί παρά τις 4 εβδομάδες με τη μέγιστη δόση κορτικοστεροειδών και είναι πάνω από  $3 \times \text{ULN}$ , μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικών ανοσοκατασταλτικών και, επιπλέον, εξετάστε το ενδεχόμενο περαιτέρω εξετάσεων για την αναζήτηση εναλλακτικών αιτιών για την αύξηση της ALT.

Βρίσκονται σε εξέλιξη έρευνες για τον προσδιορισμό του βέλτιστου σχήματος χορήγησης κορτικοστεροειδών.

Θα πρέπει να αξιολογείται η ικανότητα του ασθενούς να λαμβάνει κορτικοστεροειδή που θα μπορούσαν να απαιτηθούν για εκτεταμένη χρονική περίοδο. Θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι οι κίνδυνοι που σχετίζονται με το σχήμα χορήγησης που περιγράφεται είναι πιθανό να είναι αποδεκτοί για τον συγκεκριμένο ασθενή.

#### Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση του valoctocogene roxaparvovec μπορεί να έχουν πολλαπλές εκδηλώσεις (όπως δερματικές, βλεννογονίες, αναπνευστικές, γαστρεντερικές και καρδιαγγειακές εκδηλώσεις και πυρεξία) και ενδέχεται να επιβάλλουν μείωση του ρυθμού έγχυσης, διακοπή της έγχυσης, φαρμακολογική παρέμβαση και παρατεταμένη παρατήρηση (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση για πιθανές οξείες αντιδράσεις έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.8). Όταν ο ασθενής βγει από το νοσοκομείο, ενημερώστε τον ότι θα πρέπει να απευθυνθεί σε ιατρό σε περίπτωση που εκδηλωθεί νέα ή επανεμφανιζόμενη αντίδραση.

#### Κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων

Μια αύξηση στη δραστηριότητα του παράγοντα VIII μπορεί να συμβάλει σε έναν εξατομικευμένο, πολυπαραγοντικό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικών και αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων στον

ασθενή. Δεν υπάρχει εμπειρία με ασθενείς που έχουν σχετικό ιστορικό φλεβικών ή αρτηριακών θρομβωτικών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή γνωστό ιστορικό θρομβοφιλίας.

Μερικοί ασθενείς έχουν εμφανίσει αυξήσεις της δραστηριότητας του παράγοντα VIII σε επίπεδα υψηλότερα από την τιμή ULN (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται πριν και μετά τη χορήγηση του valoctocogene roxaparvonec για παράγοντες κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης και γενικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ανάλογα με τα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII που θα επιτευχθούν, θα πρέπει να παρέχονται συμβουλές προς τους ασθενείς ανάλογα με την ατομική τους κατάσταση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητήσουν αμέσως συμβουλή ιατρού εάν παρατηρήσουν σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να υποδεικνύουν θρομβωτικό επεισόδιο.

#### Μέτρα αντισύλληψης σε σχέση με την απόπτωση του διαγονιδιακού DNA στο σπέρμα

Οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την ανάγκη για μέτρα αντισύλληψης για τους ίδιους και τις γυναίκες συντρόφους τους που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 4.6).

#### Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Δεν υπάρχει εμπειρία για δωρεά αίματος ή οργάνων, ιστών και κυττάρων για μεταμόσχευση μετά τη γονιδιακή θεραπεία με φορέα AAV. Επομένως, οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να δωρίζουν αίμα ή όργανα, ιστούς ή κύτταρα για μεταμόσχευση. Αυτές οι πληροφορίες περιλαμβάνονται στην Κάρτα ασθενούς που θα πρέπει να παρέχεται στον ασθενή μετά τη θεραπεία.

#### Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς

Κανένας ανοσοκατεσταλμένος ασθενής, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία σε διάστημα 30 ημερών πριν από την έγχυση του valoctocogene roxaparvonec, δεν εγγράφηκε στις κλινικές μελέτες προεγγραφής. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η χρήση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς βασίζεται στην κρίση του συνταγογραφούντος ιατρού, λαμβανομένων υπόψη της γενικής υγείας του ασθενούς και της πιθανότητας χρήσης κορτικοστεροειδών μετά τη θεραπεία με valoctocogene roxaparvonec.

#### Ασθενείς θετικοί στον HIV

Λίγοι μόνο ασθενείς με λοίμωξη HIV έχουν λάβει θεραπεία με valoctocogene roxaparvonec στο πλαίσιο των κλινικών μελετών. Μεταξύ αυτών, ένας ασθενής εμφάνισε αύξηση των ηπατικών ενζύμων που υποδήλωνε αλληλεπίδραση με εφραβιρένζη στο σχήμα θεραπείας του ασθενούς για τον HIV. Δεδομένου του κινδύνου ηπατοτοξικότητας ή/και της επίδρασης στην έκφραση του παράγοντα VIII, το υφιστάμενο σχήμα αντιρετροϊκής θεραπείας ενός ασθενούς με HIV θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας και μετά τη θεραπεία με valoctocogene roxaparvonec. Θα πρέπει να υπάρξει συνεννόηση με τον ιατρό που αντιμετωπίζει τη λοίμωξη από HIV, ώστε να εξεταστεί αν θα μπορούσε να διατεθεί ένα λιγότερο ηπατοτοξικό σχήμα αντιρετροϊκής θεραπείας και να είναι κατάλληλο για τον ασθενή και, αν ενδείκνυται, θα πρέπει να αλλάξει ο ασθενής στο νέο σχήμα αντιρετροϊκής θεραπείας όπου αυτό είναι εφικτό (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χορήγηση του ROCTAVIAN σε ασθενείς με οξείες λοιμώξεις (όπως οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις ή οξεία ηπατίτιδα) ή μη ελεγχόμενες χρόνιες λοιμώξεις (όπως η χρόνια ενεργή ηπατίτιδα Β). Τέτοιου είδους λοιμώξεις ενδέχεται να επηρεάσουν την ανταπόκριση στο valoctocogene roxaparvonec και να μειώσουν την αποτελεσματικότητά του ή/και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Επομένως, η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντενδείκνυται σε

ασθενείς με τέτοιου είδους λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Αν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα οξείας ή μη ελεγχόμενης χρόνιας ενεργής λοίμωξης, η θεραπεία πρέπει να αναβάλλεται έως ότου η λοίμωξη επιλυθεί ή τεθεί υπό έλεγχο.

#### Ασθενείς με αναστολείς του παράγοντα VIII, παρακολούθηση για αναστολείς

Οι ασθενείς που έχουν ή είχαν αναστολείς (αδρανοποιητικά αντισώματα) έναντι του παράγοντα VIII αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή στις κλινικές μελέτες. Δεν είναι γνωστό εάν ή σε ποιο βαθμό αυτοί οι αναστολείς επηρεάζουν την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του valoctocogene roxaparvonec.

Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν αρνητικοί για αναστολείς του παράγοντα VIII σε όλα τα χρονικά σημεία που εκτιμήθηκαν μετά την έγχυση.

Το ROCTAVIAN δεν ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με ιστορικό αναστολέων παράγοντα VIII.

Μετά τη χορήγηση του valoctocogene roxaparvonec, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για το ενδεχόμενο ανάπτυξης αναστολέων του παράγοντα VIII με κατάλληλες κλινικές παρατηρήσεις και εργαστηριακές εξετάσεις.

#### Χρήση πυκνών σκευασμάτων του παράγοντα VIII ή αιμοστατικών παραγόντων μετά τη θεραπεία με valoctocogene roxaparvonec

Μετά τη χορήγηση του valoctocogene roxaparvonec:

- Πυκνά σκευάσματα του παράγοντα VIII/αιμοστατικοί παράγοντες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περίπτωση παρεμβατικών διαδικασιών, χειρουργικής επέμβασης, τραυματισμού ή αιμορραγιών, με τήρηση των ισχυουσών κατευθυντήριων οδηγιών θεραπείας για τη διαχείριση της αιμοφιλίας και με βάση τα τρέχοντα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII του ασθενούς.
- Αν τα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII του ασθενούς είναι σταθερά κάτω από 5 IU/dl και ο ασθενής έχει εκδηλώσει επανεμφανιζόμενα αυθόρμητα αιμορραγικά επεισόδια, οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης πυκνών σκευασμάτων παράγοντα VIII/αιμοστατικών παραγόντων, για την ελαχιστοποίηση τέτοιων επεισοδίων, με τήρηση των ισχυουσών κατευθυντήριων οδηγιών θεραπείας για τη διαχείριση της αιμοφιλίας. Οι στοχευόμενες αρθρώσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

#### Επανάληψη θεραπείας και επίδραση σε άλλες διαμεσολαβούμενες από το AAV θεραπείες

Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν ή υπό ποιες συνθήκες η θεραπεία με valoctocogene roxaparvonec μπορεί να επαναληφθεί και σε ποιο βαθμό τα αλληλεπιδραστικά αντισώματα θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με τα καψίδια φορέων AAV που χρησιμοποιούνται από άλλες γονιδιακές θεραπείες, επηρεάζοντας ενδεχομένως την αποτελεσματικότητά τους.

#### Κίνδυνος κακοηθειών ως αποτέλεσμα της ενσωμάτωσης φορέα

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση σημείων ενσωμάτωσης σε ηπατικά δείγματα από 5 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ROCTAVIAN σε κλινικές μελέτες. Τα δείγματα συλλέχθηκαν περίπου 0,5-4,1 έτη μετά τη δόση. Παρατηρήθηκε ενσωμάτωση φορέα σε ανθρώπινο γονιδιωματικό DNA σε όλα τα δείγματα,

Το ROCTAVIAN μπορεί επίσης να εισέλθει στο DNA άλλων κυττάρων του ανθρώπινου οργανισμού (όπως παρατηρήθηκε σε δείγματα DNA του αδένος της παρωτίδας από έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με ROCTAVIAN σε μια κλινική μελέτη). Η κλινική συνάφεια μεμονωμένων συμβάντων ενσωμάτωσης δεν είναι γνωστή επί του παρόντος, αλλά αναγνωρίζεται ότι τα μεμονωμένα συμβάντα ενσωμάτωσης θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στον κίνδυνο κακοηθειών (βλ. παράγραφο 5.3).

Μέχρι στιγμής, δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά κακοηθειών αναφορικά με τη θεραπεία με ROCTAVIAN. Σε περίπτωση εκδήλωσης κακοήθειας, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί επικοινωνία με

τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας, ώστε να ληφθούν οδηγίες για τη συλλογή δειγμάτων προς ανάλυση σημείων ενσωμάτωσης.

#### Μακροχρόνια παρακολούθηση

Οι ασθενείς αναμένεται να εγγραφούν σε ένα μητρώο για την παρακολούθηση των ασθενών με αιμοφιλία για 15 έτη, ώστε να τεκμηριωθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια αυτής της γονιδιακής θεραπείας.

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 29 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 1,5% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Πριν από τη χορήγηση του valoctocogene roxaparvovect, τα φαρμακευτικά προϊόντα που παίρνει ο ασθενής θα πρέπει να ελέγχονται για να αποφασιστεί εάν πρέπει να τροποποιηθούν ώστε να αποτραπούν οι αναμενόμενες αλληλεπιδράσεις που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο.

Τα συγχορηγούμενα φάρμακα των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χορήγηση του valoctocogene roxaparvovect, ειδικά στη διάρκεια του πρώτου έτους, και θα πρέπει να αξιολογείται η ανάγκη για αλλαγή των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων με βάση την ηπατική κατάσταση και τον κίνδυνο που διατρέχει ο ασθενής. Κατά την έναρξη της χορήγησης ενός νέου φαρμάκου, συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων της ALT και της δραστηριότητας του παράγοντα VIII (π.χ. κάθε εβδομάδα έως και κάθε 2 εβδομάδες για τον πρώτο μήνα) ώστε να αξιολογηθούν οι πιθανές επιδράσεις και στα δύο επίπεδα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων *in vivo*.

#### Ισοτρετινοΐνη

Σε έναν ασθενή, ανιχνεύτηκε μειωμένη δραστηριότητα του παράγοντα VIII χωρίς αύξηση της ALT μετά την έναρξη θεραπείας με συστηματική ισοτρετινοΐνη μετά την έγχυση του valoctocogene roxaparvovect. Η δραστηριότητα του παράγοντα VIII ήταν 75 IU/dl την εβδομάδα 60 και μειώθηκε προσωρινά σε < 3 IU/dl την εβδομάδα 64, μετά την εκκίνηση της ισοτρετινοΐνης. Μετά τη διακοπή της ισοτρετινοΐνης την εβδομάδα 72, η δραστηριότητα του παράγοντα VIII αποκαταστάθηκε στα 46 IU/dl την εβδομάδα 122. Η ισοτρετινοΐνη μπορεί να ρυθμίσει την έκφραση κάποιων γονιδίων. Η ισοτρετινοΐνη δεν συνιστάται σε ασθενείς που επωφελούνται από το ROCTAVIAN, καθώς ενδέχεται να επηρεάσει την έκφραση του παράγοντα VIII. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης θεραπειών χωρίς ισοτρετινοΐνη.

#### Ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ή ηπατοτοξικές ουσίες

Η εμπειρία με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπατοτοξικά φάρμακα ή χρησιμοποιούν ηπατοτοξικές ουσίες είναι περιορισμένη. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του valoctocogene roxaparvovect σε αυτές τις περιπτώσεις δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Ένας θετικός στον HIV ασθενής που λάμβανε σχήμα αντιρετροϊκής θεραπείας με εφιαβιρένζη, λαμβουδίνη και τενοφοβίρη εκδήλωσε ασυμπτωματικές αυξήσεις Βαθμού 3 κατά τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητα συμβάντα (CTCAE) των ALT, AST και GGT (> 5,0 × ULN) και αύξηση Βαθμού 1 της χολερυθρίνης ορού (> ULN και έως 1,5 × ULN) την εβδομάδα 4, που υποδηλώνει αλληλεπίδραση με την εφιαβιρένζη (βλ. παράγραφο 4.4). Η αντίδραση δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή αλλά ανταποκρίθηκε στη διακοπή της εφιαβιρένζης και αποκαταστάθηκε ύστερα από αλλαγή του σχήματος αντιρετροϊκής θεραπείας του σε σχήμα χωρίς

εφαβιρένζη. Ο ασθενής αργότερα επανήλθε σε προφυλακτική χρήση πυκνών σκευασμάτων παράγοντα VIII/αιμοστατικών παραγόντων.

