

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenoomi/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Valoktokogeenroksaparvovek on geeniteraapia ravim, mis ekspresseerib inimese VIII hüübimisfaktori kustutatud B-domeeniga SQ vormi (hFVIII-SQ). See on mittereplitseeruv rekombinantne adeno-assotsieerunud viiruse serotüübi AAV5 põhine vektor, mis sisaldab inimese VIII hüübimisfaktori geeni kustutatud B-domeeniga SQ vormi cDNA-d, mis on maksaspetsiifilise promootori kontrolli all.

Valoktokogeenroksaparvovekki toodetakse *Spodoptera frugiperda* (Sf9 rakuliini) rakkudest saadud bakuloviiruse ekspressioonisüsteemis rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks valoktokogeenroksaparvoveki infusioonilahuse milliliiter sisaldab 2×10^{13} vektorgenoomi.

Üks viaal sisaldab 16×10^{13} valoktokogeenroksaparvoveki vektorgenoomi 8 ml lahuses.

Teadaolevat toimet omav abiaine

See ravim sisaldab 29 mg naatriumi viaali kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge, värvitu või kahvatukollane lahus, mille pH on 6,9–7,8 ja osmolaarsus 364–445 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ROCTAVIAN on näidustatud raske A-hemofiilia (kaasasündinud VIII faktori puudulikkuse) raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole varem kasutanud VIII faktori inhibiitoreid ja kellel pole tuvastatavaid antikehi adeno-assotsieerunud viiruse serotüübi 5 (AAV5) vastu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada hemofiilia ja/või veritsushaiguste raviks kogunud arsti järelevalve all. Seda ravimit tuleb manustada kohas, kus infusiooniga seotud reaktsioonide raviks on viivitamata olemas personal ja seadmed (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

ROCTAVIAN'i võib manustada ainult patsientidele, kellel on valideeritud analüüsiga tõestatud AAV5-vastaste antikehade puudumine.

Annustamine

ROCTAVIAN'i soovitatav annus on 6×10^{13} vektorgenoomi kehakaalu kilogrammi (vg/kg) kohta, manustatuna ühekordse intravenoosse infusioonina.

Patsiendi annuse arvutamine milliliitrites (ml) ja vajalike viaalide arv

- Patsiendi annuse mahu arvutamine ml-des:

Kehakaal kilogrammides korrutatuna 3-ga = annus ml-des

Korrutustegur 3 tähistab annust kilogrammi (6×10^{13} vg/kg) kohta jagatuna vektorgenoomide hulga ROCTAVIAN'i lahuse ml kohta (2×10^{13} vg/ml).

- Sulatatavate viaalide arvu arvutamine.

Patsiendi annuse maht (ml) jagatud 8-ga = sulatatavate viaalide arv (ümardage järgmise viaali arvuni)

Jaotuskoefitsient 8 tähistab viaalist ekstraheeritava ROCTAVIAN'i minimaalset mahtu (8 ml).

Tabel 1. Näide annuste mahust ja sulatatavate viaalide arvust

Patsiendi kaal	Patsiendi annuse maht (ml) (kehakaal kilogrammides korrutatuna 3-ga)	Sulatatavate viaalide arv (annuse maht jagatakse 8-ga, ümardatakse seejärel ülespoole)
70 kg	210 ml	27 viaali (ümardatud ülespoole 26,25-st)

VIII hüübimisfaktori kontsentratsioonide / hemostaatiliste ainete kasutamise lõpetamine

VIII hüübimisfaktori kontsentratsioonide / hemostaatiliste ainete kasutamise lõpetamisel peaksid arstid arvestama järgmisega.

- Patsiendi VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tasemed on piisavad, et vältida spontaanseid verejookse.
- VIII hüübimisfaktori kontsentratsioonide / hemostaatiliste ainete toime kestus.

Erirühmad

Maksakahjustus

Valoktokogeenroksaparvoveki ohutus ja efektiivsus maksahaigustega patsientidel ei ole tõestatud.

Valoktokogeenroksaparvovek on vastunäidustatud ägedate või ravile allumatute krooniliste maksainfektsioonide, teadaoleva olulise maksafibroosi või maksatsirroosiga patsientidele (vt lõik 4.3). Seda ravimit ei soovitata kasutada muude maksaprobleemidega patsientidel (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. 65-aastaste ja vanemate patsientide kohta on andmed piiratud.

Lapsed

ROCTAVIAN'i ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

ROCTAVIAN'i tuleb manustada intravenoosse infusioonina. Mitte infundeerida intravenoosse tõuke või boolusena.

Manustage seda ravimit kohas, kus infusiooniga seotud reaktsioonide raviks on viivitamata olemas personal ja seadmed (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

ROCTAVIAN'i manustamist võib alustada infusiooni kiirusega 1 ml/min, mida võib iga 30 minuti järel 1 ml/min võrra kiirendada maksimaalse kiiruseni 4 ml/min. Kui patsiendil tekib infusiooniga seotud reaktsioon, võib infusiooni aeglustada või selle katkestada (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi ettevalmistamise, manustamise ja hävitamise üksikasjalikud juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Aktiivsed nakkused (nii ägedad kui kontrollimatud kroonilised) või teadaoleva olulise maksafibroosi või -tsirroosiga patsiendid (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Patsiendid, kellel on varasemast olemas AAV5 vektorkapsiidi vastased antikehad

Kasutamiskogemus patsientidel, kellel on varasemad AAV5 vektorkapsiidi vastased antikehad, on piiratud. Uuringutest 270–201 ja 270–301 jäeti sõeluuringul välja tuvastatud AAV5-vastaste antikehadega patsiendid (vt lõik 5.1).

AAV5-vastased antikehad võivad tekkida loomuliku kokkupuute tulemusel. Kuna veel ei ole teada, kas või millistel tingimustel saab valoktokogeenroksaparvoveki AAV5-vastaste antikehade olemasolul ohutult ja efektiivselt manustada, ei ole see ravim näidustatud kasutamiseks tuvastatavate AAV5-vastaste antikehadega patsientidel. Enne manustamist peab olema tõestatud AAV5-vastaste antikehade puudumine, kasutades selleks sobivalt valideeritud testi (vt lõigud 4.1 ja 4.2).

Maksareaktsioonid ja maksahaiguste või hepatotoksiliste ainete võimalik mõju

Maksakahjustused ja hepatotoksilised ained

Maksahaigustega või potentsiaalselt hepatotoksilisi ravimeid saavate patsientidega on kogemused piiratud (vt lõik 5.1). ROCTAVIAN'i ohutus ja efektiivsus nendes olukordades ei ole tõestatud.

Valoktokogeenroksaparvoveki efektiivsus ja ohutus oleneb hFVIII-SQ hepatotsellulaarsest ekspressioonist. Ei ole teada, mil määral võib valoktokogeenroksaparvoveki ravitoimet mõjutada viirusvektori transduktsioonile vastuvõtlike maksarakkude vähenenud arv (nt tsirroosi tõttu) või transdutseeritud maksarakkude kadu aja jooksul (nt aktiivse hepatiidi või hepatotoksiliste ainete kokku puutumise tõttu).

Valoktokogeenroksaparvovek on vastunäidustatud ägedate või ravile allumatute krooniliste maksainfektsioonidega või teadaoleva olulise maksafibroosi või -tsirroosiga patsientidele (vt lõik 4.3). Selle ravimi kasutamine ei ole soovitatav teiste maksahaiguste, maksa laboratoorsete kõrvalekallete (ALAT-i, ASAT-i, GGT aktiivsus või üldbilirubiini sisaldus üle 1,25 korra kõrgem normi ülempiirist

vähemalt kahe mõõtmistulemuse põhjal või IRN 1,4 või kõrgem) või varasema pahaloolumulise maksakasvajaga patsientidel (vt lõik „Maksafunktsiooni ja VIII hüübimisfaktori jälgimine“). Patsiente tuleb skriinida enne valoktokogeenroksaparvoveki väljakirjutamist pahaloolumulise maksakasvaja suhtes.

Enne selle ravimi kasutamist maksahaigusega patsientidel või potentsiaalselt hepatotoksilisi ravimeid saavatel patsientidel peavad arstid kaaluma vähenenud ravitoime ja tõsisemate maksareaktsioonide tekkimise võimalust ning vajadust muuta samaaegselt kasutatavaid ravimeid, et anda aega väljauhteperioodiks vastavalt vajadusele (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Alkoholitarbimise mõju ravitoime ulatusele ja kestusele pole teada. Kliinilistes uuringutes on seostatud mõningaid ALAT-i aktiivsuse suurenemisi alkoholitarbimisega. Patsientidel on soovitatav hoiduda alkoholi tarbimisest vähemalt ühe aasta jooksul pärast selle ravimi manustamist ning seejärel piirata alkoholi tarbimist.