Πριν από τη χορήγηση του valoctocogene roxaparvon σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα με ενδεχόμενη ηπατοτοξική δράση ή που χρησιμοποιούν άλλους ηπατοτοξικούς παράγοντες (όπως μεταξύ άλλων κατανάλωση οινοπνευματωδών, δυνητικώς ηπατοτοξικά φυτικά προϊόντα και διατροφικά συμπληρώματα) και κατά τη λήψη απόφασης σχετικά με την καταλληλότητα αυτών των παραγόντων μετά τη θεραπεία με valoctocogene roxaparvon, οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη ότι αυτά ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του valoctocogene roxaparvon και να αυξήσουν τον κίνδυνο για πιο σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις, ειδικά στη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη χορήγηση του valoctocogene roxaparvon (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αλληλεπιδράσεις με παράγοντες που ενδέχεται να μειώσουν ή να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις κορτικοστεροειδών στο πλάσμα

Οι παράγοντες που ενδέχεται να μειώσουν ή να αυξήσουν τη συγκέντρωση κορτικοστεροειδών στο πλάσμα (π.χ. παράγοντες που επάγουν ή αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450 3A4) είναι δυνατό να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του σχήματος κορτικοστεροειδών ή να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Εμβολιασμοί

Πριν από την έγχυση του valoctocogene roxaparvon, διασφαλίζετε ότι οι εμβολιασμοί του ασθενούς έχουν πραγματοποιηθεί σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα. Το χρονοδιάγραμμα εμβολιασμών του ασθενούς ίσως χρειαστεί να προσαρμοστεί, ώστε να ληφθεί υπόψη η συγχωρηγούμενη θεραπεία με ανοσορρυθμιστικά (βλ. παράγραφο 4.4). Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσορρυθμιστικά δεν θα πρέπει να χορηγούνται εμβόλια με ζώντες ιούς.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν έχει διεξαχθεί καμία αποκλειστική μελέτη γονιμότητας ζώων/εμβρυολογική μελέτη για να διαπιστωθεί αν η χρήση σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και στη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να είναι επιβλαβής για το νεογέννητο παιδί (θεωρητικός κίνδυνος ενσωμάτωσης ιικού φορέα σε εμβρυικά κύτταρα μέσω κάθετης μετάδοσης). Επιπλέον, δεν διατίθενται δεδομένα για τη σύσταση μιας συγκεκριμένης διάρκειας μέτρων αντισύλληψης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Συνεπώς το ROCTAVIAN δεν συνιστάται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

#### Αντισύλληψη μετά τη χορήγηση σε άντρες

Σε κλινικές μελέτες, μετά τη χορήγηση του ROCTAVIAN, το διαγονιδιακό DNA ήταν προσωρινά ανιχνεύσιμο στο σπέρμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Για 6 μήνες μετά τη χορήγηση του ROCTAVIAN

- οι ασθενείς με δυνατότητα αναπαραγωγής που έλαβαν θεραπεία και οι γυναίκες σύντροφοί τους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν ή να αναβάλλουν την εγκυμοσύνη με τη χρήση μεθόδου αντισύλληψης διπλού φραγμού και
- οι άντρες δεν πρέπει να δωρίζουν σπέρμα.

#### Κύηση

Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί αναπαραγωγικές μελέτες σε ζώα με το ROCTAVIAN. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα ή μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Το ROCTAVIAN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το valoctocogene roxaparvonες απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το ROCTAVIAN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

## Γονιμότητα

Δεν πραγματοποιήθηκαν μη κλινικές ή κλινικές μελέτες για την εκτίμηση της επίδρασης του valoctocogene roxaparvonες στη γονιμότητα (βλ. Αντισύλληψη μετά τη χορήγηση σε άντρες).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η έγχυση του valoctocogene roxaparvonες μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω των δυναμικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, όπως η προσωρινή προσυγκοπή, η ζάλη, η κόπωση και η κεφαλαλγία, που έχουν εμφανιστεί λίγο μετά τη χορήγηση του valoctocogene roxaparvonες, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι απαιτείται προσοχή κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων έως ότου βεβαιωθούν ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν τους επηρεάζει αρνητικά (βλ. παράγραφο 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στο ROCTAVIAN ήταν αυξήσεις της ALT (80%), της AST (67%) και της LDH (54%), ναυτία (37%) και κεφαλαλγία (35%).

#### Παράθεση ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι παρακάτω περιγραφόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ένα σύνολο 141 ασθενών από τις Μελέτες 270-201 και 270-301, που όλοι έλαβαν δόση  $6 \times 10^{13}$  vg/kg (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος σώματος MedDRA και κατά συχνότητα. Η συχνότητα κατηγοριοποιείται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

#### **Πίνακας 4: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών του valoctocogene roxaparvonες σε μορφή πίνακα**

<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Συχνότητα</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη	Συχνή
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII πάνω από την τιμή ULN <sup>a</sup>	Πολύ συχνή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση υπερευαισθησίας <sup>b</sup>	Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνή
	Ζάλη <sup>b</sup>	Συχνή
	Προσυγκοπή <sup>b</sup>	Όχι συχνή
Καρδιακές διαταραχές	Αυξημένη πίεση αίματος <sup>b</sup>	Συχνή

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια <sup>β</sup>	Όχι συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια	Πολύ συχνή
	Δυσπεψία	Συχνή
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων <sup>γ</sup>	ALT αυξημένη, AST αυξημένη, GGT αυξημένη, χολερυθρίνη αυξημένη και LDH αυξημένη	Πολύ συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα <sup>δ</sup> , κνησμός <sup>β</sup>	Συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	CPK αυξημένη	Πολύ συχνή
	Μυαλγία	Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση <sup>ε</sup>	Πολύ συχνή
	Αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση <sup>ς</sup>	Συχνή

<sup>α</sup> Μία ή περισσότερες περιπτώσεις επιπέδων δραστηριότητας παράγοντα VIII > 170 IU/dl (χρησιμοποιείται η τιμή ULN της μεθόδου προσδιορισμού CSA) ή > 150 IU/dl (χρησιμοποιείται η τιμή ULN της μεθόδου προσδιορισμού OSA). Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

<sup>β</sup> Θεωρείται ανεπιθύμητη ενέργεια μόνο κατά τις 48 πρώτες ώρες μετά την έγχυση.

<sup>γ</sup> Αντικατοπτρίζει παθολογικές εργαστηριακές τιμές πάνω από την τιμή ULN.

<sup>δ</sup> Στο εξάνθημα περιλαμβάνονται το κηλιδοβλατώδες εξάνθημα και η κνίδωση.

<sup>ε</sup> Στην κόπωση περιλαμβάνονται ο λήθαργος και η κακουχία.

<sup>ς</sup> Στις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση περιλαμβάνονται εκδηλώσεις όπως δερματικές, βλεννογόνιες και αναπνευστικής οδού (συμπεριλαμβανομένων της κνίδωσης, του κνησμού, του κηλιδοβλατώδους εξανθήματος, του φταρνίσματος, του βήχα, της δύσπνοιας, της ρινόρροιας, της δακρύρροιας και του γαργαλήματος στο λαιμό), γαστρεντερικές (συμπεριλαμβανομένων της ναυτίας και της διάρροιας), καρδιαγγειακές (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης πίεσης του αίματος, της υπότασης, της ταχυκαρδίας και της προσυγκοπής) και μυοσκελετικές (συμπεριλαμβανομένης της μυαλγίας και του πόνου στο κάτω μέρος της πλάτης), καθώς και πυρεξία, τρέμουλο και ρίγη.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Έντεκα ασθενείς (8%, 11/141) εκδήλωσαν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση με συμπτώματα στη διάρκεια ή εντός 6 ωρών μετά το τέλος της έγχυσης που περιλάμβαναν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: εκδηλώσεις του δέρματος, του βλεννογόνου και της αναπνευστικής οδού (που περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων κνίδωση, κνησμό, κηλιδοβλατώδες εξάνθημα, φτάρνισμα, βήχα, δύσπνοια, ρινόρροια, δακρύρροια και γαργαλήμα στο λαιμό), γαστρεντερικές εκδηλώσεις (όπως μεταξύ άλλων ναυτία και διάρροια), καρδιαγγειακές εκδηλώσεις (όπως μεταξύ άλλων αυξημένη αρτηριακή πίεση, υπόταση, ταχυκαρδία και προσυγκοπή) και μυοσκελετικές εκδηλώσεις (όπως μεταξύ άλλων μυαλγία και πόνος στο κάτω μέρος της πλάτης) καθώς και πυρεξία, τρέμουλο και ρίγη. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 1 ώρα (εύρος: 0,25, 5,87) από την έναρξη της έγχυσης και η μέση διάρκεια ήταν 1 ώρα. Τέσσερις ασθενείς εμφάνισαν αντιδράσεις στη διάρκεια της έγχυσης. Τρεις από αυτούς τους ασθενείς εκδήλωσαν αντίδραση υπερευαισθησίας Βαθμού 3 κατά CTCAE και απαιτήθηκε προσωρινή διακοπή της έγχυσης και στη συνέχεια επανέναρξη σε βραδύτερο ρυθμό. Όλοι οι ασθενείς που εκδήλωσαν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ολοκλήρωσαν τις εγχύσεις τους. Επτά από τους 11 ασθενείς έλαβαν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα φάρμακα: συστηματικά

αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή ή/και αντιεμετικά. Επιπλέον, 1 ασθενής έλαβε ενδοφλέβια υγρά και επινεφρίνη. Όλα τα συμβάντα αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση υποχώρησαν χωρίς επακόλουθα.

#### Παθολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων ήπατος

Στον Πίνακα 5, περιγράφονται οι παθολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων ήπατος μετά τη χορήγηση του ROCTAVIAN. Οι αυξήσεις της ALT χαρακτηρίζονται περαιτέρω, καθώς ενδέχεται να συνοδεύονται από μειωμένη δραστηριότητα του παράγοντα VIII και να υποδεικνύουν την ανάγκη για εκκίνηση θεραπείας με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.4).

**Πίνακας 5: Παθολογικές τιμές ηπατικών εργαστηριακών εξετάσεων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν  $6 \times 10^{13}$  vg/kg ROCTAVIAN στις μελέτες 270-201 και 270-301**

	Αριθμός ασθενών (%) N = 141
<b>Αυξήσεις της ALT &gt; ULN</b>	113 (80%)
Βαθμός 2 <sup>α</sup> κατά CTCAE	28 (20%)
Βαθμός 3 <sup>β</sup> κατά CTCAE	12 (9%)
<b>Αυξήσεις της AST &gt; ULN<sup>γ</sup></b>	95 (67%)
Βαθμός 2 <sup>α</sup> κατά CTCAE	15 (11%)
Βαθμός 3 <sup>β</sup> κατά CTCAE	9 (6%)
<b>Αυξήσεις της GGT &gt; ULN<sup>γ</sup></b>	19 (13%)
Βαθμός 2 <sup>α</sup> κατά CTCAE	1 (1%)
Βαθμός 3 <sup>β</sup> κατά CTCAE	1 (1%)
<b>Αυξήσεις της χολερυθρίνης &gt; ULN<sup>γ,δ</sup></b>	17 (12%)
Βαθμός 2 <sup>ε</sup> κατά CTCAE	5 (4%)
<b>Αυξήσεις της LDH &gt; ULN</b>	76 (54%)

<sup>α</sup> Βαθμός 2 κατά CTCAE: > 3,0 και έως  $5,0 \times$  ULN

<sup>β</sup> Βαθμός 3 κατά CTCAE: >  $5,0 \times$  ULN

<sup>γ</sup> Οι τιμές μετά την αρχική αξιολόγηση βασίζονται στον υψηλότερο βαθμό κατά CTCAE

<sup>δ</sup> Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε αυξήσεις Βαθμού 3 κατά CTCAE

<sup>ε</sup> Βαθμός 2 κατά CTCAE: > 1,5 και έως  $3,0 \times$  ULN

#### Αυξήσεις της ALT

Η πλειοψηφία των αυξήσεων της ALT πάνω από την τιμή ULN (50%) σημειώθηκαν εντός των 26 πρώτων εβδομάδων. Το 34% των αυξήσεων της ALT σημειώθηκαν εντός των εβδομάδων 27 έως 52 και το 16% των αυξήσεων της ALT σημειώθηκαν πέραν των 52 εβδομάδων μετά τη χορήγηση. Η μέση διάρκεια των αυξήσεων της ALT πάνω από την τιμή ULN ήταν 2 εβδομάδες. Ενενήντα ένας από τους 141 ασθενείς (65%) εκδήλωσαν δύο ή περισσότερα επεισόδια αυξήσεων της ALT πάνω από την τιμή ULN.

Δώδεκα (9%) ασθενείς παρουσίασαν αυξήσεις της ALT Βαθμού 3 (15 επεισόδια συνολικά). Το εύρος των αυξήσεων της ALT Βαθμού 3 ήταν 216 IU/dl έως 623 IU/dl. Η πλειοψηφία των αυξήσεων της ALT Βαθμού 3 (73%) σημειώθηκαν εντός των 26 πρώτων εβδομάδων, 3 (20%) σημειώθηκαν εντός των εβδομάδων 27 έως 52 και 1 (7%) σημειώθηκε πέραν των 52 εβδομάδων μετά τη χορήγηση. Όλες οι αυξήσεις της ALT Βαθμού 3 υποχώρησαν με κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων 2 ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια μεθυλοπρεδνιζολόνη.

Στους ασθενείς που είχαν αυξήσεις της ALT πάνω από την τιμή ULN, ο διάμεσος χρόνος (εύρος) έως την αρχική μείωση της ALT (ορίζεται ως πρώτη πτώση κατά τουλάχιστον 10 U/l ή ALT  $\leq$  ULN) μετά από νέο διάστημα λήψης κορτικοστεροειδών ή αύξηση της δόσης κορτικοστεροειδών ήταν 8 (2, 71) ημέρες.



### Χρήση ανοσοκατασταλτικών για την πρόληψη ή τον μετριασμό των αυξήσεων της ALT

Στη μελέτη 270-301, 106 από τους 134 ασθενείς (79%) έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη) ως απόκριση στις αυξήσεις της ALT, ξεκινώντας σε διάμεσο χρόνο 8 εβδομάδων μετά τη χορήγηση του ROCTAVIAN. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών (93%, 99 από τους 106) ξεκίνησαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή εντός των 26 πρώτων εβδομάδων, 6 ασθενείς (4%) ξεκίνησαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή μεταξύ των εβδομάδων 26 και 52 και 1 ασθενής ξεκίνησε θεραπεία με κορτικοστεροειδή μετά τις 52 εβδομάδες. Το εύρος στον χρόνο χορήγησης για την έναρξη των κορτικοστεροειδών υπολογίστηκε βάσει της διακύμανσης του χρόνου πρώτης αύξησης της ALT μεταξύ των ασθενών και διαφορών στα κριτήρια των καθορισμένων τιμών κατωφλίου της ALT για την έναρξη κορτικοστεροειδών που άλλαξαν στην πορεία της μελέτης. Η διάμεση συνολική διάρκεια (εύρος) της χρήσης κορτικοστεροειδών (συμπεριλαμβανομένης της επανάληψης της θεραπείας) ήταν 33 (3, 86) εβδομάδες. Εκτεταμένο σχήμα χορήγησης κορτικοστεροειδών παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς που δεν πέτυχαν επίπεδο δραστηριότητας παράγοντα VIII > 5 IU/dL (άτομα με χαμηλή ανταπόκριση). Η επέκταση της διάρκειας της θεραπείας με κορτικοστεροειδή δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντικό όφελος για τα επίπεδα του παράγοντα VIII (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη 270-301, οι ασθενείς έλαβαν εναλλακτικά ανοσοκατασταλτικά (AIS) εκτός της πρεδνιζόνης ή της πρεδνιζολόνης, λόγω αδυναμίας ανοχής των κορτικοστεροειδών ή μη αποτελεσματικότητας των κορτικοστεροειδών. Δεκαεπτά (13%) ασθενείς είχαν επίπεδα ALT πάνω από την τιμή ULN πριν από τη λήψη των AIS. Σε αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνονταν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: τακρόλιμους, μυκοφαινολικό και βουδεσονίδη. Για αυξήσεις της ALT Βαθμού 3, χορηγήθηκε σε 2 ασθενείς ενδοφλέβια μεθυλοπρεδνιζολόνη.

### Επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII πάνω από την τιμή ULN

Μία ή περισσότερες περιπτώσεις επιπέδων δραστηριότητας παράγοντα VIII πάνω από την τιμή ULN παρατηρήθηκαν στις μελέτες 270-301 και 270-201 (βλ. Πίνακα 6 και παράγραφο 4.4). Δύο ασθενείς είχαν παροδικά επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII άνω του ορίου ποσοτικοποίησης της μεθόδου προσδιορισμού (> 463 IU/dl για CSA και > 500 IU/dl για OSA). Ένας ασθενής έλαβε ενοξαπαρίνη για προφυλακτική αγωγή για φλεβική θρομβοεμβολή βάσει των ατομικών παραγόντων κινδύνου του συγκεκριμένου ασθενούς. Σε τέσσερις από 38 (11%) ασθενείς στη μελέτη 270-301, τα επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII παρέμειναν πάνω από την τιμή ULN κατά τον χρόνο της διακοπής συλλογής δεδομένων, ενώ το ίδιο δεν συνέβη σε κανέναν ασθενή στη μελέτη 270-201.

**Πίνακας 6: Επίπεδα δραστηριότητας παράγοντα VIII πάνω από την τιμή ULN<sup>a</sup>**

	Μελέτη 270-301 Πληθυσμός ITT (N = 134)		Μελέτη 270-201 Κοόρτη $6 \times 10^{13}$ vg/kg (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
<b>Αναλογία ασθενών n (%)</b>	38 (28%)	16 (12%)	4 (57%)	2 (29%)
<b>Χρόνος έως την πρώτη μέτρηση παράγοντα VIII &gt; ULN (εβδομάδες)</b>				
Μέση τιμή (TA)	15,2 (7,8)	18,1 (6,0)	4 (8,5)	24,7 (4,9)
Διάμεση τιμή (Εύρος)	13,4 (6,1, 44,1)	18,1 (8,3, 29,1)	20,1 (15,3, 34,1)	24,7 (21,3, 28,14)
<b>Διάρκεια μετρήσεων παράγοντα VIII &gt; ULN (εβδομάδες)</b>				
Μέση τιμή (TA)	27,4 (29,6)	20,2 (20,6)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Διάμεση τιμή (Εύρος)	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 για OSA και ULN > 170 IU/dl για CSA.

## Ανοσογονικότητα

Στις μελέτες 270-201 και 270-301, όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία έπρεπε να έχουν αποδειχθεί αρνητικοί στον προκαταρκτικό έλεγχο για τα αντισώματα έναντι του AAV5 και αρνητικοί (< 0,6 BU) για τους αναστολείς του παράγοντα VIII σε μια μέθοδο προσδιορισμού Βηθεσδά τροποποιημένη κατά Nijmegen ύστερα από 150 ημέρες έκθεσης κατ' ελάχιστον στη διάρκεια ζωής σε θεραπεία αποκατάστασης του παράγοντα VIII (βλ. παραγράφους 4.1 και 4.4).

Μετά την έγχυση του ROCTAVIAN, όλοι οι ασθενείς παρέμειναν αρνητικοί ως προς τους αναστολείς του παράγοντα VIII σε όλα τα χρονικά σημεία που αξιολογήθηκαν μετά την έγχυση μέχρι το χρόνο της διακοπής συλλογής δεδομένων.

Όλοι οι ασθενείς ορομετατράπηκαν σε θετικούς ως προς το αντίσωμα έναντι του AAV5 μέσα σε 8 εβδομάδες χορήγησης. Οι μέσοι τίτλοι του συνολικού αντισώματος έναντι του AAV5 έφτασαν τη μέγιστη τιμή έως τις 36 εβδομάδες μετά τη χορήγηση και παρέμειναν σταθεροί έως το τελευταίο χρονικό σημείο κατά το οποίο εξετάστηκαν.

Οι ασθενείς που έλαβαν ROCTAVIAN εξετάστηκαν ως προς τις κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις έναντι του καψιδίου AAV5 και του διαγονιδιακού προϊόντος του παράγοντα VIII χρησιμοποιώντας μια μέθοδο προσδιορισμού IFN-γ ELISpot. Ανιχνεύτηκαν κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις ειδικά για το καψίδιο AAV5 που ξεκίνησαν την εβδομάδα 2 μετά τη χορήγηση της δόσης και συχνά μειώθηκαν ή επέστρεψαν σε αρνητική απόκριση κατά τις 52 πρώτες εβδομάδες στην πλειοψηφία των ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα. Οι κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις ειδικά για το καψίδιο AAV5 συσχετίστηκαν με υψηλότερες μέσες τιμές ALT στα αντίστοιχα χρονικά σημεία.

Ανταποκρίσεις ειδικά για τον παράγοντα VIII ανιχνεύτηκαν σε λιγότερους ασθενείς, συχνά σποραδικά σε ένα μεμονωμένο χρονικό σημείο που επέστρεψαν σε αρνητική απόκριση στους περισσότερους ασθενείς. Δεν ήταν δυνατή η ανίχνευση καμίας συσχέτισης μεταξύ της κυτταρικής ανοσοαπόκρισης παράγοντα VIII και των μετρήσεων της ALT ή της δραστηριότητας του παράγοντα VIII.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει καμία εμπειρία από τυχαία έγχυση υπερβολικά υψηλού όγκου δόσης. Εάν κριθεί αναγκαίο, η θεραπεία μιας υπερβολικής δόσης θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η λήψη υψηλότερων δόσεων από ό,τι συνιστάται μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII και μπορεί θεωρητικά να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: <δεν έχει ακόμα ορισθεί>, κωδικός ATC: <δεν έχει ακόμα ορισθεί>

## Μηχανισμός δράσης

Το valoctocogene roxaparvovect είναι ένας φορέας γονιδιακής θεραπείας που βασίζεται στον ορότυπο 5 ενός αδενοσχετιζόμενου ιού (AAV5) και προκαλεί την έκφραση της μορφής SQ του ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (hFVIII-SQ) με απαλοιφή της Β περιοχής, υπό τον έλεγχο ενός ηπατικού υποκινητή. Η εκφραζόμενη μορφή hFVIII-SQ αντικαθιστά τον ελλιπή παράγοντα πήξης VIII που απαιτείται για την αποτελεσματική αιμόσταση. Μετά την έγχυση του valoctocogene roxaparvovect, το DNA φορέα υποβάλλεται σε επεξεργασία *in vivo* για να σχηματιστούν διαγονίδια επισώματος πλήρους μήκους που εμμένουν καθώς σχηματίζεται το σταθερό DNA που υποστηρίζει τη μακροχρόνια παραγωγή του hFVIII-SQ.

## Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φαρμακοδυναμική επίδραση του valoctocogene roxaparvovect αξιολογήθηκε από τα επίπεδα δραστηριότητας του κυκλοφορούντος παράγοντα VIII (βλ. υποπαράγραφο Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, που ακολουθεί).

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα μιας μονής ενδοφλέβιας έγχυσης  $6 \times 10^{13}$  vg/kg valoctocogene roxaparvovect αξιολογήθηκε σε μια Φάσης 3 ανοιχτής επισήμανσης, ενός σκέλους μελέτη (μελέτη 270-301) σε άντρες ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω) με σοβαρή αιμοφιλία Α (δραστηριότητα εναπομείναντος παράγοντα VIII  $\leq 1$  IU/dl). Οι ασθενείς έλαβαν προφυλακτική θεραπεία υποκατάστασης του παράγοντα VIII για 12 μήνες τουλάχιστον πριν από την είσοδο στη μελέτη και εκτέθηκαν σε πυκνά διαλύματα παράγοντα VIII.

Στη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ενεργό λοίμωξη ηπατίτιδας Β ή C, προηγούμενη βιοψία ήπατος που εμφάνιζε σοβαρή ίνωση (σταδίου 3 ή 4 στην κλίμακα Batts-Ludwig ή άλλη ισοδύναμη), γνωστή ηπατική κίρρωση ή ιστορικό ηπατικής κακοήθειας. Εκτός από την αυξημένη ολική χολερυθρίνη σε 2 ασθενείς με σύνδρομο Gilbert, οι τιμές ALT, AST, GGT, η χολερυθρίνη και η αλκαλική φωσφατάση ήταν φυσιολογικές ή κάτω από  $1,25 \times$  ULN στη μελέτη 270-301. Τα ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι του AAV5 κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση, οι ενεργοί λοιμώξεις ή/και το ιστορικό φλεβικών ή αρτηριακών θρομβωτικών/θρομβοεμβολικών συμβάντων (εκτός των θρομβώσεων που συσχετίζονται με καθετήρα) ή η γνωστή θρομβοφιλία ήταν κριτήρια αποκλεισμού στη μελέτη 270-301. Οι ασθενείς με ανοσοκαταστολή (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που ελάμβαναν ανοσοκατασταλτική αγωγή) αποκλείστηκαν. Βλέπε παράγραφο 4.4.

Στη μελέτη 270-301, 134 ασθενείς (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, ITT), ηλικίας 18 έως 70 ετών (διάμεση τιμή: 30 έτη, 1 ασθενής (0,7%) ήταν  $\geq 65$  ετών), έλαβαν  $6 \times 1.013$  vg/kg ROCTAVIAN με την παρακολούθηση να κυμαίνεται από 66 έως 197 εβδομάδες (μέση τιμή: 122 εβδομάδες). Ο πληθυσμός ήταν κατά 72% λευκοί (96 ασθενείς), κατά 14% Ασιάτες (19 ασθενείς), κατά 11% μαύροι (15 ασθενείς) και κατά 3% άλλοι ή απροσδιόριστοι. Εκατόν τριάντα δύο (132) ασθενείς ήταν αρνητικοί στον HIV (τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, mITT). Εκατόν δώδεκα (112) ασθενείς είχαν συμμετάσχει προηγουμένως σε μια μη παρεμβατική μελέτη (NIS) με τουλάχιστον 6 μήνες προοπτικά συλλεχθέντα δεδομένα κατά την αρχική αξιολόγηση πριν από την εγγραφή στη μελέτη 270-301. Εκατόν έξι από τους 134 ασθενείς ξεκίνησαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή μόνο ως απόκριση στην αύξηση της ALT (γενικά ξεκινώντας στα 60 mg/ημέρα και μειώνοντας σταδιακά στη συνέχεια), βλ. παράγραφο 4.8.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αλλαγή στη δραστηριότητα του παράγοντα VIII την εβδομάδα 104 μετά την έγχυση του ROCTAVIAN σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση (υπολογίζεται ως 1 IU/dl), όπως μετράται μέσω CSA. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η αλλαγή σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση στην ABR που απαιτούσε εξωγενή παράγοντα VIII και ετησιοποιημένη χρήση εξωγενούς παράγοντα VIII κατά την περίοδο μετά την προφυλακτική αγωγή παράγοντα VIII.

### Δραστικότητα παράγοντα VIII

Τα επίπεδα δραστικότητας του παράγοντα VIII (IU/dl) με το πέρασμα του χρόνου μετά την έγχυση του ROCTAVIAN αναφέρονται στον Πίνακα 7 μέσω CSA και OSA. Οι ακόλουθες κεντρικές εργαστηριακές εξετάσεις χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες: ελλαγικό οξύ για OSA (παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν για διοξείδιο του πυριτίου και καολίνη) και βόειος παράγοντας IX για CSA (παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν για ανθρώπινο παράγοντα IX). Το προφίλ χρόνου της δραστικότητας του παράγοντα VIII χαρακτηρίζεται γενικά από μια τριφασική ανταπόκριση με ταχεία αύξηση εντός των 6 πρώτων μηνών περίπου, ακολουθούμενη από μια αρχική μείωση και, στη συνέχεια, από μια πιο σταδιακή μείωση εφεξής.

**Πίνακας 7: Επίπεδα δραστικότητας παράγοντα VIII (IU/dl) με το πέρασμα του χρόνου σε ασθενείς με σοβαρή αιμοφιλία A<sup>a</sup> (πληθυσμός ITT, N = 134)**

Χρονικό σημείο	Ασθενείς (n)	Επίπεδο δραστικότητας παράγοντα VIII (IU/dL) <sup>b</sup>	
		CSA	OSA
<b>Μήνας 6</b> Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή (Εύρος)	134	52,6 (54,8) 38,1 (0, 367,3)	80,8 (79,5) 60,5 (1,8, 483,9)
<b>Μήνας 12</b> Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή (Εύρος)	134	42,4 (45,3) 23,9 (0, 231,2)	63,4 (64,5) 40,2 (0, 311,1)
<b>Μήνας 18</b> Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή (Εύρος)	134	26,1 (30,8) 13,2 (0, 167,9)	38,6 (44,1) 21,4 (0, 232,2)
<b>Μήνας 24</b> Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή (Εύρος)	134	22,7 (32,8) 11,7 (0, 187,1)	35,6 (47,0) 21,4 (0, 271,3)
<b>Μήνας 36</b> Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή (Εύρος)	19	15,2 (20,4) 8,4 (0, 62,2)	24,6 (29,6) 15,0 (0, 93,4)

<sup>a</sup> Ασθενείς με εναπομείναντα παράγοντα VIII  $\leq 1$  IU/dl σύμφωνα με το ιατρικό ιστορικό.