Maksareaktsioonid

Pärast valoktokogeenroksaparvoveki manustamist esines enamikul patsientidest (80%) maksareaktsioone, millele viitas ALAT-i aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.8); mõned neist reaktsioonidest olid ajaliselt seotud vähenenud VIII hüübimisfaktori transgeense valgu ekspressiooniga. Nende reaktsioonide mehhanism ei ole veel kindlaks tehtud.

Pärast valoktokogeenroksaparvoveki manustamist tuleb jälgida ALAT-i ja VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tasemeid (vt „Maksafunktsiooni ja VIII hüübimisfaktori jälgimine“) ja ALAT-i aktiivsuse suurenemise korral võib olla maksareaktsioonide kontrolli all hoidmiseks ja transgeeni ekspressiooni võimaliku vähenemise ärahoidmiseks või leevendamiseks vajalik kasutada kortikosteroidravi.

Patsiendil valoktokogeenroksaparvoveki näidustuse ja kasutamisaja kindlaksmääramisel peaksid arstid veenduma, et patsient oleks kättesaadav maksa laboratoorsete parameetrite ja VIII hüübimisfaktori aktiivsuse hoolikaks jälgimiseks pärast manustamist, ning veenduma, et kortikosteroidide sisaldava raviskeemiga seotud riskid oleksid patsiendile vastuvõetavad. Kogemused teiste immunosupressiivsete ainete raviskeemide osas on piiratud (vt lõik 4.8)

VIII hüübimisfaktori analüüsid

VIII hüübimisfaktori aktiivsus, mille ROCTAVIAN tekitab inimese plasmas, on võrreldes kromogeense substraadi analüüsidega (*chromogenic substrate assays*, CSA) suurem, kui seda mõõta üheastmeliste hüübimisanalüüsidega (*one-stage clotting assay*, OSA). Kliinilistes uuringutes oli OSA- ja CSA-analüüsi VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tasemete vahel kõrge korrelatsioon iga analüüsi tulemuste kogu vahemiku ulatuses. VIII hüübimisfaktori aktiivsuse taseme regulaarseks kliiniliseks jälgimiseks võib kasutada mõlemat analüüsi. Analüüsivaheline teisendustegur on kliiniliste uuringute tulemuste põhjal ligikaudu järgmine: $OSA = 1,5 \times CSA$. Näiteks VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tase 50 RÜ/dl, kasutades CSA-d, vastab tasemele 75 RÜ/dl, kasutades OSA-d. Kliinilistes uuringutes kasutati järgmisi keskse laboratooriumi analüüse: OSA jaoks ellaghapet (ränidioksiidi ja kaoliiniga saadi sarnased tulemused) ja CSA jaoks veise IX hüübimisfaktorit (inimese IX hüübimisfaktoriga saadi sarnased tulemused).

Enne üleminekut hemostaatiliste ainete (nt emitsizumab) kasutamiselt ravile valoktokogeenroksaparvovekiga peavad arstid tutvuma asjakohase ravimiteabega, et vältida potentsiaalseid häireid VIII hüübimisfaktori aktiivsuse analüüsis ülemineku ajal.

Maksafunktsiooni ja VIII hüübimisfaktori jälgimine

Esimesel aastal pärast ROCTAVIAN'i manustamist on maksa ja VIII hüübimisfaktori jälgimise eesmärk tuvastada ALAT-i aktiivsuse suurenemist, millega võib kaasneda VIII hüübimisfaktori aktiivsuse langemine ja mis võib näidata kortikosteroidravi alustamise vajadust (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Esimese aasta jooksul pärast manustamist on maksa ja VIII hüübimisfaktori jälgimise eesmärgiks vastavalt maksa tervist ja verejooksuohu rutiinselt hinnata.

Enne ROCTAVIAN'i manustamist tuleb teha maksa tervise algtaseme hindamine (sh 3 kuu jooksul maksafunktsiooni analüüsid ja 6 kuu jooksul tehtud maksafibroosi hindamine kas piltuuringuga, näiteks ultraheli elastograafiaga, või laboratoorsete hindamistega). Kaaluge enne manustamist vähemalt kahte ALAT-i aktiivsuse mõõtmist või kasutage patsiendi ALAT-i algtaseme määramiseks varasemate (näiteks 4 kuu jooksul tehtud) ALAT-i mõõtmistulemuste keskmist. Maksafunktsiooni on soovitatav hinnata multidistsiplinaarselt, kaasates hepatoloogi, et jälgimist patsiendi individuaalsele seisundile võimalikult hästi kohandada.

Soovitatav on (võimaluse korral) kasutada maksa algtaseme analüüsideks ja pikema aja jooksul jälgimiseks sama laborit, eriti kortikosteroidravi üle otsustamise perioodil, et minimeerida laborite erinevuste mõju.

Pärast manustamist tuleb patsiendi ALAT-i ja VIII hüübimisfaktori tasemeid jälgida tabelis 2 toodud viisil. ALAT-i tulemuste tõlgendamise hõlbustamiseks peab ALAT-i jälgimisega kaasnema aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja kreatiinfosfokinaasi (CPK) jälgimine, et aidata välistada ALAT-i aktiivsuse suurenemise alternatiivsed põhjused (sealhulgas potentsiaalselt hepatotoksilised ravimid või ained, alkoholi tarbimine või pingutav treening). Vastavalt patsiendi ALAT-i aktiivsuse suurenemisele võib olla näidustatud kortikosteroidravi (vt lõik „Kortikosteroidravi“). Soovitatav on iganädalane jälgimine ja kortikosteroidide vähendamise ajal jälgimine olenevalt kliinilisest näidustusest.

Pärast manustamist tuleb tagada patsiendi kättesaadavus maksa laboratoorsete parameetrite ja VIII hüübimisfaktori aktiivsuse sagedaseks jälgimiseks.

Tabel 2. Maksafunktsiooni ja VIII hüübimisfaktori jälgimine

	Mõõtmised	Ajavahemik	Jälgimissagedus^a
Enne manustamist	Maksafunktsiooni analüüsid	3 kuu jooksul enne manustamist	Algtaseme mõõtmine
	Viimane fibroosi hinnang	6 kuu jooksul enne manustamist	
Pärast manustamist	ALAT-i ja VIII hüübimisfaktori aktiivsus ^b	Esimesed 26 nädalat	Üks kord nädalas
		26. kuni 52. nädal (1. aasta)	Iga 2 kuni 4 nädala järel
		1. aastast kuni 2. aasta lõpuni	<ul style="list-style-type: none"> Patsientidel, kelle VIII hüübimisfaktori aktiivsus on > 5 RÜ/dl, iga 3 kuu järel Patsientidel, kelle VIII hüübimisfaktori aktiivsustase on ≤ 5 RÜ/dl, tuleb kaaluda sagedamat jälgimist, arvestades VIII hüübimisfaktori stabiilsusega ja veritsuse esinemisega.
	Pärast 2. aastat	<ul style="list-style-type: none"> Patsientidel, kelle VIII hüübimisfaktori aktiivsus on > 5 RÜ/dl, iga 6 kuu järel 	

	Mõõtmised	Ajavahemik	Jälgimissagedus ^a
			<ul style="list-style-type: none"> Patsientidel, kelle VIII hüübimisfaktori aktiivsustase on ≤ 5 RÜ/dl, tuleb kaaluda sagedamat jälgimist, arvestades VIII hüübimisfaktori stabiilsusega ja veritsuse esinemisega.

^a Soovitatav on iganädalane jälgimine ja kortikosteroidide vähendamise ajal jälgimine olenevalt kliinilisest näidustusest. Sõltuvalt konkreetsest olukorrast võib olla näidustatud ka jälgimissageduse reguleerimine.

^b ALAT-i jälgimisega peab kaasnema ASAT-i ja CPK jälgimine, et välistada ALAT-i aktiivsuse suurenemise alternatiivsed põhjused (sealhulgas potentsiaalselt hepatotoksilised ravimid või ained, alkoholitarbimine või pingutav treening).

Kui patsient naaseb profülaktilisele VIII faktori kontsentradi / hemostaatiliste ainete kasutamisele hemostaatilise kontrolli eesmärgil, kaaluge jälgimist ja manustamist vastavalt nende ainete juhenditele. Iga-aastane tervisekontroll peaks sisaldama maksafunktsiooni analüüsi.