<sup>b</sup> Βάσει της διάμεσης τιμής των μετρήσεων επιπέδου δραστικότητας παράγοντα VIII που ελήφθησαν κατά τις εβδομάδες 23 έως 26 για τον μήνα 6, κατά τις εβδομάδες 49 έως 52 για τον μήνα 12, σε ένα παράθυρο 4 εβδομάδων γύρω από την εβδομάδα 76 για τον μήνα 18, σε ένα παράθυρο 4 εβδομάδων γύρω από την εβδομάδα 104 για τον μήνα 24 και την εβδομάδα 156 για τον μήνα 36.

Η αναλογία ασθενών που πέτυχαν τις τιμές κατωφλίου επιπέδου δραστικότητας παράγοντα VIII ανά έτος παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 μέσω CSA και OSA. Η πλειοψηφία (95%) των ασθενών που φτάνουν σε επίπεδα δραστικότητας παράγοντα VIII  $\geq 5$  IU/dl το πετυχαίνουν εντός 5 μηνών μετά την έγχυση.

**Πίνακας 8: Ασθενείς που πέτυχαν τις τιμές κατωφλίου δραστικότητας παράγοντα VIII στη μελέτη 270-301 ανά έτος (πληθυσμός ITT, N = 134)**

Τιμή κατωφλίου δραστικότητας παράγοντα VIII που επιτεύχθηκε κατά προσδιορισμό <sup>a</sup>	Έτος 1 N = 134 n (%)	Έτος 2 N = 134 n (%)	Έτος 3 N = 19 n (%)
<b>CSA</b>			
> 150 IU/dl	7 (5%)	2 (1%)	0 (0%)
40 - $\leq$ 150 IU/dl	42 (31%)	18 (13%)	3 (16%)
15 - < 40 IU/dl	46 (34%)	35 (26%)	1 (5%)
5 - < 15 IU/dl	23 (17%)	46 (34%)	8 (42%)

Τιμή κατωφλίου δραστηριότητας παράγοντα VIII που επιτεύχθηκε κατά προσδιορισμό <sup>α</sup>	Έτος 1 N = 134 n (%)	Έτος 2 N = 134 n (%)	Έτος 3 N = 19 n (%)
3 - < 5 IU/dl	3 (2%)	13 (10%)	2 (11%)
< 3 IU/dl <sup>β</sup>	13 (10%)	20 (15%)	5 (26%)
<b>OSA</b>			
> 150 IU/dl	13 (10%)	5 (4%)	0 (0%)
40 - ≤ 150 IU/dl	55 (41%)	30 (22%)	4 (21%)
15 - < 40 IU/dl	43 (32%)	47 (35%)	6 (32%)
5 - < 15 IU/dl	13 (10%)	32 (24%)	4 (21%)
1 - < 5 IU/dl	8 (6%)	12 (9%)	2 (11%)
< 1 IU/dl <sup>β</sup>	2 (1%)	8 (6%)	3 (16%)

<sup>α</sup> Βάσει της διάμεσης τιμής των μετρήσεων επιπέδου δραστηριότητας παράγοντα VIII που ελήφθησαν κατά τις εβδομάδες 49 έως 52 για το έτος 1, σε ένα παράθυρο 4 εβδομάδων γύρω από την εβδομάδα 104 για το έτος 2 και σε ένα παράθυρο 6 εβδομάδων γύρω από την εβδομάδα 156 για το έτος 3.

<sup>β</sup> Τα 3 IU/dl είναι το χαμηλότερο όριο ποσοτικοποίησης της CSA που χρησιμοποιείται και το 1 IU/dl είναι το χαμηλότερο όριο ποσοτικοποίησης της OSA που χρησιμοποιείται.

#### Ετησιοποιημένο ποσοστό αιμορραγίας (ABR) και ετησιοποιημένη χρήση εξωγενούς παράγοντα VIII

Στον Πίνακα 9, περιγράφονται τα αποτελέσματα ABR και χρήσης εξωγενούς παράγοντα VIII μετά τη θεραπεία με ROCTAVIAN στη μελέτη 270-301 για τους ασθενείς που είχαν προηγουμένως εγγραφεί στη μη παρεμβατική μελέτη.

**Πίνακας 9: ABR και ετησιοποιημένη χρήση παράγοντα VIII κατά την αρχική αξιολόγηση και μετά την προφυλακτική αγωγή παράγοντα VIII**

		Μελέτη 270-301 Ασθενείς από μη παρεμβατική μελέτη (NIS) N = 112	
		Αρχική αξιολόγηση	Περίοδος μετά την προφυλακτική αγωγή παράγοντα VIII
<b>Διάρκεια συλλογής δεδομένων (εβδομάδα)</b>	Μέση τιμή (SD)	36,5 (9,4)	108,8 (10,4)
	Διάμεση τιμή (Εύρος)	32,9 (26, 68)	105,6 (91, 143)
<b>ABR (αιμορραγίες/έτος) για αιμορραγίες που αντιμετωπίστηκαν με υποκατάσταση του παράγοντα VIII με εξωγενή χορήγηση</b>			
<b>Συνολικά<sup>α</sup></b>	Μέση τιμή (SD)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Διάμεση τιμή (Εύρος)	2,8 (0, 33,1)	0 (0, 17,3)
	Αλλαγή από την αρχική αξιολόγηση		
	Μέση τιμή (SD) 95% CI		-4,1 (6,6) -5,3, -2,9
	Ασθενείς με 0 αιμορραγίες	32%	74%
<b>Αιμορραγίες αρθρώσεων</b>	Μέση τιμή (SD)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Διάμεση τιμή (Εύρος)	1,4 (0, 23,1)	0 (0, 12,3)
	Ασθενείς με 0 αιμορραγίες	44%	83%
<b>Αιμορραγίες στοχευόμενων</b>	Μέση τιμή (SD)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)
	Διάμεση τιμή (Εύρος)	0 (0, 9,2)	0 (0, 3,2)

		<b>Μελέτη 270-301</b> <b>Ασθενείς από μη παρεμβατική μελέτη (NIS)</b> N = 112	
		<b>Αρχική αξιολόγηση</b>	<b>Περίοδος μετά την προφυλακτική αγωγή παράγοντα VIII</b>
<b>αρθρώσεων<sup>β</sup></b>	Ασθενείς με 0 αιμορραγίες	88%	96%
<b>Αυθόρμητες αιμορραγίες</b>	Μέση τιμή (SD)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Διάμεση τιμή (Εύρος)	0 (0, 21,3)	0 (0, 12,8)
	Ασθενείς με 0 αιμορραγίες	55%	83%
<b>Ετησιοποιημένη χρήση παράγοντα VIII</b>			
<b>Ποσοστό εγχύσεων (εγχύσεις/έτος)</b>	Μέση τιμή (SD)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Διάμεση τιμή (Εύρος)	128,6 (39,5, 363,8)	0 (0, 59,8)
	Αλλαγή από την αρχική αξιολόγηση		
	Μέση τιμή (SD)	-133,3 (52,0)	
	95% CI	-143,0, -123,5	
<b>Ποσοστό χρησιμοποίησης (IU/kg/έτος)</b>	Μέση τιμή(SD)	3961 (1751)	70 (209)
	Διάμεση τιμή (Εύρος)	3754 (1296, 11251)	0 (0, 1480)
	Αλλαγή από την αρχική αξιολόγηση		
	Μέση τιμή(SD)	-3891 (1761)	
	95% CI	-4221, -3562	
<b>Ασθενείς με μηδενικές εγχύσεις παράγοντα VIII</b>		0%	61%

<sup>α</sup> Δεν περιλαμβάνονται αιμορραγίες εξαιτίας χειρουργικής επέμβασης/διαδικασιών.

<sup>β</sup> Οι στοχευόμενες αρθρώσεις έναρξης, όπως αξιολογήθηκαν από τον Ερευνητή, προσδιορίστηκαν στην επίσκεψη προκαταρκτικού ελέγχου.

Στους ασθενείς της μελέτης 270-301 (πληθυσμός ITT), το ABR για αιμορραγίες που αντιμετωπίστηκαν με υποκατάσταση του παράγοντα VIII με εξωγενή χορήγηση [διάμεση τιμή (εύρος): 0 (0, 27,3) αιμορραγίες ανά έτος] και η ετησιοποιημένη χρήση παράγοντα VIII [διάμεση τιμή (εύρος): 0 (0, 50,7) εγχύσεις ανά έτος] ήταν παρόμοια με εκείνα των ασθενών που είχαν προηγουμένως εγγραφεί στη μελέτη NIS που περιγράφεται στον Πίνακα 9 για την περίοδο μετά την προφυλακτική αγωγή παράγοντα VIII μετά τη θεραπεία με ROCTAVIAN. Ο διάμεσος χρόνος (εύρος) έως τη διακοπή της προφυλακτικής χρήσης των πυκνών σκευασμάτων του παράγοντα VIII ήταν 4 (0,1, 16,7) εβδομάδες, με 131 από τους 134 ασθενείς να διακόπτουν εντός 8 εβδομάδων.

Εκατόν είκοσι οκτώ από τους 134 ασθενείς (96%) παρέμειναν εκτός προφυλακτικής αγωγής μετά το ROCTAVIAN, έξι ασθενείς επέστρεψαν σε συνεχή προφυλακτική χρήση παράγοντα VIII/άλλων αιμοστατικών παραγόντων (εύρος: 58, 165 εβδομάδες).

#### Μακροχρόνια επίδραση

Τα δεδομένα σχετικά με τη διατηρησιμότητα της θεραπείας εξακολουθούν να είναι περιορισμένα σε αυτό το στάδιο. Από τη μελέτη 270-301 είναι διαθέσιμα δεδομένα διατηρησιμότητας τουλάχιστον 2 ετών. Επιπλέον, δεδομένα παρακολούθησης 5 ετών είναι διαθέσιμα από 7 ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των  $6 \times 10^{13}$  vg/kg στη μελέτη 270-201, και οι ασθενείς συνεχίζουν να εμφανίζουν μια κλινικά σημαντική ανταπόκριση στη θεραπεία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ROCTAVIAN σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του

παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της αιμοφιλίας Α (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Τα επίπεδα DNA του διαγονιδίου valoctocogene roxaparvovec (συνολική ποσότητα DNA φορέα) σε διαφορετικούς ιστούς (που αξιολογήθηκαν σε μη κλινικές μελέτες), αίμα και υποστρώματα απόπτωσης προσδιορίστηκαν με μια ποσοτικοποιημένη μέθοδο αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (qPCR). Αυτή η μέθοδος προσδιορισμού είναι ευαίσθητη στο DNA του διαγονιδίου, συμπεριλαμβανομένων των θραυσμάτων του διασπασμένου DNA. Δεν υποδεικνύει εάν το DNA εμφανίζεται στο καψίδιο φορέα, σε κύτταρα ή στην υγρή φάση του υποστρώματος (π.χ. πλάσμα αίματος, σπερματικό υγρό) ή εάν εμφανίζεται ακέραιος φορέας. Το πλάσμα και τα υποστρώματα σπερμάτων αξιολογήθηκαν περαιτέρω με τη μέτρηση εγκαψιδιωμένου (δυσνητικά μολυσματικού) DNA φορέα μέσω ποσοτικής μεθόδου προσδιορισμού PCR ανοσοκαθίξεσης στις μελέτες 270-201 και 270-301.

### Κλινικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά και απόπτωση

Η χορήγηση του ROCTAVIAN οδήγησε σε ανιχνεύσιμο DNA φορέα στο αίμα και σε όλα τα υποστρώματα απόπτωσης που εκτιμήθηκαν. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις παρατηρήθηκαν από 1 έως 9 ημέρες μετά τη χορήγηση. Οι συγκεντρώσεις κορυφής DNA φορέα παρατηρήθηκαν στο αίμα και έπειτα στο σάλιο, το σπέρμα, τα κόπρανα και τα ούρα. Η συγκέντρωση κορυφής που έχει παρατηρηθεί έως σήμερα στο αίμα στις μελέτες 270-201 και 270-301 ήταν  $2 \times 10^{11}$  vg/ml. Η μέγιστη συγκέντρωση σε οποιοδήποτε υπόστρωμα απόπτωσης ήταν  $1 \times 10^{10}$  vg/ml. Όταν επιτυγχάνεται η μέγιστη τιμή σε ένα υπόστρωμα, η συγκέντρωση του διαγονιδιακού DNA μειώνεται σταθερά.

Στους 141 αξιολογήσιμους ασθενείς από τις μελέτες 270-201 και 270-301, το εγκαψιδιωμένο (δυσνητικά μολυσματικό) DNA φορέα ήταν ανιχνεύσιμο στο πλάσμα έως 10 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του ROCTAVIAN.

Στους 140 αξιολογήσιμους ασθενείς από τις μελέτες 270-201 και 270-301, όλοι οι ασθενείς πέτυχαν κάθαρση του DNA φορέα στο σπέρμα με μέγιστο χρόνο έως την κάθαρση 36 εβδομάδων. Στους 138 αξιολογήσιμους ασθενείς από τις μελέτες 270-201 και 270-301, ο μέγιστος χρόνος έως την κάθαρση του εγκαψιδιωμένου (δυσνητικά μολυσματικού) DNA φορέα στο σπέρμα ήταν 12 εβδομάδες.

Και στις δύο μελέτες, όλοι οι ασθενείς είχαν καθαρά ούρα, 140 (99%) ασθενείς είχαν καθαρό σάλιο και 119 (84%) ασθενείς είχαν καθαρά κόπρανα έως τον χρόνο της διακοπής συλλογής δεδομένων. Ο μέγιστος χρόνος έως την κάθαρση ήταν 8 εβδομάδες για τα ούρα, 26 εβδομάδες για το σάλιο και 88 εβδομάδες για τα κόπρανα.

Το μέγεθος και η διάρκεια απόπτωσης φαίνεται να είναι ανεξάρτητα από τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII που επιτεύχθηκε από τον ασθενή.

### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής με το valoctocogene roxaparvovec σε ειδικούς πληθυσμούς.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Γενική τοξικότητα

Μία ενδοφλέβια χορήγηση έως  $2 \times 10^{14}$  vg/kg του valoctocogene roxaparvovect σε ανοσοεπαρκή αρσενικά ποντίκια με ακέραιη πήξη (ποντίκια CD1), και έπειτα μια περίοδος παρατήρησης έως 26 εβδομάδων, έδειξαν δόσοεξάρτηση των επιπέδων στο πλάσμα της εκφραζόμενης πρωτεΐνης hFVIII-SQ και της συνολικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα. Το διαγονιδιακό DNA ανιχνεύτηκε κυρίως στον σπλήνα και το ήπαρ, ενώ τα χαμηλότερα επίπεδα DNA ανιχνεύονταν ακόμα στο τέλος της μελέτης (ημέρα 182) στον πνεύμονα, τους μεσεντέριους λεμφαδένες, τον νεφρό, την καρδιά, τους όρχεις και τον εγκέφαλο. Οι μεταγραφές RNA φορέα ανιχνεύτηκαν επίσης κυρίως στο ήπαρ με χαμηλά υπολειπόμενα επίπεδα RNA στον πνεύμονα, την καρδιά, τον εγκέφαλο, τον νεφρό, τους λεμφαδένες, τον σπλήνα και τους όρχεις στο τέλος της μελέτης (ημέρα 182).