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse varieerumine

Pärast manustamist täheldati VIII hüübimisfaktori aktiivsuse patsientidevahelist varieerumist, tuvastamata varieerumise potentsiaalseid tegureid. Uuringus 270-301 ei suudetud patsientidevahelisi erinevusi seletada patsientide algtaseme omaduste, demograafiliste omaduste ega muude prognoosimistegurite abil. Mõnel patsiendil võib olla VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tase pärast ravi ROCTAVIAN'iga madal, kuid ravi võib olla talle siiski kliiniliselt kasulik, kuna vähendab eksogeense VIII hüübimisfaktori vajadust ja veritsemiste aastast sagedust. VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tasemete madalamat suundumust täheldati uuringu populatsiooni tumedanahaliste patsientide seas. Arvestades valimi väiksust, tumedanahalisi patsiente kaasavate uuringukeskuste piiratud arvu võrreldes kogupopulatsiooniga, potentsiaalsete segavate tegurite olemasolu ja mitut uuringujärgset analüüsi, oli see suundumus ebapiisav, et teha olulisi järeldusi ravivastuse määrade erinevuste kohta, mis põhinevad rassil või muudel faktoritel, mis mõjutavad VIII hüübimisfaktori ekspressiooni pärast valoktokogeenroksaparvoveki infusiooni. Hoolimata erinevusest VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tasemetes olid ABR ja aastane VIII hüübimisfaktori kasutamine rasside vahel sarnased.

Kortikosteroidravi

Uuringus 270-301 alustati ravi kortikosteroididega pärast ALAT-i aktiivsuse täheldatud suurenemisi potentsiaalsete põletikuliste vastuste leevendamiseks ja seostati neid võimaliku VIII hüübimisfaktori ekspressiooni vähenemisega. Esitatud on praegustel kliinilistel kogemustel põhinev soovitatav kortikosteroidide sisaldav raviskeem. Soovitatav on lugeda teavet kortikosteroidravimitega seotud riskide ja nõutavate ettevaatusabinõude kohta.

Kui patsiendi ALAT-i aktiivsus suureneb kõrgemale 1,5-kordsest algtasemest (algtaseme määratlust vt eespool lõigust „Maksafunktsioon ja VIII hüübimisfaktori jälgimine“) või normi ülempiirist, on soovitatav hinnata ALAT-i aktiivsuse suurenemise alternatiivseid põhjusi (sealhulgas potentsiaalselt hepatotoksilised ravimid või ained, alkoholitarbimine või pingutav treening). Tuleb kaaluda ALAT-i laboratoorsete analüüside kordamist 24 kuni 48 tunni jooksul ja kui on kliiniliselt näidustatud, viia läbi kordusanalüüsid, et välistada alternatiivsed etioloogiad (vt lõik 4.5). ALAT-i aktiivsuse suurenemise alternatiivsete põhjuste puudumisel tuleb kohe alustada kortikosteroidide sisaldavat raviskeemi 60 mg prednisooni ööpäevase annusega (või muu kortikosteroidi samaväärse annusega) 2 nädala jooksul. Ööpäevast kortikosteroidiannust võib järk-järgult vähendada vastavalt tabelile 3. Patsientide puhul, kelle ALAT-i algtasemed on vahemikus $>$ normi ülempiir kuni $1,25 \times$ normi ülempiir, tuleb

tabelis 3 kirjeldatud kortikosteroidide sisaldavat raviskeemi alustada juhul, kui nende ALAT-i aktiivsus suureneb üle $1,5 \times$ algtaseme.

Patsientidel, kelle VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tasemed ei ole jõudnud 5. kuuks vähemalt tasemele 5 RÜ/dl, ei parandanud kortikosteroidide manustamine VIII hüübimisfaktori ekspressiooni. Sellel populatsioonil on kortikosteroidikuuri alustamisel või selle pikendamisel üle 5 kuu kasu piiratud, välja arvatud olulise ALAT-i aktiivsuse suurenemise ja maksa tervise probleemide ravimiseks.

Uue kortikosteroidikuuri alustamise kasu kohta pärast aastast ROCTAVIAN'i manustamist on teave piiratud.

Tabel 3. ALAT-i aktiivsuse suurenemisel soovitatavad kortikosteroidi raviskeemid

	Raviskeem (prednisooni või mõne teise kortikosteroidi samaväärne annus)
Esialgne annus^a	60 mg ööpäevas 2 nädala jooksul
Vähendamine^b	40 mg ööpäevas 3 nädala jooksul 30 mg ööpäevas 1 nädala jooksul 20 mg ööpäevas 1 nädala jooksul 10 mg ööpäevas 1 nädala jooksul

^a Kui ALAT-i aktiivsuse suurenemine jätkub või ei ole 2 nädala pärast paranenud, tuleb pärast ALAT-i aktiivsuse suurenemise alternatiivsete põhjuste välistamist suurendada kortikosteroidi annus maksimaalse tasemeni 1,2 mg/kg.

^b Kui ALAT-i aktiivsus püsib stabiilne, võib kortikosteroidide annust vähendada 2 nädala pärast ja/või varem, kui ALAT-i aktiivsus hakkab vähenema. Annuse vähendamine võib olla individuaalne olenevalt maksafunktsiooni kujunemisest, arvestades patsiendi meditsiinilist seisundit, kortikosteroidi taluvust ja potentsiaalseid võõrutusnähte.

Kui kortikosteroidid on vastunäidustatud, võib kaaluda muu immunosupressiivse ravi kasutamist. Soovitatav on määrata multidistsiplinaarne konsultatsioon, kaasates hepatoloogi, et kohandada kortikosteroidide alternatiivi ja jälgimist võimalikult hästi patsiendi individuaalse seisundiga. Arstid peaksid kaaluma ka kortikosteroidide kasutamise katkestamist juhtudel, kui kortikosteroidid on ebaefektiivsed või neid ei taluta. Alternatiivsete immunosupressantide kasutamise kogemus on piiratud (vt lõik 4.8). Kui ALAT ei ole paranenud hoolimata 4-nädalasest ravist maksimaalse kortikosteroidiannusega ja on üle $3 \times$ normi ülempiirist, võib kaaluda alternatiivsete immunosupressantide kasutamist ja lisaks ALAT-i aktiivsuse suurenemise alternatiivsete põhjuste edasist väljaselgitamist.

Optimaalset kortikosteroidide raviskeemi veel uuritakse.

Tuleb hinnata patsiendi võimet manustada kortikosteroidide, mis võivad olla vajalikud pikema aja jooksul. Tuleb tagada, et kirjeldatud raviskeemiga seotud riskid oleksid konkreetse patsiendi jaoks tõenäoliselt vastuvõetavad.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioonid valoktokogeenroksaparvoveki suhtes võivad avalduda mitmel moel (näiteks naha, limaskesta, hingamisteede, seedetrakti ja kardiovaskulaarsete nähtude ja palavikuna) ning võivad vajada infusiooni kiiruse vähendamist, infusiooni katkestamist, farmakoloogilist sekkumist ja pikaajalist jälgimist (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Infusiooni ajal ja pärast seda tuleb jälgida patsiente võimalike ägedate infusioonireaktsioonide suhtes (vt lõik 4.8). Patsiendi haiglast väljakirjutamisel tuleb talle anda juhiseid meditsiinilise abi saamiseks uue või korduva reaktsiooni korral.

Trombootiliste juhtude risk

VIII faktori aktiivsuse suurenemine võib aidata kaasa patsiendi individuaalsele multifaktoriaalsele riskile venoosete ja arteriaalsete trombootiliste juhtude tekkeks. Puudub kogemus patsientidega, kellel on varem esinenud venoosseid või arteriaalseid trombootilisi/trombemboolilisi juhtusid või varasemat trombofiiliat.

Mõnel patsiendil on täheldatud VIII faktori aktiivsuse tõusu üle ULN-i (vt lõik 4.8).

Enne ja pärast valoktokogeenroksaparvoveki manustamist tuleb hinnata patsiente tromboosi riskifaktorite ja üldiste kardiovaskulaarsete riskifaktorite suhtes. Saavutatud VIII faktori aktiivsustaseme põhjal tuleb patsiente nõustada nende individuaalse seisundi järgi. Patsiendid peaksid pöörduma viivitamata arsti poole, kui nad täheldavad märke või sümptomeid, mis võivad viidata tromboosile.

Rasestumisvastased vahendid seoses transgeense DNA eritumisega seemnevedelikku

Meespatsiente tuleb teavitada vajadusest kasutada endal ja oma fertiilses eas naispartneritel rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Vere- või elundi-, koe- ja rakudoonorluse kohta AAV vektoripõhise geeniteraapia järgselt puuduvad kogemused. Seetõttu ei tohi selle ravimiga ravitud patsiendid verd, elundeid, kudesid ega rakke siirdamiseks loovutada. See teave on saadaval patsiendikaardil, mis tuleb anda patsiendile pärast ravi.

Immuunpuudulikkusega patsiendid

Eelregistreerimisega kliinilisse uuringusse ei kaasatud ühtegi immuunpuudulikkusega patsienti, sealhulgas patsiente, kes said 30 päeva jooksul enne valoktokogeenroksaparvoveki infusiooni immunosupressiivset ravi. Selle ravimi ohutust ja efektiivsust nendel patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Immuunpuudulikkusega patsientidel kasutamine põhineb ravi määraja hinnangul, arvestades patsiendi üldist tervist ja potentsiaalset valoktokogeenroksaparvovekiga saadava ravi järgset kortikosteroidide kasutamist.

HIV-positiivsed patsiendid

Kliinilistes uuringutes on valoktokogeenroksaparvovekiga ravitud ainult mõningaid HIV-iga nakatunud patsiente. Neist patsientidest ühel täheldati maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, mis viitab koostoimele efavirensiga patsiendi HIV-i raviskeemis. Võttes arvesse hepatotoksilisuse riski ja/või toimet VIII hüübimisfaktori ekspessioonile, tuleb enne ravi alustamist valoktokogeenroksaparvovekiga ja pärast ravi hoolikalt hinnata HIV-ga patsiendi olemasolevat retroviirusvastast raviskeemi. HIV nakkust raviva arstiga tuleb konsulteerida, et selgitada välja, kas on saadaval ja sobiv patsiendile väiksema hepatotoksilisusega retroviirusvastane raviskeem, ning selle näidustusel viia patsient üle uuele retroviirusvastasele raviskeemile, kui see on teostatav (vt lõik 4.5).

Aktiivsete infektsioonidega patsiendid

ROCTAVIAN'i manustamise kohta ägedate infektsioonidega (nt ägedad hingamisteede infektsioonid või äge hepatiit) või ravile allumatute krooniliste infektsioonidega (näiteks krooniline aktiivne B-hepatiit) patsientidel puuduvad kogemused. Võimalik, et sellised nakkused mõjutavad valoktokogeenroksaparvoveki ravivastust ning vähendavad selle efektiivsust ja/või põhjustavad kõrvaltoimeid. Seetõttu on see ravim selliste infektsioonidega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ägedate või ravimata krooniliste aktiivsete infektsioonide sümptomite ja nähtude ilmnemisel tuleb ravi edasi lükata, kuni infektsioon on taandunud või ravile allunud.

VIII faktori inhibiitoritega patsiendid, inhibiitorite jälgimine

Patsiendid, kellel esineb või on esinenud VIII faktori suhtes inhibiitoreid (neutraliseerivad antikehad), jäeti kliinilistes uuringutes osalemisest välja. Ei ole teada, kas sellised inhibiitorid mõjutavad valoktokogeenroksaparvoveki ohutust või efektiivsust.

Kõik patsiendid jäid VIII faktori inhibiitorite suhtes negatiivseks kõigis infusioonijärgsetes ajapunktides.

ROCTAVIAN ei ole näidustatud kasutamiseks patsientidel, kellel on varasemalt esinenud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid.

Pärast valoktokogeenroksaparvoveki manustamist tuleb jälgida patsiente VIII faktori inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete testidega.

VIII faktori kontsentratsioonide või hemostaatiliste ainete kasutamine pärast ravi valoktokogeenroksaparvovekiga

Pärast valoktokogeenroksaparvoveki manustamist:

- tuleb kasutada VIII faktori kontsentratsioone / hemostaatilisi aineid invasiivsete protseduuride, operatsioonide, traumade või verejooksude korral kooskõlas kehtivate hemofiilia ravijuhistega ning vastavalt patsiendi praegusele VIII hüübimisfaktori aktiivsustasemele;
- kui patsiendi praegune VIII hüübimisfaktori aktiivsustase on püsivalt alla 5 RÜ/dl ja patsiendil ei ole esinenud korduvat isetekkinud veritsemiseepisoodi, peab arst kaaluma VIII hüübimisfaktori kontsentratsioonide / hemostaatiliste ainete kasutamist, et minimeerida sellised episoodid, vastavalt kehtivatele hemofiilia ravijuhistele. Liigeseid tuleb ravida vastavalt asjakohastele ravijuhistele.

Kordusravi ja mõju teistele AAV vahendatud teraapiatele

Veel pole teada, kas või millistel tingimustel võib valoktokogeenroksaparvovekiga ravi korrata ning mil määral võivad ristreegeerivad antikehad seonduda teistes geeniteraapiates kasutatavate AAV-vektorite kapsiididega, mõjutades potentsiaalselt nende efektiivsust.

Pahaloomulisuse oht vektori integreerimise tagajärjel

Viie kliinilistes uuringutes ROCTAVIAN'iga ravitud patsiendi maksaproovidega tehti integratsioonisanalüüs. Proovid võeti ligikaudu 0,5...4,1 aastat pärast annust. Kõigis proovides täheldati vektori integratsiooni inimese genoomsesse DNA-sse.

ROCTAVIAN võib siseneda ka inimese teiste keharakkude DNA-sse (nagu täheldati kliinilises uuringus ühe ROCTAVIAN'iga ravitud patsiendi kõrvasüljenäärme DNA proovides). Individuaalsete integratsioonijuhitud kliiniline olulisus ei ole praeguseks teada, kuid võetakse arvesse, et individuaalsed integratsioonijuhitud võivad kaasa aidata pahaloomulisuse riskile (vt lõik 5.3).

Seoses ROCTAVIAN'iga ravimisega ei ole seni pahaloomuliste kasvaja juhtudest teatatud. Pahaloomulise kasvaja tekkimisel tuleb võtta ühendust müügiloa hoidjaga juhiste saamiseks integratsioonisanalüüsiks vajalike proovide võtmiseks patsiendilt.

Pikaajaline järelkontroll

Eeldatakse patsientide kandmist registrisse, et jälgida hemofiiliapatsiente 15 aastat selle geeniteraapia pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta tõendite saamiseks.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab 29 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 1,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Enne valoktokogeenroksaparvoveki manustamist tuleb patsiendi olemasolevad ravimid üle vaadata, et teha kindlaks, kas neid tuleb muuta, et vältida eeldatavat ravimite koostoimet, mida on kirjeldatud selles lõigus.

Patsientide samaaegselt kasutatavaid ravimeid tuleb jälgida pärast valoktokogeenroksaparvoveki manustamist, eriti esimese aasta jooksul, ning hinnata samaaegselt kasutatavate ravimite muutmise vajadust patsiendi maksa seisundi ja riski alusel. Kui alustatakse uue ravimiga, on soovitatav jälgida nii ALAT-i kui ka VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tasemeid (nt kord nädalas kuni iga kahe nädala järel esimese kuu jooksul), et hinnata võimalikku mõju mõlemale tasemele.

Koostoimeid *in vivo* ei ole uuritud.

Isotretinoiin

Ühel patsiendil tuvastati pärast süsteemse isotretinoiniga ravi alustamist VIII faktori aktiivsuse langus ilma ALAT-i aktiivsuse tõusuta pärast valoktokogeenroksaparvoveki infusiooni; VIII faktori aktiivsus oli 60. nädalal 75 RÜ/dl ja pärast isotretinoini manustamise alustamist 64. nädalal langes mööduvalt tasemele < 3 RÜ/dl. Pärast isotretinoini kasutamise katkestamist (72. nädalal) taastus VIII hüübimisfaktori aktiivsus 122. nädalal tasemele 46 RÜ/dl. Isotretinoin võib moduleerida mõningate geenide ekspressiooni. Isotretinoini ei soovitata kasutada patsientidel, kes saavad ROCTAVIAN'i kasutamisest kasu, sest see võib mõjutada VIII hüübimisfaktori ekspressiooni. Tuleb kaaluda isotretinoinita ravi.