Δεν υπήρχε καμία τοξικότητα η οποία σχετίστηκε με το valoctocogene roxaparvovect σε ποντίκια CD1 που παρατηρήθηκαν για 26 εβδομάδες μετά από μονές δόσεις έως  $2 \times 10^{14}$  vk/kg, εκτός από ένα μοτίβο αιμορραγιών, νέκρωσης και ίνωσης που σημειώνονταν κυρίως στην καρδιά, τους πνεύμονες, την επιδιδυμίδα και τον θύμο αδένα, που ήταν σύμφωνο με διαταραχή πήξης, πιθανόν προκαλούμενη από τον σχηματισμό αντισωμάτων που κατευθύνονταν κατά της εκφρασμένης hFVIII-SQ, τα οποία παρουσίασαν επίσης διασταυρούμενη αντίδραση με την πρωτεΐνη παράγοντα VIII ποντικών.

Σε μελέτες που δεν εφαρμόζουν ΟΕΠ και διεξήχθησαν σε πρωτεύοντα θηλαστικά εκτός του ανθρώπου με δόση έως  $6 \times 10^{13}$  vk/kg, παρατηρήθηκαν ανοσοαπόκριση ειδική για το καψίδιο AAV5 και ανοσοαπόκριση ειδική για την πρωτεΐνη ετερόλογης έκφρασης, hFVIII-SQ, που συσχετίστηκαν με παροδική παράταση του APTT σε ένα υποσύνολο πρωτεύοντων θηλαστικών εκτός των ανθρώπων.

#### Γονοτοξικότητα

Ενσωμάτωση φορέα διαπιστώθηκε μετά από αξιολόγηση ηπατικών δειγμάτων σε 12 πρωτεύοντα θηλαστικά εκτός των ανθρώπων, που συλλέχθηκαν έως 26 εβδομάδες μετά από δόσεις έως  $6 \times 10^{13}$  vg/kg valoctocogene roxaparvovect (που είναι το αντίστοιχο δοσολογικό επίπεδο στον άνθρωπο) (βλ. παράγραφο 4.4 Κίνδυνος κακοηθειών ως αποτέλεσμα της ενσωμάτωσης φορέα).

#### Καρκινογόνος δράση

Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη καρκινογόνου δράσης με το valoctocogene roxaparvovect.

#### Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί αποκλειστικές μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων εμβρυολογικών αξιολογήσεων και αξιολογήσεων γονιμότητας, με το ROCTAVIAN, καθώς η πλειοψηφία του πληθυσμού ασθενών προς θεραπεία με το ROCTAVIAN είναι άνδρες. Καθώς το DNA του hFVIII-SQ έχει εκτιμηθεί ότι εμμένει περίπου/έως 67 εβδομάδες στους όρχεις των ποντικών CD1 μετά την IV έγχυση δόσης  $6 \times 10^{13}$  vg/kg, το ενδεχόμενο για κάθετη μετάδοση στους γόνους μελετήθηκε σε ποντίκια Rag2<sup>-/-</sup>. Δεν υπήρχαν περιστατικά μετάδοσης της βλαστικής σειράς σε κουτάβια που προέρχονταν από αρσενικά ποντίκια τα οποία είχαν λάβει δόση valoctocogene roxaparvovect, κατά την αξιολόγηση του ήπατος νεογνών ζώων F1 για DNA hFVIII-SQ μέσω qPCR.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δωδεκαένυδρο δισόξινο φωσφορικό νάτριο (E339)  
Μαννιτόλη (E421)  
Πολοξαμέρη 188



Νάτριο χλωριούχο  
Δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο (E339)  
Υδωρ για ενέσιμα

## 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Όταν αποψυχθεί: η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μετά την απόψυξη έχει καταδειχθεί για 10 ώρες στους 25 °C, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου διατήρησης σε ακέραιο φιαλίδιο, του χρόνου προετοιμασίας μέσα στις σύριγγες και του χρόνου για έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6).

Εάν είναι αναγκαίο, ένα ακέραιο φιαλίδιο (με πώμα εισχώρησης που δεν έχει ακόμη διατρηθεί) μετά την απόψυξη μπορεί να αποθηκευτεί στο ψυγείο (2 °C έως 8 °C) έως και για 3 ημέρες, σε όρθια θέση και προστατευμένο από το φως (π.χ. στο γνήσιο χάρτινο κουτί).

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη (βλ. παράγραφο 6.6).

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη σε θερμοκρασία  $\leq -60$  °C. Το ROCTAVIAN πρέπει να παραμένει κατεψυγμένο έως ότου ο ασθενής είναι έτοιμος για θεραπεία, ώστε να διασφαλίζεται ότι διατίθεται βιώσιμο προϊόν για χορήγηση στον ασθενή. Εφόσον αποψυχθεί, μην το επαναψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Φυλάσσετε όρθιο.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο των 10 ml (πλαστική ρητίνη πολυμερούς κυκλοολεφίνης) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο επικαλυμμένο με φθοριοπολυμερές), πτυχωτή σφράγιση (αλουμινίου) και αποσπώμενο πώμα (από πολυπροπυλένιο) που περιέχει 8 ml διαλύματος για έγχυση.

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Κάθε φιαλίδιο παρέχεται για μία μόνο χρήση.

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ).

Κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας, της χορήγησης και της απόρριψης, θα πρέπει να φοράτε ατομικό προστατευτικό εξοπλισμό (όπως ποδιά, γυαλιά ασφαλείας, μάσκα και γάντια) κατά τον χειρισμό του διαλύματος valoctocogene roxaparvovene και υλικών που έχουν έρθει σε επαφή με το διάλυμα (στερεά και υγρά απόβλητα).

Το ROCTAVIAN δεν πρέπει να εκτίθεται στο φως ενός λαμπτήρα απολύμανσης υπεριώδους ακτινοβολίας.

Το ROCTAVIAN πρέπει να παρασκευάζεται με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Κατά τη συναρμολόγηση του συστήματος έγχυσης, θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι η επιφάνεια των εξαρτημάτων που έρχεται σε επαφή με το διάλυμα ROCTAVIAN αποτελείται από τα συμβατά υλικά που παρατίθενται στον Πίνακα 10.

#### Πίνακας 10: Συμβατά υλικά εξαρτημάτων του συστήματος έγχυσης

Εξάρτημα	Συμβατά υλικά
Σύριγγες για αντλία έγχυσης	Κύλινδρος πολυπροπυλενίου με άκρο εμβόλου από συνθετικό ελαστικό
Πώμα σύριγγας	Πολυπροπυλένιο
Σωλήνας έγχυσης <sup>α</sup>	Πολυαιθυλένιο
Φίλτρο γραμμής	Φίλτρο φθοριούχου πολυβινυλιδενίου με σώμα από πολυβινυλογλωρίδιο
Καθετήρας έγχυσης	Πολυμερές με βάση την πολουρεθάνη
Στρόφιγγες	Πολυανθρακικό
Βελόνες για εξαγωγή από φιαλίδια	Ανοξειδωτος χάλυβας

<sup>α</sup> Οι προεκτάσεις των σωλήνων δεν πρέπει να υπερβαίνουν σε μήκος τα 100 cm περίπου.

Το ROCTAVIAN θα πρέπει να εγχέεται μέσω αντλίας σύριγγας με ελεγχόμενο ρυθμό ροής.

Πρέπει να προετοιμάζονται οι παρακάτω σύριγγες:

- Σύριγγες που περιέχουν ROCTAVIAN (ο αριθμός συρίγγων θα εξαρτηθεί από τον όγκο δόσης του ασθενούς).
- Μία σύριγγα που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έκπλυση της γραμμής έγχυσης μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του ROCTAVIAN.

Για την έγχυση απαιτούνται φίλτρα γραμμής έγχυσης υψηλού όγκου, χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών με μέγεθος πόρου 0,22 μικρόν και μέγιστη πίεση λειτουργίας επαρκή για την αντλία σύριγγας ή τις ρυθμίσεις αντλίας. Θα πρέπει να διασφαλίζεται η διαθεσιμότητα ενός επαρκούς αριθμού ανταλλακτικών φίλτρων σύμφωνα με τις προδιαγραφές των φίλτρων για τον μέγιστο όγκο φιλτραρισμένου υγρού.

#### Απόψυξη και επιθεώρηση

- Το ROCTAVIAN πρέπει να αποψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου. Μην αποψύχετε ή θερμαίνετε φιαλίδια με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. Ο χρόνος απόψυξης είναι 2 ώρες περίπου.
- Διατηρήστε κάθε φιαλίδιο στο κουτί του μέχρι να είναι έτοιμο να αποψυχθεί. Το ROCTAVIAN είναι ευαίσθητο στο φως.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο αριθμό φιαλιδίων από τα κουτιά τους.
- Επιθεωρήστε τα φιαλίδια για τυχόν βλάβη στο φιαλίδιο ή το πώμα. Μην το χρησιμοποιείτε, εάν είναι φθαρμένο.
- Τοποθετήστε τα φιαλίδια σε όρθια θέση. Για να επιτύχετε τη βέλτιστη απόψυξη, απλώστε τα ομοιόμορφα ή τοποθετήστε τα σε ράφια που διατηρούνται σε θερμοκρασία δωματίου.
- Επιβεβαιώστε οπτικά ότι όλα τα φιαλίδια έχουν αποψυχθεί. Δεν θα πρέπει να υπάρχει ορατός πάγος. Αναστρέψτε κάθε φιαλίδιο πολύ προσεκτικά 5 φορές για ανάμειξη. Είναι σημαντικό να ελαχιστοποιείται ο αφρός. Αφήστε το φιαλίδιο σταθερό για 5 λεπτά περίπου πριν συνεχίσετε.
- Έπειτα, επιθεωρήστε οπτικά τα φιαλίδια που έχουν αποψυχθεί πλήρως. Μην χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές, δεν είναι άχρωμο έως υποκίτρινο ή εάν περιέχει ορατά σωματίδια.

Για μικροβιολογική ασφάλεια, διατηρήστε το αποψυγμένο διάλυμα στα φιαλίδια έως ότου έρθει η στιγμή που θα εξαχθεί στις σύριγγες για έγχυση.

### Χρονικό πλαίσιο για περαιτέρω προετοιμασία και χορήγηση

Μετά την απόψυξη, η έγχυση του διαλύματος θα πρέπει να ολοκληρώνεται μέσα στο όριο των 10 ωρών σταθερότητας κατά τη χρήση σε θερμοκρασία 25 °C (βλ. παράγραφο 6.3). Ο χρόνος έγχυσης εξαρτάται από τον όγκο και τον ρυθμό έγχυσης, καθώς και από την ανταπόκριση του ασθενούς, και μπορεί να κυμαίνεται, για παράδειγμα, από 2 έως 5 ώρες ή περισσότερο για έναν ασθενή που ζυγίζει 100 kg.

### Εξαγωγή σε σύριγγες

Χρησιμοποιώντας αιχμηρές βελόνες διαμετρήματος 18 έως 21 gauge, εξαγάγετε αργά ολόκληρο τον υπολογισμένο όγκο δόσης του ROCTAVIAN από τα φιαλίδια μέσα στις σύριγγες.

### Προσθήκη του φίλτρου γραμμής και προετοιμασία του συστήματος έγχυσης

- Εισαγάγετε το φίλτρο γραμμής κοντά στη θέση έγχυσης.
- Προετοιμάστε τη σωλήνωση και το φίλτρο με ROCTAVIAN.
- Κατά την αντικατάσταση των φίλτρων στη διάρκεια της έγχυσης, χρησιμοποιήστε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για προετοιμασία και έκπλυση.

### Χορήγηση

- Μη χορηγείτε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προτού το διάλυμα φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου.
- Εγχύστε το διάλυμα διαμέσου μιας κατάλληλης περιφερικής φλέβας, με έναν καθετήρα έγχυσης και μια ρυθμιζόμενη αντλία σύριγγας.
- Ξεκινήστε την έγχυση με ρυθμό 1 ml/min. Εάν ο ρυθμός αυτός γίνει ανεκτός, μπορεί να αυξάνεται κάθε 30 λεπτά κατά 1 ml/min έως τον μέγιστο ρυθμό των 4 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν υπάρχει κλινική ένδειξη για αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση, μειώστε τον ρυθμό ή διακόψτε την έγχυση και, εφόσον χρειάζεται, χορηγήστε επιπλέον φαρμακευτικά προϊόντα όπως συστηματικά αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή ή/και ενδοφλέβια υγρά για να διαχειριστείτε την αντίδραση στην έγχυση ή πριν επανεκκινήσετε την έγχυση. Κατά την επανεκκίνηση της έγχυσης, ξεκινήστε με ρυθμό 1 ml/min και προσπαθήστε να τον διατηρήσετε για το υπόλοιπο της έγχυσης σε ένα επίπεδο που έχει γίνει ήδη ανεκτό.
- Για να διασφαλίσετε ότι ο ασθενής λαμβάνει την πλήρη δόση, μετά την έγχυση του όγκου της τελευταίας σύριγγας που περιέχει ROCTAVIAN, εγχύστε επαρκή όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μέσω του ίδιου καθετήρα και φίλτρου και στον ίδιο ρυθμό έγχυσης.
- Διατηρήστε τη φλεβική πρόσβαση κατά την περίοδο παρακολούθησης που θα ακολουθήσει (βλ. παράγραφο 4.4).

### Μέτρα που πρέπει να ληφθούν σε περίπτωση ατυχηματικής έκθεσης

Όλες οι εκχύσεις του valoctocogene roxaparvovene πρέπει να σκουπίζονται με απορροφητικό επίθεμα γάζας και η περιοχή της έκχυσης πρέπει να απολυμαίνεται με τη χρήση διαλύματος χλωρίου και μετά με πανιά με οινόπνευμα.

### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και τα απόβλητα που έχουν έρθει σε επαφή με το ROCTAVIAN (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές για τα φαρμακευτικά απόβλητα.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1668/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Αύγουστος 2022

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των  
παρτίδων

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

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του ROCTAVIAN σε κάθε Κράτος Μέλος, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πλευρών του προγράμματος.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το ROCTAVIAN, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς, οι φροντιστές και οι εμπλεκόμενοι που πρόκειται να συνταγογραφήσουν, να χρησιμοποιήσουν ή να επιβλέψουν την χορήγηση του ROCTAVIAN θα έχουν πρόσβαση σε και θα έχουν προμηθευτεί το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο. Αυτά τα έγγραφα θα μεταφραστούν στην τοπική γλώσσα για να διασφαλιστεί η κατανόηση των προτεινόμενων μέτρων μετριασμού από τους ιατρούς και τους ασθενείς:

- Εκπαιδευτικό υλικό ιατρού
- Ενημερωτικό πακέτο ασθενούς

**Το εκπαιδευτικό υλικό ιατρού** πρέπει να περιέχει:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγό για επαγγελματίες υγείας
- Τον οδηγό ασθενούς
- Την κάρτα ασθενούς

**Οδηγός για επαγγελματίες υγείας:**

- Επιλογή ασθενών: οι ασθενείς θα πρέπει να επιλέγονται για θεραπεία με ROCTAVIAN με βάση την απουσία αντισωμάτων έναντι του AAV5 χρησιμοποιώντας μια κατάλληλα τεκμηριωμένη μέθοδο προσδιορισμού και την κατάσταση της υγείας του ήπατος βάσει εργαστηριακών και απεικονιστικών δεδομένων.
- Ενημέρωση για τον διαπιστωμένο, σοβαρό κίνδυνο ηπατοτοξικότητας και τους ενδεχόμενους σοβαρούς κινδύνους οριζόντιας μετάδοσης και μετάδοσης της βλαστικής σειράς, ανάπτυξης αναστολέων του παράγοντα VIII, κακοήθειες σε σχέση με την ενσωμάτωση του φορέα γονιδιώματος και θρομβοεμβολής, με λεπτομέρειες σχετικά με την ελαχιστοποίηση αυτών των κινδύνων.
- Πριν από τη λήψη κάποιας απόφασης, ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να συζητήσει τους κινδύνους, τα οφέλη και τις αβεβαιότητες του ROCTAVIAN με τον ασθενή όταν παρουσιάζει το ROCTAVIAN ως επιλογή θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των εξής:
  - Δεν έχουν ταυτοποιηθεί προβλεπτικοί παράγοντες για καμία ή για χαμηλή ανταπόκριση σε ασθενείς. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται παραμένουν εκτεθειμένοι στους μακροχρόνιους κινδύνους.
  - Δεν είναι δυνατό να προβλεφθεί η επίπτωση της μακροχρόνιας θεραπείας.
  - Δεν υπάρχουν σχέδια για επαναχορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή που έχουν χάσει την ανταπόκρισή τους.
  - Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στους ασθενείς η σημασία της συμμετοχής σε ένα μητρώο για την παρακολούθηση των μακροχρόνιων επιδράσεων.
  - Η χρήση του ROCTAVIAN απαιτεί, στις περισσότερες περιπτώσεις, τη συνοδευτική χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη διαχείριση της βλάβης του ήπατος που ενδέχεται να προκύψει από αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Αυτό απαιτεί επαρκή παρακολούθηση των ασθενών και θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν σε περίπτωση χορήγησης συνοδευτικών φαρμάκων, με σκοπό την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατοτοξικότητας και το ενδεχόμενο μείωσης της θεραπευτικής δράσης του ROCTAVIAN.

**Το ενημερωτικό πακέτο ασθενούς** πρέπει να περιέχει:

- Το φύλλο πληροφοριών ασθενούς
- Τον οδηγό ασθενούς
- Την κάρτα ασθενούς

### Οδηγός ασθενούς:

- Σημασία για πλήρη κατανόηση των οφελών και των κινδύνων της θεραπείας με ROCTAVIAN, τόσο των γνωστών όσο και αυτών που δεν είναι ακόμα γνωστοί, σχετικά με τις μακροχρόνιες επιδράσεις που σχετίζονται με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.
- Επομένως, προτού ληφθεί κάποια απόφαση σχετικά με την έναρξη της θεραπείας, ο ιατρός θα συζητήσει με τον ασθενή τα εξής:
  - Δεν επωφελούνται όλοι οι ασθενείς από τη θεραπεία με ROCTAVIAN και οι λόγοι που το προκαλούν αυτό δεν έχουν διαπιστωθεί. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία παραμένουν εκτεθειμένοι στους μακροχρόνιους κινδύνους.
  - Το ROCTAVIAN θα απαιτεί, στις περισσότερες περιπτώσεις, συνοδευτική θεραπεία κορτικοστεροειδών για επιτυχή αντιμετώπιση της βλάβης του ήπατος που ενδέχεται να προκύψει από αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και ο ιατρός θα πρέπει να διασφαλίζει ότι οι ασθενείς θα είναι διαθέσιμοι για τακτικές εξετάσεις αίματος ώστε να ελέγχεται η ανταπόκριση στο ROCTAVIAN και να αξιολογείται η υγεία του ήπατος. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τον επαγγελματία υγείας για τρέχουσα χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών. Εάν ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει κορτικοστεροειδή, ο ιατρός ενδέχεται να προτείνει εναλλακτικά φάρμακα για τη διαχείριση των προβλημάτων με το ήπαρ.
  - Το ROCTAVIAN διαθέτει ένα στέλεχος ιικού φορέα και μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κακοήθους όγκου.
  - Λεπτομέρειες σχετικά με τον διαπιστωμένο, σοβαρό κίνδυνο ηπατοτοξικότητας και τους ενδεχόμενους σοβαρούς κινδύνους οριζόντιας μετάδοσης και μετάδοσης της βλαστικής σειράς, ανάπτυξης των αναστολέων παράγοντα VIII, κακοηθειών που σχετίζονται με την ενσωμάτωση του φορέα γονιδιώματος και θρομβοεμβολής που μπορούν να αναγνωριστούν και να ελαχιστοποιηθούν με τακτική παρακολούθηση, όπως συστήνεται από τους ιατρούς.
  - Ο ασθενής θα λάβει μια κάρτα ασθενούς την οποία θα πρέπει να δείχνει σε οποιονδήποτε ιατρό ή νοσοκόμο όποτε ο ασθενής έχει ιατρικό ραντεβού.
  - Η σημασία συμμετοχής στο μητρώο ασθενών για μακροχρόνια παρακολούθηση διάρκειας 15 ετών.

### Κάρτα ασθενούς:

- Αυτή η κάρτα έχει ως σκοπό να ενημερώνει τους επαγγελματίες υγείας ότι ο ασθενής έχει λάβει ROCTAVIAN για αιμορροφιλία Α.
- Ο ασθενής θα πρέπει να επιδεικνύει την κάρτα ασθενούς σε έναν ιατρό ή νοσοκόμο όποτε έχει ραντεβού.
- Η κάρτα θα πρέπει να αναφέρει τα συγκεκριμένα μέτρα μετριασμού για ελαχιστοποίηση των κινδύνων που σχετίζονται με ηπατοτοξικότητα, οριζόντια μετάδοση και μετάδοση της βλαστικής σειράς, ανάπτυξη των αναστολέων παράγοντα VIII, κακοήθειες που σχετίζονται με την ενσωμάτωση του φορέα γονιδιώματος και θρομβοεμβολή.
- Η κάρτα θα πρέπει να προειδοποιεί τους επαγγελματίες υγείας ότι ο ασθενής πιθανότατα λαμβάνει θεραπεία με κορτικοστεροειδή για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατοτοξικότητας με ROCTAVIAN.

### Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ROCTAVIAN σε ενηλίκους με βαριά αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα VIII) χωρίς ιστορικό αναστολέων παράγοντα VIII και χωρίς ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι του AAV5, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξαγάγει τη μελέτη 270-401, μια μελέτη επόμενης παρακολούθησης ασθενών εγγεγραμμένων στις κλινικές μελέτες και να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματά της.	31 Ιουλίου 2038



<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ROCTAVIAN σε ενήλικους με βαριά αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα VIII) χωρίς ιστορικό αναστολέων παράγοντα VIII και χωρίς ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι του AAV5, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξαγάγει τη μελέτη 270-801, μια αναδρομική μελέτη ομάδας ασθενών που έλαβαν θεραπεία με valoctocogene roxaparnonvec βάσει δεδομένων από ένα μητρώο, σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο, και να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματά της.	30 Ιουνίου 2044
Για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας και για περαιτέρω ενημέρωση σχετικά με την εξισορρόπηση κινδύνου-οφέλους του ROCTAVIAN σε ενήλικες με σοβαρή αιμοφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα VIII) σε ευρύτερο πληθυσμό, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξαγάγει και να καταχωρήσει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης 270-601.	30 Σεπτεμβρίου 2042

#### **Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α(4) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ROCTAVIAN σε ενήλικους με βαριά αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα VIII) χωρίς ιστορικό αναστολέων παράγοντα VIII και χωρίς ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι του AAV5, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της 5ετούς επόμενης παρακολούθησης της μελέτης 270-301 ενός σκέλους, φάσης 3.	30 Ιουνίου 2025
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ROCTAVIAN, το επαρκές σχήμα χορήγησης κορτικοστεροειδών και η αναγνώριση προβλεπτικών παραγόντων για καμία ή χαμηλή ανταπόκριση σε ενήλικους με βαριά αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα VIII) ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης 270-303 ενός σκέλους, φάσης 3 σε ασθενείς που λαμβάνουν προφυλακτικό σχήμα χορήγησης κορτικοστεροειδών. Θα πρέπει, επίσης, να παρέχονται ενδιάμεσα δεδομένα από τις μελέτες ανοικτής επισήμανσης 270-203 και 270-205.	30 Σεπτεμβρίου 2027

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ROCTAVIAN  $2 \times 10^{13}$  φορείς γονιδιώματος/ml διάλυμα για έγχυση  
valoctocogene roxaparvovec

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει  $16 \times 10^{13}$  φορείς γονιδιώματος valoctocogene roxaparvovec σε 8 ml διαλύματος.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: E339, E421, πολοξαμέρη 188, νάτριο χλωριούχο και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση

1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη σε θερμοκρασία  $\leq -60$  °C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.  
Φυλάσσετε όρθιο.  
Εφόσον αποψυχθεί, μην το επαναψύχετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.  
Να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τα φαρμακευτικά απόβλητα.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1668/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ROCTAVIAN  $2 \times 10^{13}$  φορείς γονιδιώματος/ml διάλυμα για έγχυση  
valoctocogene roxaparvovec  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

8 ml

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### ROCTAVIAN $2 \times 10^{13}$ φορείς γονιδιώματος/ml διάλυμα για έγχυση valoctocogene roxaparvovec

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Ο γιατρός θα σας χορηγήσει μια κάρτα ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που περιλαμβάνει.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ROCTAVIAN και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το ROCTAVIAN
3. Πώς θα χορηγηθεί το ROCTAVIAN
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ROCTAVIAN
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το ROCTAVIAN και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το ROCTAVIAN

Το ROCTAVIAN είναι ένα προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει τη δραστική ουσία, valoctocogene roxaparvovec. Τα προϊόντα γονιδιακής θεραπείας λειτουργούν με τη χορήγηση ενός γονιδίου στον οργανισμό ώστε να διορθωθεί μια γενετική ανεπάρκεια.

##### Ποια είναι η χρήση του ROCTAVIAN

Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σοβαρής αιμοφιλίας Α σε ενήλικες που δεν έχουν τωρινούς ή παλαιότερους αναστολείς έναντι του παράγοντα VIII καθώς ούτε και αντισώματα έναντι του ιικού φορέα AAV5.

Η αιμοφιλία Α είναι μια πάθηση κατά την οποία τα άτομα κληρονομούν μια τροποποιημένη μορφή ενός γονιδίου που είναι απαραίτητο για την παραγωγή του παράγοντα VIII, μιας βασικής πρωτεΐνης που απαιτείται για την πήξη του αίματος και τη διακοπή οποιασδήποτε αιμορραγίας. Τα άτομα με αιμοφιλία Α δεν μπορούν να παράγουν τον παράγοντα VIII και είναι επιρρεπή σε επεισόδια εσωτερικής ή εξωτερικής αιμορραγίας.

##### Πώς δρα το ROCTAVIAN

Η δραστική ουσία του ROCTAVIAN βασίζεται σε έναν ιό που δεν προκαλεί νόσο στους ανθρώπους. Αυτός ο ιός έχει τροποποιηθεί ώστε να μην μπορεί να εξαπλωθεί στον οργανισμό, αλλά να μπορεί να παραδώσει ένα λειτουργικό αντίγραφο του γονιδίου του παράγοντα VIII στα κύτταρα του ήπατος. Το γονίδιο αυτό επιτρέπει στα κύτταρα του ήπατος να παράξουν την πρωτεΐνη του παράγοντα VIII και να αυξήσουν τα επίπεδα του λειτουργικού παράγοντα VIII στο αίμα. Αυτό με τη σειρά του βοηθά το αίμα να πήζει πιο φυσιολογικά και αποτρέπει την αιμορραγία ή μειώνει τα αιμορραγικά επεισόδια.



## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το ROCTAVIAN

### Δεν θα σας δοθεί το ROCTAVIAN

- σε περίπτωση αλλεργίας στο valoctocogene roxaparvovect ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση ενεργού λοίμωξης ή χρόνιας (μακροχρόνιας) λοίμωξης που δεν ελέγχεται με τα φάρμακα που παίρνετε ή αν έχετε ουλώδη ιστό στο ήπαρ (σημαντική ηπατική ίνωση ή κίρρωση), καθώς αυτά θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αρχική ανταπόκριση του οργανισμού σας στο ROCTAVIAN.
- σε περίπτωση που έχετε αντισώματα έναντι του τύπου του ιού που χρησιμοποιείται για την παρασκευή αυτού του φαρμάκου. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει από πριν για να δει αν ισχύει κάτι τέτοιο.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή εάν δεν είστε σίγουροι για οποιοδήποτε από τα παραπάνω, απευθυνθείτε στο γιατρό σας πριν πάρετε το ROCTAVIAN.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

#### Σημασία της υγείας του ήπατος

- Το ήπαρ σας είναι το όργανο που παράγει τον παράγοντα VIII μετά τη θεραπεία με ROCTAVIAN. Θα πρέπει να φροντίζετε την υγεία του ήπατός σας έτσι ώστε να λειτουργεί όσο το δυνατόν καλύτερα και να μπορείτε να παράγετε τον παράγοντα VIII και να συνεχίσετε να παράγετε τον παράγοντα VIII σε συνεχή βάση.
- Ο γιατρός θα σας συμβουλεύσει τι πρέπει να κάνετε για να βελτιώσετε και να διατηρήσετε την υγεία του ήπατός σας (βλ. επίσης **Δεν θα σας δοθεί το ROCTAVIAN**, παραπάνω, και **Άλλα φάρμακα και ROCTAVIAN** και **Το ROCTAVIAN με οιοπνευματώδη**, παρακάτω).
- Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να μην ακολουθήσετε τη θεραπεία με ROCTAVIAN εάν πάσχετε από μια πάθηση του ήπατος που μπορεί να παρεμποδίσει τη δράση του ROCTAVIAN.