Hepatotoksilised ravimid või ained

Selle ravimi kasutamise kogemus hepatotoksilisi ravimeid saavatel või hepatotoksilisi aineid kasutavatel patsientidel on piiratud. Valoktokogeenroksaparvoveki ohutus ja efektiivsus nendes olukordades ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

Ühel HIV-positiivsel patsiendil, keda raviti retroviirusvastase efavirensi, lamivudiini ja tenofoviiri sisaldava raviskeemiga, tekkis kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) järgi asümptomaatiline ALAT-i, ASAT-i ja GGT taseme 3. astme (> 5,0 × normi ülempiirist) tõus ning seerumi bilirubiini taseme tõus 1. astmes (> normi ülempiir ja kuni 1,5 × normi ülempiir) 4. nädalal, mis viitab koostoimele efavirensiga (vt lõik 4.4). Reaktsioon ei vastanud kortikosteroidravile, kuid vastas efavirensi ärajätmisele ja taandus pärast retroviirusvastase raviskeemi muutmist efavirensita raviskeemiks. Patsient naasis hiljem VIII hüübimisfaktori kontsentradi / hemostaatiliste ainete profülaktilisele kasutamisele.

Enne valoktokogeenroksaparvoveki manustamist patsientidele, kes saavad potentsiaalselt hepatotoksilisi ravimeid või kasutavad muid hepatotoksilisi aineid (sealhulgas alkoholi, potentsiaalselt hepatotoksilisi taimseid tooteid ja toidulisandeid), ning kui otsustatakse selliste ravimite sobivuse üle pärast ravi valoktokogeenroksaparvovekiga, peaks arst arvestama, et need võivad vähendada valoktokogeenroksaparvoveki efektiivsust ja suurendada tõsisemate maksareaktsioonide riski, eriti esimesel aastal pärast valoktokogeenroksaparvoveki manustamist (vt lõik 4.4).

Koostoimed ainetega, mis võivad vähendada või suurendada kortikosteroidide plasmakontsentratsiooni

Ained, mis võivad vähendada või suurendada kortikosteroidide plasmakontsentratsiooni (nt ained, mis indutseerivad või inhibeerivad tsütokroom P450 3A4), võivad vähendada kortikosteroidravi skeemi tõhusust või suurendada selle kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Vaktsineerimised

Enne valoktokogeenroksaparvoveki infusiooni tuleb veenduda, et patsiendi vaktsineerimised oleksid ajakohased. Patsiendi vaktsiinigraafikus võib olla vaja teha muudatusi, et kasutada samaaegset immunomoduleerivat ravi (vt lõik 4.4). Patsientidele, kes saavad immunomoduleerivat ravi, ei tohi manustada elusvaktsiine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Loomadel ei ole spetsiaalseid fertiilsuse/embrüo-loote uuringuid läbi viidud, et tõestada, kas ravimi kasutamine fertiilses eas naistel ja raseduse ajal võib vastsündinut kahjustada (teoreetiline risk viirusvektori integreerimiseks loote rakkudes vertikaalse ülekande teel). Peale selle puuduvad andmed fertiilses eas naistele rasestumisvastaste vahendite kasutamise konkreetse kestuse soovitamiseks. Seetõttu ei ole soovitatav ROCTAVIAN'i kasutada fertiilses eas naistel.

Rasestumisvastased vahendid pärast meeste ravimi manustamist

Kliinilistes uuringutes tuvastati spermas pärast ROCTAVIAN'i manustamist ajutiselt transgeenne DNA (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

6 kuud pärast ROCTAVIAN'i manustamist

- peavad ravitud eostamisvõimelised patsiendid ja nende rasestumisvõimelised naispartnerid rasedust ennetama või edasi lükkama, kasutades rasestumisvastast topelt-barjäärimeetodit, ning
- mehed ei tohi spermat loovutada.

Rasedus

Selle ravimi kasutamise kohta raseduse ajal kogemused puuduvad. ROCTAVIAN'iga ei ole loomade reproduktsiooniuuringuid tehtud. Ei ole teada, kas see ravim võib rasedale naisele manustamisel põhjustada lootekahjustusi või mõjutada reproduktsioonivõimet. ROCTAVIAN'i ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas valoktokogeenroksaparvovek eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. ROCTAVIAN'i ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Valoktokogeenroksaparvoveki mõju hindamiseks fertiilsusele ei ole mittekliinilisi ega kliinilisi uuringuid tehtud (vt „Rasestumisvastased vahendid pärast ravimi meeste manustamist”).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Valoktokogeenroksaparvoveki infusioon võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kuna lühikest aega pärast valoktokogeenroksaparvovek'i manustamist on ilmnunud võimalikke kõrvaltoimeid, nagu ajutine presünkoop, pearinglus, väsimus ja peavalu, tuleb patsientidel soovitada autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olla ettevaatlik, kuni nad on kindlad, et see ravim ei mõjuta neid kahjulikult (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige tavalisemad ROCTAVIAN'i kõrvaltoimed olid ALAT-i (80%) ja ASAT-i (67%) ja LDH (54%) aktiivsuse suurenemine, iiveldus (37%) ning peavalu (35%).

Tabeli kujul esitatud kõrvaltoimete loend

Järgmised kirjeldatud kõrvaltoimed põhinevad kokku 141 patsiendi andmetel uuringutest 270-201 ja 270-301, kellele manustati 6×10^{13} vg/kg (vt lõik 5.1).

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Sagedused liigitatakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4. Valoktokogeenroksaparvoveki kõrvaltoimed tabeli kujul

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gripilaadsed sümptomid	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori aktiivsustasemed üle normi ülempiiri ^a	Väga sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioon ^b	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Pearingus ^b	Sage
	Presüünkoop ^b	Aeg-ajalt
Südame häired	Vererõhu tõus ^b	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düsnoe ^b	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus	Väga sage
	Düspepsia	Sage
Maksa ja sapiteede häired ^c	ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, GGT aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine ja LDH aktiivsuse suurenemine	Väga sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^d , sügelus ^b	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Suurenenud CPK sisaldus	Väga sage
	Müalgia	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^e	Väga sage
	Infusiooniga seotud reaktsioon ^f	Sage

^a Üks või mitu VIII hüübimisfaktori taseme > 170 RÜ/dl juhtu (normi ülempiir CSA kasutamisel) või > 150 RÜ/dl juhtu (normi ülempiir OSA kasutamisel). Vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

^b Loetakse kõrvaltoimeks ainult infusiooni ajal ja esimese 48 tunni jooksul pärast seda.

^c Näitab laboratoorseid kõrvalkaldeid üle normi ülempiiri.

^d Lööve hõlmab ka makulopapulooset löövet ja nõgestõbe.

^e Väsimus hõlmab ka letargiat ja haiglast enesetunnet.

^f Infusiooniga seotud reaktsioonid hõlmavad ka ilminguid nagu naha, limaskestast ja hingamisteede reaktsioonid (sh urtikaaria, sügelus, makulopapuloosne lööve, aevastamine, köha, hingeldus, rinorröa, vesised silmad ja kipitav kurk), seedetrakti nähud (sh iiveldus ja kõhulahtisus), kardiovaskulaarsed nähud (sealhulgas tõusnud vererõhk, hüpotensioon, tahhükardia ja sünnikoopieelne seisund) ja luu-lihaskonna reaktsioonid (sealhulgas müalgia ja alaseljavalu), samuti palavik, vappekülm ja külmavärinad.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Üksteist patsienti (8%; 11/141) kogesid infusiooniga seotud kõrvaltoimeid, mille sümptomid tekkisid infusiooni ajal või 6 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu, sealhulgas üks või mitu järgmistest: naha, limaskestast ja hingamisteede nähud (sealhulgas urtikaaria, sügelus, makulopapuloosne lööve, aevastamine, köha, hingeldus, rinorröa, vesised silmad ja kipitav kurk), seedetrakti nähud (sh iiveldus ja kõhulahtisus), kardiovaskulaarsed nähud (sealhulgas tõusnud vererõhk, hüpotensioon, tahhükardia ja sünnikoopi eelne seisund) ja luu-lihaskonna manifestatsioonid (sealhulgas müalgia ja alaseljavalu), samuti palavik, kangestused ja külmavärinad. Ilmnemise mediaanaeg oli 1 tund (vahemik: 0,25; 5,87) alates infusiooni algusest ja selle mediaankestus oli 1 tund. Neljal patsiendil olid kõrvaltoimed infusiooni ajal. Kolmel neist patsientidest tekkis CTCAE järgi 3. astme ülitundlikkusreaktsioon ja neil oli vajalik infusiooni ajutine katkestamine, millele järgnes aeglasem taasalustamine. Kõik patsiendid, kes kogesid infusiooniga seotud reaktsioone, lõpetasid infusiooni. Seitse patsienti 11-st said ühte või mitut järgmistest ravimitest: süsteemsed antihistamiinid, kortikosteroidid ja/või antiemeetikumid. Lisaks sellele sai üks patsient intravenoosseid vedelikke ja epinefriini. Kõik infusiooniga seotud reaktsioonide juhtumid lahenesid ilma tagajärgedeta.

Maksaga seotud laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Tabelis 5 on kirjeldatud ROCTAVIAN'i manustamise järgsed maksaga seotud laboratoorsete näitajate kõrvalekalded. ALAT-i aktiivsuse suurenemisi on täiendavalt iseloomustatud, millega võib kaasneda VIII hüübimisfaktori aktiivsuse langemine ja mis võib näidata kortikosteroidravi alustamise vajadust (vt lõik 4.4).

Tabel 5. Patsientidele ROCTAVIAN'i 6×10^{13} vg/kg annuse manustamise järgsed maksaga seotud laboratoorsed kõrvalekalded uuringutes 270-201 ja 270-301

	Patsientide arv (%) N = 141
ALAT-i aktiivsuse suurenemine > normi ülempiiri	113 (80%)
2. astme CTCAE ^a	28 (20%)
3. astme CTCAE ^b	12 (9%)
ASAT-i aktiivsuse suurenemine > normi ülempiiri^c	95 (67%)
2. astme CTCAE ^a	15 (11%)
3. astme CTCAE ^b	9 (6%)
GGT aktiivsuse suurenemine > normi ülempiiri^c	19 (13%)
2. astme CTCAE ^a	1 (1%)
3. astme CTCAE ^b	1 (1%)
Bilirubiini sisalduse suurenemine > normi ülempiiri^{c,d}	17 (12%)
2. astme CTCAE ^e	5 (4%)
LDH aktiivsuse suurenemine > normi ülempiiri	76 (54%)

^a 2. astme CTCAE: > 3,0 ja kuni $5,0 \times$ normi ülempiiri

^b 3. astme CTCAE: > $5,0 \times$ normi ülempiiri

^c Algtaseme järgsed väärtused suurima CTCAE astme põhjal

^d Mitte ühelgi patsiendil ei esinenud suurenemisi 3. astmeni CTCAE

^e 2. astme CTCAE: > 1,5 ja kuni $3,0 \times$ normi ülempiiri

ALAT-i aktiivsuse suurenemised

Suurem osa ALAT-i aktiivsuse suurenemistest üle normi ülempiiri (50%) toimus esimese 26 nädala jooksul. 34% ALAT-i aktiivsuse suurenemistest toimus 27. kuni 52. nädala jooksul ja 16% ALAT-i aktiivsuse suurenemistest tekkis hiljem kui 52-nädalat pärast manustamist. ALAT-i aktiivsuse üle normi ülempiiri suurenemiste kestuse mediaan oli 2 nädalat. 141 patsiendist 91-l (65%) esines kaks või enam ALAT-i aktiivsuse üle normi ülempiiri suurenemise episoodi.

12 (9%) patsiendil tekkis 3. astme ALAT-i aktiivsuse suurenemine (kokku 15 episoodi). 3. astme ALAT-i aktiivsuse suurenemise vahemik oli 216 RÜ/dl kuni 623 RÜ/dl. Enamik 3. astme ALAT-i aktiivsuse suurenemisi (73%) tekkis esimese 26 nädala jooksul, 3 (20%) tekkis 27. kuni 52. nädala jooksul ja 1 (7%) hiljem kui 52. nädalal pärast manustamist. Kõik 3. astme ALAT-i aktiivsuse suurenemised taandusid kortikosteroididega, sealhulgas 2 patsiendil, kes said i.v. metüülprednisolooni.

Patsientidel, kelle ALAT-i aktiivsuse suurenemine oli üle normi ülempiiri, oli ALAT-i esialgse vähenemise (määratletud kui esimene langus vähemalt 10 Ü/l või ALAT \leq normi ülempiiri) aja mediaan (vahemik) pärast uut kortikosteroidide kuuri või kortikosteroidi annuse suurendamist 8 (2, 71) päeva.

Immunosupressantide kasutamine ALAT-i aktiivsuse suurenemise ennetamiseks või leevendamiseks

Uuringus 270-301 said 106 patsienti 134-st (79%) vastusena ALAT-i aktiivsuse suurenemisele, mis algas mediaanselt 8 nädalat pärast ROCTAVIAN'i manustamist, kortikosteroidravi (prednisoon või prednisoloon). Enamik neist patsientidest (93%; 106-st 99) alustas kortikosteroidravi esimese 26 nädala jooksul, 6 patsienti (4%) alustasid kortikosteroidravi 26. ja 52. nädala vahel ja 1 patsient alustas kortikosteroidravi pärast 52. nädalat. Kortikosteroidravi alustamise ajaline vahemik tuleneb ALAT-i aktiivsuse esimese suurenemise ajalisest varieeruvusest patsientide seas ja erinevustest kortikosteroidravi alustamise kindlaksmääratud ALAT-i läviväärtuste kriteeriumides, mis muutusid uuringu ajal. Kortikosteroidravi mediaanne (vahemik) kogukestus (sh kordusravi) oli 33 (3; 86) nädalat. Pikaajalist raviskeemi kortikosteroididega täheldati ka patsientidel, kellel ei saavutatud VIII hüübimisfaktori aktiivsuse taset > 5 RÜ/dl (vähese ravivastusega patsiendid). Kortikosteroidravi kestuse pikendamine VIII hüübimisfaktori aktiivsuse osas olulist kasu ei toonud (vt lõik 4.4).

Uuringus 270-301 said patsiendid muid immunosupressiivseid aineid peale prednisooni või prednisolooni kortikosteroidide talumatuse või ebaefektiivsuse tõttu. 17 (13%) patsiendil olid ALAT-i aktiivsused üle normi ülempiiri enne muu immunosupressiivse aine saamist. Nende ravimite hulgas oli üks või mitu järgmistest ravimitest: takroliimus, mükofenolaat ja budesoniid. Intravenoosset metüülprednisolooni manustati 2 patsiendile 3. astme ALAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu.

VIII hüübimisfaktori aktiivsustase üle normi ülempiiri

Uuringutes 270-301 ja 270-201 täheldati ühte või mitut VIII hüübimisfaktori aktiivsusetaseme üle normi ülempiiri tõusmise juhtu (vt tabel 6 ja lõik 4.4). Kahel patsiendil oli ajutine VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tase üle analüüside määramispiiri (CSA puhul > 463 RÜ/dl ja OSA puhul > 500 RÜ/dl). Üks patsient sai enoksapariini venoosse trombemboolia profülaktikaks, lähtudes selle patsiendi individuaalsetest riskifaktoritest. Neljal 38-st (11%) uuringus 270-301 osalenud patsiendist ja mitte ühelgi uuringus 270-201 osalenud patsiendil ei olnud VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tase andmete kogumise lõpetamise ajal üle normi ülempiiri.

Tabel 6. VIII hüübimisfaktori tasemed üle normi ülempiiri^a

	Uuringu 270-301 Ravikavatsuslik populatsioon (N = 134)		Uuring 270-201 6 × 10 ¹³ vg/kg kohort (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Patsientide osakaal n (%)	38 (28%)	16 (12%)	4 (57%)	2 (29%)
Aeg VIII hüübimisfaktori esmakordse mõõtmiseni > normi ülempiiri (nädalates) Keskmine (standardhälve) Mediaan (vahemik)	15,2 (7,8) 13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (6,0) 18,1 (8,3; 29,1)	22,4 (8,5) 20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (4,9) 24,7 (21,3; 28,1)
VIII hüübimisfaktori mõõtmiste > normi ülempiiri kestus (nädalates) Keskmine (standardhälve) Mediaan (vahemik)	27,4 (29,6) 11,8 (0,7; 97,7)	20,2 (20,6) 13,5 (0,7; 62,9)	34,8 (33,0) 31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (0,5) 2,4 (2,0; 2,7)

^a Normi ülempiir OSA-ga > 150 RÜ/dl ja CSA-ga > 170 RÜ/dl.

Immunogeensus

Uuringutes 270-201 ja 270-301 pidid kõik ravi saavad patsiendid elu jooksul vähemalt 150 päeva pärast VIII faktori asendusravi saama Nijmegeni modifitseeritud Bethesda testis AAV5-vastaste antikehade ja VIII faktori inhibiitorite suhtes negatiivse tulemuse (< 0,6 BU) (vt lõigud 4.1 ja 4.4).

Pärast ROCTAVIAN'i infusiooni jäid kõik patsiendid VIII faktori inhibiitorite suhtes negatiivseks kõigil infusioonijärgsetel ajahetkedel, mida hinnati andmete kogumise lõpu hetkel.