#### Μπορεί να χρειαστεί να πάρετε ένα επιπλέον φάρμακο

- Ενδέχεται να χρειαστεί να λάβετε άλλο ένα φάρμακο (κορτικοστεροειδή) για εκτεταμένη χρονική περίοδο (2 μήνες ή περισσότερο) μετά τη λήψη του ROCTAVIAN για να αντιμετωπιστούν προβλήματα από το ήπαρ σας που εμφανίζονται στις εξετάσεις. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στη διάρκεια της χρήσης τους. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να αποφύγετε ή να αναβάλλετε τη θεραπεία με ROCTAVIAN, εάν δεν μπορείτε να πάρετε κορτικοστεροειδή με ασφάλεια και μπορεί επίσης να σας συμβουλεύσει για τα βήματα που πρέπει να ακολουθήσετε για την ασφαλή χρήση ή να σας χορηγήσει ένα εναλλακτικό φάρμακο. Βλ. επίσης παράγραφο 3.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες στη διάρκεια ή λίγο μετά την έγχυση του ROCTAVIAN

- Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση μπορούν να εκδηλωθούν στη διάρκεια ή λίγο μετά τη χορήγηση της έγχυσης του ROCTAVIAN (στάγδην). Τα συμπτώματα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρονται στην παράγραφο 4. **Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**. Εάν παρατηρήσετε αυτά τα συμπτώματα ή κάποιο άλλο σύμπτωμα στη διάρκεια ή λίγο μετά την έγχυση, ενημερώστε το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας **αμέσως**. Ανάλογα με τα συμπτώματά σας, η έγχυσή σας μπορεί να καθυστερήσει ή να διακοπεί προσωρινά ή ενδέχεται να σας χορηγηθούν φάρμακα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Πριν πάρετε εξιτήριο, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει τι πρέπει να κάνετε σε περίπτωση που εμφανίσετε νέα ανεπιθύμητη ενέργεια ή ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.

#### Πιθανότητα ανεπιθύμητων πηγμάτων αίματος όταν τα επίπεδα του παράγοντα VIII βελτιωθούν

- Μετά τη θεραπεία με ROCTAVIAN, τα επίπεδα της πρωτεΐνης του παράγοντα VIII ενδέχεται να αυξηθούν. Σε ορισμένους ασθενείς, τα επίπεδα μπορεί να αυξηθούν πάνω από το φυσιολογικό εύρος για ένα χρονικό διάστημα.

Ο παράγοντας VIII είναι η πρωτεΐνη που απαιτείται για το σχηματισμό σταθερών πηγμάτων στο αίμα σας. Ανάλογα με τους ατομικούς σας παράγοντες κινδύνου, μια βελτίωση των επιπέδων του παράγοντα VIII μπορεί να σημαίνει αυξημένη πιθανότητα για ανεπιθύμητα πηγματα αίματος (που λέγονται «θρομβώσεις» στις φλέβες ή στις αρτηρίες). Συζητήστε με το γιατρό σας τους γενικούς παράγοντες κινδύνου για τα ανεπιθύμητα πηγματα και για την καρδιαγγειακή νόσο, καθώς και τι μπορείτε να κάνετε για να τα αντιμετωπίσετε. Επίσης, ρωτήστε πώς μπορείτε να αναγνωρίζετε συμπτώματα ανεπιθύμητων πηγμάτων και τι να κάνετε σε περίπτωση που εμφανιστεί πηγμα.

#### Αποφυγή δωρεάς αίματος και δωρεάς οργάνων για μεταμοσχεύσεις

- Μη δωρίζετε αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα για μεταμόσχευση.

#### Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς ή ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή

- Αν είστε ανοσοκατεσταλμένοι (όταν η ικανότητα του ανοσοποιητικού σας συστήματος να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις είναι μειωμένη) ή λαμβάνετε ανοσοκατασταλτική αγωγή, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε τη θεραπεία με το ROCTAVIAN. Αν το ανοσοποιητικό σας σύστημα δεν λειτουργεί κανονικά, μπορεί να χρειάζεται να παρακολουθείτε στενότερα για να διασφαλιστεί ότι μπορείτε να λάβετε θεραπεία και άλλα φάρμακα όπως κορτικοστεροειδή ή αν χρειάζεται να αλλάξετε τα φάρμακα που ήδη παίρνετε.

#### Λήψη γονιδιακής θεραπείας ξανά στο μέλλον

- Μετά τη λήψη του ROCTAVIAN, το ανοσοποιητικό σύστημά σας θα παράξει αντισώματα στο κέλυφος του φορέα AAV. Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν ή υπό ποιες συνθήκες η θεραπεία με ROCTAVIAN μπορεί να επαναληφθεί. Επίσης, δεν είναι ακόμη γνωστό εάν ή υπό ποιες συνθήκες μπορεί να είναι δυνατή η επακόλουθη χρήση άλλης γονιδιακής θεραπείας.

#### Χρήση άλλων θεραπειών αιμοφιλίας

- Μετά τη χρήση του ROCTAVIAN, μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με το αν ή πότε θα πρέπει να σταματήσετε τις άλλες θεραπείες σας για την αιμοφιλία και δημιουργήστε ένα θεραπευτικό πλάνο σχετικά με το τι πρέπει να κάνετε σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης, τραυματισμού, αιμορραγιών ή οποιωνδήποτε διαδικασιών που θα μπορούσαν δυνητικά να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Είναι πολύ σημαντικό να συνεχίσετε την παρακολούθησή σας και τις επισκέψεις στον γιατρό, για να προσδιοριστεί αν χρειάζεται να λάβετε άλλες θεραπείες για τη διαχείριση της αιμοφιλίας.

#### Εξετάσεις παρακολούθησης

Πριν από τη θεραπεία με ROCTAVIAN, ο γιατρός σας θα εκτελέσει εξετάσεις για την αξιολόγηση της υγείας του ήπατός σας.

Μετά τη θεραπεία με ROCTAVIAN, θα πραγματοποιηθούν εξετάσεις αίματος για να ελεγχθεί:

- πότε το ήπαρ σας ξεκινά να παράγει τον παράγοντα VIII έτσι ώστε να γνωρίζετε πότε θα μπορείτε να διακόψετε την τακτική θεραπεία σας με τα προϊόντα παράγοντα VIII,
- πόσο παράγοντα VIII παράγει το ήπαρ σας σε συνεχή βάση,
- πώς αντιδρούν τα ηπατικά κύτταρά σας στη θεραπεία με ROCTAVIAN και
- εάν αναπτύσσετε αναστολές (αδρανοποιητικά αντισώματα) στον παράγοντα VIII.

Η συχνότητα διεξαγωγής των εξετάσεων αίματος εξαρτάται από την αντίδρασή σας στο ROCTAVIAN. Γενικά, στη διάρκεια των πρώτων 26 εβδομάδων μετά τη θεραπεία, οι αιματολογικές εξετάσεις θα γίνονται κάθε εβδομάδα και έπειτα κάθε 2 έως 4 εβδομάδες μέχρι το τέλος του πρώτου έτους. Μετά το πρώτο έτος, οι εξετάσεις αίματος θα γίνονται πιο αραιά, σύμφωνα με τις συμβουλές του γιατρού σας. **Είναι σημαντικό να συζητήσετε το χρονοδιάγραμμα αυτών των αιματολογικών εξετάσεων με το γιατρό σας έτσι ώστε να πραγματοποιηθούν όπως πρέπει.**

Καθώς δεν πρόκειται όλοι οι ασθενείς να ανταποκριθούν στο ROCTAVIAN και οι λόγοι για τους οποίους συμβαίνει αυτό δεν έχουν διαπιστωθεί, ο γιατρός σας δεν θα είναι σε θέση να προβλέψει αν

θα ανταποκριθείτε πλήρως στη θεραπεία. Υπάρχει το ενδεχόμενο να μην επωφεληθείτε από το ROCTAVIAN, ενώ θα έχετε εκτεθεί σε μακροχρόνιους κινδύνους.

Εάν ανταποκριθείτε στη θεραπεία, η διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη. Σε ορισμένους ασθενείς, έχει αναφερθεί θετική επίδραση θεραπείας για έως και πέντε έτη.

Δεν υπάρχουν σχέδια για χορήγηση του φαρμάκου δεύτερη φορά για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή που έχει χαθεί η ανταπόκρισή τους.

Ενδέχεται να χρειαστούν μακροχρόνιες εξετάσεις παρακολούθησης για να διασφαλιστεί η συνεχόμενη ασφαλής και αποτελεσματική ανταπόκριση στο ROCTAVIAN.

#### Κίνδυνος κακοηθειών που συνδέονται δυνητικά με το ROCTAVIAN

- Το ROCTAVIAN μπορεί να εισαχθεί στο κυτταρικό DNA του ήπατος και υπάρχει η πιθανότητα να μπορεί να εισέλθει στο DNA άλλων κυττάρων του οργανισμού. Ως αποτέλεσμα, το ROCTAVIAN θα μπορούσε να συμβάλλει στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Παρόλο που μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αποδείξεις επ' αυτού στις κλινικές δοκιμές, παραμένει πιθανό λόγω της φύσης του φαρμάκου. Θα πρέπει, επομένως, να συζητήσετε επ' αυτού με τον γιατρό σας. Μετά τη θεραπεία με ROCTAVIAN, θα σας συστηθεί να εγγραφείτε σε ένα μητρώο για να βοηθήσετε να μελετηθεί η μακροχρόνια ασφάλεια της θεραπείας για 15 έτη, το πόσο καλά συνεχίζει να αποδίδει και για οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να συνδέονται με τη θεραπεία. Σε περίπτωση εμφάνισης καρκίνου, ο γιατρός σας ενδέχεται να πραγματοποιήσει λήψη δείγματος για περαιτέρω αξιολόγηση.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Το ROCTAVIAN προορίζεται για χρήση μόνο σε ενήλικες. Το ROCTAVIAN δεν έχει ακόμη εξεταστεί για χρήση σε παιδιά ή εφήβους.

#### **Άλλα φάρμακα και ROCTAVIAN**

Πριν και μετά τη θεραπεία με ROCTAVIAN, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή σκοπεύετε να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα, όπως φυτικά προϊόντα ή συμπληρώματα διατροφής. Έτσι, θα αποφύγετε όσο το δυνατόν να πάρετε οτιδήποτε θα μπορούσε να βλάψει το ήπαρ σας ή να έχει αντίκτυπο στην ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή ή στο ROCTAVIAN (όπως ισοτρετινοΐνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ακμής) ή κάποια φάρμακα για τη θεραπεία του HIV (βλ. παραπάνω παράγραφο για τους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ή τους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή). Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη θεραπεία με ROCTAVIAN (βλ. επίσης **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**).

Καθώς τα κορτικοστεροειδή μπορούν να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άμυνα) του οργανισμού, ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τον χρόνο των εμβολιασμών και να σας συστήσει να μην υποβληθείτε σε ορισμένους εμβολιασμούς όσο λαμβάνετε θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Αν έχετε τυχόν απορίες, μιλήστε με τον γιατρό σας.

#### **Το ROCTAVIAN με οινόπνευματώδη**

Τα οινόπνευματώδη μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του ήπατός σας να παράγει τον παράγοντα VIII μετά τη θεραπεία με ROCTAVIAN. Θα πρέπει να αποφεύγετε να πίνετε οινόπνευματώδη για ένα έτος τουλάχιστον μετά τη θεραπεία. Μιλήστε με το γιατρό σας σχετικά με το πόσο οινόπνευματώδη είναι αποδεκτό να πίνετε μετά το πρώτο έτος (βλ. επίσης **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**).

#### **Κόψη, θηλασμός και γονιμότητα**

Το ROCTAVIAN δεν συνιστάται σε γυναίκες που μπορούν να κυοφορήσουν. Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν το ROCTAVIAN μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε αυτές τις ασθενείς, καθώς οι επιδράσεις στην εγκυμοσύνη και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Επίσης, δεν είναι γνωστό εάν το ROCTAVIAN περνά στο μητρικό γάλα.

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με την επίδραση του ROCTAVIAN στην αντρική ή τη γυναικεία γονιμότητα.

### **Χρήση αντισύλληψης και αποφυγή εγκυμοσύνης συντρόφου για μια χρονική περίοδο**

- Μετά τη λήψη θεραπείας με ROCTAVIAN από έναν άνδρα ασθενή, ο ασθενής και η κάθε γυναίκα σύντροφός του πρέπει να αποφύγουν την εγκυμοσύνη για **6 μήνες**. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ., μέθοδο αντισύλληψης διπλού φραγμού, όπως προφυλακτικό και διάφραγμα). Αυτό γίνεται για να αποτραπεί ο θεωρητικός κίνδυνος να μεταδοθεί το γονίδιο του παράγοντα VIII από τη θεραπεία με ROCTAVIAN του πατέρα στο παιδί με άγνωστες συνέπειες. Για τον ίδιο λόγο, οι άνδρες ασθενείς δεν πρέπει να δωρίσουν σπέρμα για 6 μήνες. Συζητήστε με τον γιατρό σας ποιες μέθοδοι αντισύλληψης είναι κατάλληλες.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Προσωρινή ελαφριά ζάλη (σχεδόν λιποθυμία), ζάλη, κούραση και κεφαλαλγίες παρατηρήθηκαν μετά την έγχυση του ROCTAVIAN. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να προσέξετε μέχρι να βεβαιωθείτε ότι το ROCTAVIAN δεν επηρεάζει αρνητικά την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Απευθυνθείτε στο γιατρό σας για το θέμα αυτό.

### **Το ROCTAVIAN περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 29 mg νατρίου (το κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με 1,5% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα. Η ποσότητα νατρίου που θα λάβετε εξαρτάται από τον αριθμό των φιαλιδίων του ROCTAVIAN που θα χρησιμοποιηθούν για την έγχυσή σας.

## **3. Πώς χορηγείται το ROCTAVIAN**

Το ROCTAVIAN θα σας χορηγηθεί από γιατρό που είναι ειδικός στην αντιμετώπιση της πάθησής σας.

Ο γιατρός θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς βάσει του σωματικού σας βάρους.

Η θεραπεία με ROCTAVIAN αποτελείται από **μία μόνο έγχυση (στάγδην) σε μια φλέβα**. Η έγχυση μπορεί να διαρκέσει αρκετές ώρες μέχρι να ολοκληρωθεί.

Η έγχυση θα χορηγηθεί σε νοσοκομειακή εγκατάσταση. Στη διάρκεια και μετά την έγχυση, θα επιβλέπεστε ώστε να ανιχνευτούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μόλις αποφασιστεί ότι δεν χρειάζεστε περαιτέρω παρατήρηση, θα μπορέσετε να πάτε στο σπίτι σας (συνήθως αργότερα την ίδια ημέρα).