Kõik patsiendid serokonverteerusid AAV5-vastaste antikehade suhtes positiivseks 8 nädala jooksul pärast manustamist. Keskmine AAV5-vastaste antikehade tiiter tõusis haripunkti 36 nädala jooksul pärast manustamist ja püsis stabiilsena kuni viimase testitud ajahetkeni.

ROCTAVIAN'iga ravitud patsiente kontrolliti IFN-γ ELISpot analüüsi abil AAV5 kapsiidi ja VIII faktori transgeeni produkti vastu suunatud rakulise immuunvastuse suhtes. AAV5 kapsiidi spetsiifiline rakuline immuunvastus tuvastati alates 2. nädalast pärast annuse manustamist. Enamikul patsientidel, kelle kohta on andmed olemas, vastus esimese 52 nädala jooksul tihti langes või kadus. AAV5 kapsiidi spetsiifilist rakulist immuunvastust seostati kõrgemate keskmiste ALAT-i väärtustega vastavatel ajahetkedel.

VIII hüübimisfaktori spetsiifilisi vastuseid tuvastati vähematel patsientidel, tihti mingil ajahetkel juhuslikult, ja need kadusid enamikul patsientidel. Seost VIII hüübimisfaktori rakulise immuunvastuse ja ALAT-i või VIII hüübimisfaktori aktiivsuse mõõtmistulemuste vahel ei tuvastatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Liiga suure annuse mahu juhusliku infusiooni osas kogemused puuduvad. Üleannustamise ravi peab vajaduse korral olema sümptomaatiline ja toetav. Soovitatust suuremate annuste saamine võib põhjustada VIII faktori aktiivsuse tõusu ja võib teoreetiliselt olla seotud suurenenud trombootiliste juhtude riskiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: <ei ole veel omistatud>, ATC-kood: <ei ole veel omistatud>

Toimemehhanism

Valoktokogeenroksaparvovek on adeno-assotsieerunud viiruse serotüübil 5 (AAV5) põhinev geeniteraapia vektor, mis põhjustab rekombinantse inimese VIII faktori (hFVIII-SQ) B-domeeni kustutatud SQ vormi ekspressiooni maksaspetsiifilise promootori kontrolli all. Ekspresseeritud hFVIII-SQ asendab puuduva VIII hüübimisfaktori, mis on vajalik tõhusaks hemostaasiks. Pärast valoktokogeenroksaparvoveki infusiooni muudetakse vektor-DNA *in vivo* täispikkadeks episomaalseteks transgeenideks, mis püsivad stabiilsete DNA vormidena ja toetavad hFVIII-SQ pikaajalist produktsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Valoktokogeenroksaparvoveki farmakodünaamilist toimet hinnati ringleva VIII faktori aktiivsuse taseme järgi (vt allpool alajaotust „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Valoktokogeenroksaparvoveki ühekordse intravenoosse infusiooni 6×10^{13} vg/kg efektiivsust hinnati 3. faasi avatud ühe ravimirühma uuringus (uuring 270-301) raske A-hemofiiliaga (VIII hüübimisfaktori jääktase ≤ 1 RÜ/dl) täisealistel meestel (18-aastased ja vanemad). Patsiente oli ravitud profülaktilise VIII hüübimisfaktori asendusraviga vähemalt 12 kuud enne uuringus osalemist ja nad olid kokku puutunud VIII faktori kontsentratsioonidega.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne B- või C -hepatiidi nakkus, varasem maksabiopsia, mis näitas olulist fibroosi (3. või 4. aste vastavalt Batts-Ludwigi skaalale või samaväärne), teadaolev maksatsirroos või varasem pahaloomuline maksakasvaja. Välja arvatud üldbilirubiini sisalduse tõus kahel Gilberti sündroomiga patsiendil, oli ALAT-i, ASAT-i, GGT, bilirubiini ja aluselise fosfataasi sisaldus uuringus 270-301 normaalne või alla $1,25 \times$ normi ülempiiri. Skriinimisel tuvastatud AAV5-vastased antikehad, aktiivsed infektsioonid ja/või varasemad veeni- või arteriaalsed trombootilised / trombemboolilised juhtumid (v.a kateetriga seotud tromboosid) või teadaolev trombofiilia või immuunpuudulikkus olid uuringu 270-301 välistamiskriteeriumid. Immuunpuudulikkusega patsiendid (sealhulgas immunosupressiivseid ravimeid saavad patsiendid) välistati uuringust. Vt lõik 4.4.

Uuringus 270-301 osalenud 134 patsienti (ravikavatsuslik populatsioon – *intent-to-treat population* [ITT]) vanuses 18 kuni 70 aastat (mediaan: 30 aastat, 1 patsient (0,7%) oli ≥ 65 -aastane) said 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN'i järelkontrolli perioodiga vahemikus 66 kuni 197 nädalat (keskmine: 122 nädalat). Populatsioonis olid 72% heledanahalised (96 patsienti), 14% asiadid (19 patsienti), 11% tumedanahalised (15 patsienti) ja 3% muust rassist või täpsustamata. 132 patsienti olid HIV-negatiivsed (muudetud ravikavatsuslik populatsioon – *modified intent-to-treat population* [mITT]). 112 patsienti olid varem osalenud mittesekkuvas uuringus, kus koguti ennetavalt vähemalt 6 kuud baasandmeid enne uuringusse 270-301 kaasamist. 106 patsienti 134-st alustas

kortikosteroidravi ainult vastusena ALAT-i aktiivsuse suurenemisele (tavaliselt alustades annusest 60 mg ööpäevas ja seda järk-järgult vähendades) – vt lõik 4.8.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli VIII hüübimisfaktori aktiivsuse muutus algtasemelt 104. nädalal pärast ROCTAVIAN'i infusiooni (arvutatud 1 RÜ/dl), mõõdetuna CSA-ga. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ABR-i muutus algtasemest, mis eeldas eksogeenset VIII hüübimisfaktorit, ja aastapõhine eksogeense VIII faktori kasutamine VIII hüübimisfaktoriga saadud profülaktika järgsel perioodil.

VIII hüübimisfaktori aktiivsus

VIII hüübimisfaktori aktiivsustasemed (RÜ/dl) aja jooksul pärast ROCTAVIAN'i infusiooni on esitatud tabelis 7 nii CSA-ga kui ka OSA-ga. Kliinilistes uuringutes kasutati järgmisi kesklaboratooriumi teste: OSA jaoks ellaghapet (ränidioksiidi ja kaoliiniga saadi sarnased tulemused) ja CSA jaoks veise IX hüübimisfaktorit (inimese IX hüübimisfaktoriga saadi sarnased tulemused). VIII hüübimisfaktori aktiivsuse ajaprofiili iseloomustab üldiselt kolmefaasiline ravivastus, mis tõuseb kiiresti ligikaudu esimese 6 kuu jooksul, sellele järgneb esialgne langus ja seejärel järkjärgulisem langus.

Tabel 7. VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tase (RÜ/dl) aja jooksul raske A-hemofiiliaga^a patsientidel (ITT populatsioon, N = 134)

Ajapunkt	Patsientide arv (n)	VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tase (RÜ/dl) ^b	
		CSA	OSA
6. kuu Keskmine (standardhälve) Mediaan (vahemik)	134	52,6 (54,8) 38,1 (0; 367,3)	80,8 (79,5) 60,5 (1,8; 483,9)
12. kuu Keskmine (standardhälve) Mediaan (vahemik)	134	42,4 (45,3) 23,9 (0; 231,2)	63,4 (64,5) 40,2 (0; 311,1)
18. kuu Keskmine (standardhälve) Mediaan (vahemik)	134	26,1 (30,8) 13,2 (0; 167,9)	38,6 (44,1) 21,4 (0; 232,2)
24. kuu Keskmine (standardhälve) Mediaan (vahemik)	134	22,7 (32,8) 11,7 (0; 187,1)	35,6 (47,0) 21,4 (0; 271,3)
36. kuu Keskmine (standardhälve) Mediaan (vahemik)	19	15,2 (20,4) 8,4 (0; 62,2)	24,6 (29,6) 15,0 (0; 93,4)

^a Patsiendid, kelle VIII hüübimisfaktori jääk on ≤ 1 RÜ/dl, mida tõendab haiguslugu.

^b VIII hüübimisfaktori aktiivsustasemete mõõtmistulemuste põhjal, mis võeti 23. kuni 26. nädalal 6. kuul, 49. kuni 52. nädalal 12. kuul, 4-nädalasel ajavahemikul 76. nädala aegu 18. kuul, 4-nädalasel ajavahemikul 104. nädala aegu 24. kuul ja 156. nädalal 36. kuul.