### Πρόσθετα φάρμακα που μπορεί να χρειαστείτε

Ενδέχεται να χρειαστεί να λάβετε άλλο ένα φάρμακο (κορτικοστεροειδή) για εκτεταμένο χρονικό διάστημα (για παράδειγμα 2 μήνες ή περισσότερο) μετά τη θεραπεία με ROCTAVIAN, για να βελτιώσετε την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία. Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το επιπλέον φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες που θα σας δοθούν. Θα πρέπει να διαβάσετε το φύλλο οδηγιών χρήσης για οποιοδήποτε επιπλέον φάρμακο σας συνταγογραφηθεί και να συζητήσετε με το γιατρό σας για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και για οποιαδήποτε παρακολούθηση μπορεί να χρειαστείτε.

### **Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση ROCTAVIAN από την κανονική**

Δεδομένου ότι αυτό το φάρμακο χορηγείται στο νοσοκομείο και η δόση υπολογίζεται και ελέγχεται από την ιατρική σας ομάδα, είναι απίθανο να σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα. Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση ROCTAVIAN, ενδέχεται να έχετε υψηλότερα επίπεδα παράγοντα VIII από τα απαιτούμενα που μπορεί θεωρητικά να αυξήσει την πιθανότητα ανεπιθύμητων πηγμάτων αίματος. Εάν συμβεί αυτό, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει την απαραίτητη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την έγχυσή σας (συνήθως μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα). Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας **αμέσως** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα ή οποιοδήποτε άλλο σύμπτωμα κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την έγχυση:

- Κνίδωση ή άλλο εξάνθημα, φαγούρα
- Δυσκολία στην αναπνοή, φτάνισμα, βήχας, καταρροή, δακρύρροια, γαργάλημα στο λαιμό
- Ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), διάρροια
- Υψηλή ή χαμηλή πίεση αίματος, ταχυκαρδία, ζάλη (σχεδόν λιποθυμία)
- Μυϊκός πόνος, οσφυαλγία
- Πυρετός, ρίγη, τρόμος

Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να εκδηλωθούν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό. Ανάλογα με τα συμπτώματά σας, η έγχυσή σας μπορεί να καθυστερήσει ή να διακοπεί προσωρινά ή ενδέχεται να σας χορηγηθούν φάρμακα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Πριν δοθεί εξιτήριο, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει τι πρέπει να κάνετε σε περίπτωση που εμφανίσετε μια νέα ή επανεμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια μετά που θα φύγετε από το νοσοκομείο.

Αυξημένα επίπεδα ηπατικών πρωτεϊνών εκδηλώθηκαν μετά την έγχυση του ROCTAVIAN. Σε κάποιες περιπτώσεις, αυτές οι αυξήσεις εκδηλώθηκαν μαζί με μείωση των επιπέδων του παράγοντα VIII. Οι αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών πρωτεϊνών στο αίμα που παρατηρούνται στις αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να είναι ο λόγος για να ξεκινήσετε θεραπεία με κορτικοστεροειδές.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν με το ROCTAVIAN. Μερικές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εκδηλωθούν στη διάρκεια της έγχυσης ή λίγο μετά.

#### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- Αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών του ήπατος που παρατηρούνται στις αιματολογικές εξετάσεις
- Ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- Κεφαλαλγία
- Επίπεδα παράγοντα VIII άνω του φυσιολογικού
- Κούραση
- Διάρροια
- Κοιλιακό άλγος
- Έμετος
- Αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης, κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) (ένα ένζυμο που απελευθερώνεται στο αίμα όταν καταστρέφονται οι μύες) που παρατηρούνται στις αιματολογικές εξετάσεις

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- Εξάνθημα (όπως κνίδωση ή άλλες μορφές εξανθήματος)
- Καούρα (δυσπεψία)
- Μυϊκός πόνος
- Συμπτώματα γριπώδους συνδρομής
- Ζάλη
- Φαγούρα

- Αυξημένη πίεση αίματος
- Αλλεργική αντίδραση

#### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

- Ζάλη (σχεδόν λιποθυμία)
- Δυσκολία στην αναπνοή

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το ROCTAVIAN**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και το φιαλίδιο μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το ROCTAVIAN θα φυλάσσεται από τους επαγγελματίες υγείας στην εγκατάσταση υγειονομικής περίθαλψης. Θα πρέπει να αποθηκεύεται σε όρθια θέση και στην αρχική συσκευασία (για να προστατεύεται από το φως).

Θα πρέπει να αποθηκεύεται και να μεταφέρεται σε κατάψυξη στους ή κάτω από τους  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Μετά την απόψυξη θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 10 ώρες στους  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  (το διάστημα αυτό περιλαμβάνει τον χρόνο διατήρησης μέσα στο φιαλίδιο και τη σύριγγα καθώς και τον χρόνο της έγχυσης), διαφορετικά πρέπει να απορρίπτεται. Εάν χρειαστεί, ένα ακέραιο φιαλίδιο (με πόμα εισχώρησης που δεν έχει ακόμη διατηρηθεί) που έχει αποψυχθεί μπορεί να αποθηκευτεί στο ψυγείο ( $2\text{ έως }8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) έως και για 3 ημέρες, σε όρθια θέση και προστατευμένο από το φως (π.χ. στο αρχικό κουτί).

Το αποψυγμένο ROCTAVIAN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το ROCTAVIAN**

- Η δραστική ουσία είναι το valoctocogene roxaparvovec.
- Τα άλλα συστατικά είναι δωδεκαένυδρο δισόξινο φωσφορικό νάτριο (E339), μαννιτόλη (E421), πολοξαμέρη 188, νάτριο χλωριούχο, δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο (E339) και ύδωρ για ενέσιμα.  
Βλ. τέλος της **παραγράφου 2 Το ROCTAVIAN περιέχει νάτριο** για πληροφορίες σχετικά με τη συνολική περιεκτικότητα νατρίου.

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ).

#### **Εμφάνιση του ROCTAVIAN και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Όταν αποψυχθεί, το ROCTAVIAN είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα για έγχυση. Παρέχεται σε φιαλίδιο.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο των 8 ml

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**  
BioMarin International Ltd.  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
P43 R298  
Ιρλανδία

### **Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

---

### **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

Σημαντικό: Πριν από τη χρήση του ROCTAVIAN, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ).

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Κάθε φιαλίδιο παρέχεται για μία μόνο χρήση.

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ).

Στη διάρκεια της προετοιμασίας, της χορήγησης και της απόρριψης, θα πρέπει να φοράτε ατομικό προστατευτικό εξοπλισμό (όπως ποδιά, γυαλιά ασφαλείας, μάσκα και γάντια) όταν χειρίζεστε το διάλυμα valoctocogene roxaparγονες και τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το διάλυμα (στερεά και υγρά απόβλητα).

Το ROCTAVIAN δεν πρέπει να εκτίθεται στο φως ενός λαμπτήρα απολύμανσης υπεριώδους ακτινοβολίας.

Το ROCTAVIAN πρέπει να παρασκευάζεται με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Κατά τη συναρμολόγηση του συστήματος έγχυσης, θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι η επιφάνεια των εξαρτημάτων που έρχεται σε επαφή με το διάλυμα ROCTAVIAN αποτελείται από τα συμβατά υλικά που παρατίθενται στην ΠΧΠ.

### **Συμβατά υλικά εξαρτημάτων του συστήματος έγχυσης**

<b>Εξάρτημα</b>	<b>Συμβατά υλικά</b>
Σύριγγες για αντλία έγχυσης	Κύλινδρος πολυπροπυλενίου με άκρο εμβόλου από συνθετικό ελαστικό
Πώμα σύριγγας	Πολυπροπυλένιο
Σωλήνας έγχυσης <sup>a</sup>	Πολυαιθυλένιο
Φίλτρο γραμμής	Φίλτρο φθοριούχου πολυβινυλιδενίου με σώμα από πολυβινυλοχλωρίδιο

<b>Εξάρτημα</b>	<b>Συμβατά υλικά</b>
Καθετήρας έγχυσης	Πολυμερές με βάση την πολυουρεθάνη
Στρώφιγγες	Πολυανθρακικό
Βελόνες για εξαγωγή από φιαλίδια	Ανοξειδωτος χάλυβας

<sup>a</sup> Οι προεκτάσεις των σωλήνων δεν πρέπει να υπερβαίνουν σε μήκος τα 100 cm περίπου.

Το ROCTAVIAN προορίζεται για έγχυση με αντλία σύριγγας με ελεγχόμενο ρυθμό ροής.

Πρέπει να προετοιμάζονται οι παρακάτω σύριγγες:

- Σύριγγες που περιέχουν ROCTAVIAN (ο αριθμός συρίγγων θα εξαρτηθεί από τον όγκο δόσης του ασθενούς).
- Μία σύριγγα που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έκπλυση της γραμμής έγχυσης μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του ROCTAVIAN.

Για την έγχυση απαιτούνται φίλτρα γραμμής έγχυσης υψηλού όγκου, χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών με μέγεθος πόρου 0,22 μικρόν και μέγιστη πίεση λειτουργίας επαρκή για την αντλία σύριγγας ή τις ρυθμίσεις αντλίας. Θα πρέπει να διασφαλίζεται η διαθεσιμότητα ενός επαρκούς αριθμού ανταλλακτικών φίλτρων σύμφωνα με τις προδιαγραφές των φίλτρων για τον μέγιστο όγκο φιλτραρισμένου υγρού.

### Απόψυξη και επιθεώρηση

- Το ROCTAVIAN πρέπει να αποψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου. Μην αποψύχετε ή θερμαίνετε φιαλίδια με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. Ο χρόνος απόψυξης είναι 2 ώρες περίπου.
- Διατηρήστε κάθε φιαλίδιο στο κουτί του μέχρι να είναι έτοιμο να αποψυχθεί. Το ROCTAVIAN είναι ευαίσθητο στο φως.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο αριθμό φιαλιδίων από τα κουτιά τους.
- Επιθεωρήστε τα φιαλίδια για τυχόν βλάβη στο φιαλίδιο ή το πόμα. Μην το χρησιμοποιείτε, εάν είναι φθαρμένο.
- Τοποθετήστε τα φιαλίδια σε όρθια θέση. Για να επιτύχετε τη βέλτιστη απόψυξη, απλώστε τα ομοιόμορφα ή τοποθετήστε τα σε ράφια που διατηρούνται σε θερμοκρασία δωματίου.
- Επιβεβαιώστε οπτικά ότι έχουν αποψυχθεί όλα τα φιαλίδια. Δεν θα πρέπει να υπάρχει ορατός πάγος. Αναστρέψτε κάθε φιαλίδιο πολύ προσεκτικά 5 φορές για ανάμειξη. Είναι σημαντικό να ελαχιστοποιείται ο αφρός. Αφήστε το φιαλίδιο σταθερό για 5 λεπτά περίπου πριν συνεχίσετε.
- Έπειτα, επιθεωρήστε οπτικά τα φιαλίδια που έχουν αποψυχθεί πλήρως. Μην χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές, δεν είναι άχρωμο έως υποκίτρινο ή εάν περιέχει ορατά σωματίδια.

Για μικροβιολογική ασφάλεια, διατηρήστε το αποψυγμένο διάλυμα στα φιαλίδια έως ότου έρθει η στιγμή που θα εξαχθεί στις σύριγγες για έγχυση.

### Χρονικό πλαίσιο για περαιτέρω προετοιμασία και χορήγηση

Μετά την απόψυξη, η έγχυση του διαλύματος θα πρέπει να ολοκληρώνεται μέσα στο όριο των 10 ωρών σταθερότητας κατά τη χρήση σε θερμοκρασία 25 °C. Ο χρόνος έγχυσης εξαρτάται από τον όγκο και τον ρυθμό έγχυσης, καθώς και από την ανταπόκριση του ασθενούς, και μπορεί να κυμαίνεται, για παράδειγμα, από 2 έως 5 ώρες ή περισσότερο για έναν ασθενή που ζυγίζει 100 kg.

### Εξαγωγή σε σύριγγες

Χρησιμοποιώντας αιχμηρές βελόνες διαμετρήματος 18 έως 21 gauge, εξαγάγετε αργά ολόκληρο τον υπολογισμένο όγκο δόσης του ROCTAVIAN από τα φιαλίδια μέσα στις σύριγγες.



### Προσθήκη του φίλτρου γραμμής και προετοιμασία του συστήματος έγχυσης

- Εισαγάγετε το φίλτρο γραμμής κοντά στη θέση έγχυσης.
- Προετοιμάστε τη σωλήνωση και το φίλτρο με ROCTAVIAN.
- Κατά την αντικατάσταση των φίλτρων στη διάρκεια της έγχυσης, χρησιμοποιήστε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για προετοιμασία και έκπλυση.

### Χορήγηση

- Μη χορηγείτε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προτού το διάλυμα φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου.
- Εγχύστε το διάλυμα διαμέσου μιας κατάλληλης περιφερικής φλέβας, με έναν καθετήρα έγχυσης και μια ρυθμιζόμενη αντλία σύριγγας.
- Ξεκινήστε την έγχυση με ρυθμό 1 ml/min. Εάν ο ρυθμός αυτός γίνει ανεκτός, μπορεί να αυξάνεται κάθε 30 λεπτά κατά 1 ml/min έως τον μέγιστο ρυθμό των 4 ml/min. Εάν υπάρχει κλινική ένδειξη για αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση, μειώστε τον ρυθμό ή διακόψτε την έγχυση και, εφόσον χρειάζεται, χορηγήστε επιπλέον φαρμακευτικά προϊόντα όπως συστηματικά αντισταμινικά, κορτικοστεροειδή ή/και ενδοφλέβια υγρά για να διαχειριστείτε την αντίδραση στην έγχυση ή πριν επανεκκινήσετε την έγχυση. Κατά την επανεκκίνηση της έγχυσης, ξεκινήστε με ρυθμό 1 ml/min και προσπαθήστε να τον διατηρήσετε για το υπόλοιπο της έγχυσης σε ένα επίπεδο που έχει γίνει ήδη ανεκτό.
- Για να διασφαλίσετε ότι ο ασθενής λαμβάνει την πλήρη δόση, μετά την έγχυση του όγκου της τελευταίας σύριγγας που περιέχει ROCTAVIAN, εγχύστε επαρκή όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μέσω του ίδιου καθετήρα και φίλτρου και στον ίδιο ρυθμό έγχυσης.
- Διατηρήστε τη φλεβική πρόσβαση κατά την περίοδο παρακολούθησης που θα ακολουθήσει.

### Μέτρα που πρέπει να ληφθούν σε περίπτωση ατυχηματικής έκθεσης

Όλες οι εκχύσεις του valoctocogene roxaparvovex πρέπει να σκουπίζονται με απορροφητικό επίθεμα γάζας και η περιοχή της έγχυσης πρέπει να απολυμαίνεται με τη χρήση διαλύματος χλωρίου και μετά με πανιά με οινόπνευμα.

### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και τα απόβλητα που έχουν έρθει σε επαφή με το ROCTAVIAN (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τα φαρμακευτικά απόβλητα.