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse taseme piirid saavutanud patsientide osakaal aastate kaupa on esitatud tabelis 8 nii CSA kui ka OSA-ga. Enamik (95%) patsiente, kes saavutasid VIII hüübimisfaktori aktiivsustaseme > 5 RÜ/dl, saavutasid selle 5 kuu jooksul pärast infusiooni.

Tabel 8. VIII hüübimisfaktori aktiivsuse piiri saavutanud patsiendid uuringus 270-301 aastate kaupa (ITT populatsioon, N = 134)

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse piiri saavutanud analüüside kaupa ^a	1. aasta N = 134 n (%)	2. aasta N = 134 n (%)	3. aasta N = 19 n (%)
CSA			
> 150 RÜ/dl	7 (5%)	2 (1%)	0 (0%)
40 - ≤ 150 RÜ/dl	42 (31%)	18 (13%)	3 (16%)
15 - < 40 RÜ/dl	46 (34%)	35 (26%)	1 (5%)
5 - < 15 RÜ/dl	23 (17%)	46 (34%)	8 (42%)
3 - < 5 RÜ/dl	3 (2%)	13 (10%)	2 (11%)
< 3 RÜ/dl ^b	13 (10%)	20 (15%)	5 (26%)
OSA			
> 150 RÜ/dl	13 (10%)	5 (4%)	0 (0%)
40 - ≤ 150 RÜ/dl	55 (41%)	30 (22%)	4 (21%)
15 - < 40 RÜ/dl	43 (32%)	47 (35%)	6 (32%)
5 - < 15 RÜ/dl	13 (10%)	32 (24%)	4 (21%)
1 - < 5 RÜ/dl	8 (6%)	12 (9%)	2 (11%)
< 1 RÜ/dl ^b	2 (1%)	8 (6%)	3 (16%)

^a VIII hüübimisfaktori aktiivsuse tasemete mõõtmistulemuste mediaani põhjal mis võeti 1. aastal 49. kuni 52. nädalal, 2. aastal 4-nädalasel vahemikul 104. nädala aegu ja 3. aastal 6-nädalasel vahemikul 156. nädala aegu.

^b Kasutatud CSA loendamise alampiir on 3 RÜ/dl ja kasutatud OSA loendamise alampiir on 1 RÜ/dl.

Verejooksude esinemissagedus aastas (ABR) ja eksogeense VIII hüübimisfaktori kasutamine aastas

Tabelis 9 kirjeldatakse ABR-i ja eksogeense VIII hüübimisfaktori kasutamise tulemusi pärast ravi ROCTAVIAN'iga uuringus 270-301 patsientidel, kes olid varem mittesekkuvasse uuringusse registreeritud.

Tabel 9. ABR ja aastas VIII hüübimisfaktori kasutamine algtasemel ja VIII hüübimisfaktori järgses profülaktikas

		Uuring 270-301 Mittesekkuvas uuringus osalenud patsiendid N = 112	
		Algtase	VIII hüübimisfaktori järgse profülaktika periood
Andmekogumise kestus (nädalates)	Keskmine (SD)	36,5 (9,4)	108,8 (10,4)
	Mediaan (vahemik)	32,9 (26; 68)	105,6 (91; 143)
ABR (verejooksu aastas) verejooksude kohta mida raviti eksogeense VIII hüübimisfaktori asendamisega			
Kokku^a	Keskmine (SD)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Mediaan (vahemik)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 17,3)
	Muutus algtasemest		
	Keskmine (SD) 95% CI	-4,1 (6,6) -5,3, -2,9	
	Patsiendid, kellel on 0 verejooksu	32%	74%
Liigeste veritsused	Keskmine (SD)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Mediaan (vahemik)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 12,3)
	Patsiendid, kellel on 0 verejooksu	44%	83%

		Uuring 270-301 Mittesekkuvas uuringus osalenud patsiendid N = 112	
		Algtase	VIII hüübimisfaktori järgse profülaktika periood
Ravitavate liigete veritsused^b	Keskmine (SD)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)
	Mediaan (vahemik)	0 (0; 9,2)	0 (0; 3,2)
	Patsiendid, kellel on 0 verejooksu	88%	96%
Spontaansed veritsused	Keskmine (SD)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Mediaan (vahemik)	0 (0; 21,3)	0 (0; 12,8)
	Patsiendid, kellel on 0 verejooksu	55%	83%
VIII hüübimisfaktori kasutamine aastas			
Infusioonide sagedus (infusioone aastas)	Keskmine (SD)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Mediaan (vahemik)	128,6 (39,5; 363,8)	0 (0; 59,8)
	Muutus algtasemelt		
	Keskmine (SD)		-133,3 (52,0)
	95% CI ^b		-143,0; -123,5
Kasutamise sagedus (RÜ/kg aastas)	Keskmine (SD)	3961 (1751)	70 (209)
	Mediaan (vahemik)	3754 (1296; 11 251)	0 (0; 1480)
	Muutus algtasemelt		
	Keskmine (SD)		-3891 (1761)
	95% CI ^b		-4221; -3562
VIII hüübimisfaktori infusioone mittesaanud patsiendid		0%	61%

^a Kirurgia/protseduuridega seotud veritsusi ei arvestatud.

^b Uurija hinnatud ravitavate liigete algtasemed tuvastati skriiningu käigus.

Uuringus 270-301 oli eksogeense VIII hüübimisfaktori asendusraviga ravitud patsientidel (ITT populatsioon) verejooksude ABR [mediaan (vahemik): 0 (0; 27,3) verejooksu aastas] ja VIII hüübimisfaktori kasutamine aastas [mediaan (vahemik): 0 (0; 50,7) infusiooni aastas] sarnased tulemustega patsientidel, kes olid registreerunud varem VIII hüübimisfaktori järgse profülaktika perioodiks pärast ravi ROCTAVIAN'iga tabelis 9 kirjeldatud mittesekkuva uuringu rühmas. Mediaanne aeg (vahemik) VIII hüübimisfaktori kontsentratsioonide profülaktilise kasutamise katkestamiseni oli 4 (0,1; 16,7) nädalat, kusjuures 131 patsienti 134-st katkestas ravi 8 nädala jooksul.

134 patsiendist 128 (96%) jäid ROCTAVIAN'i järgsest profülaktikast kõrvale. Kuus patsienti naasis VIII hüübimisfaktori / teiste hemostaatiliste ainete pideva profülaktilise kasutamise juurde (vahemik: 58; 165 nädalat).

Pikaajaline toime

Praegusel etapil on andmed ravitoime püsimise kohta veel piiratud. Uuringus 270-301 on saadaval andmed püsimise kohta vähemalt 2 aasta jooksul. Peale selle on saadaval 5 aasta järelkontrolli andmed 7 patsiendi kohta, kellele manustati uuringus 270-201 soovitatav annus 6×10^{13} vg/kg, ning patsientidel püsis kliiniliselt oluline ravivastus.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada ROCTAVIAN'i läbi viidud uuringute tulemused laste A-hemofiilia ravi ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimuslik heakskiit

Ravimpreparaat on saanud müügiloo tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Raviamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Valoktokogeenroksaparvoveki transgeense DNA sisaldus (vektor-DNA koguhulk) erinevates kudedes (hinnatud mittekliinilistes uuringutes), veres ja levikumaatriksides määrati kvantitatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni (qPCR) testi abil. See test on tundlik transgeense DNA, sealhulgas lagundatud DNA fragmentide suhtes. See ei näita, kas DNA on vektorkapsiidis, rakkudes või maatriksi vedelas faasis (nt vereplasma, seemnevedelik) või kas terviklik vektor on olemas. Plasmat ja spermat hinnati täiendavalt uuringutes 270-201 ja 270-301, mõõtes kapseldunud (potentsiaalselt nakkavat) vektori DNA-d immunosadestamise kvantitatiivse PCR-testiga.

Kliiniline farmakokineetika ja levik

ROCTAVIAN'i manustamise tulemusel oli vektori DNA tuvastatav veres ja kõigis analüüsitud levikumaatriksites, kus maksimaalseid kontsentratsioone täheldati 1 kuni 9 päeva pärast manustamist. Vektori DNA maksimaalset kontsentratsiooni täheldati veres, millele järgnesid sülg, sperma, väljaheide ja uriin. Uuringute 270-201 ja 270-301 maksimaalne seni täheldatud kontsentratsioon veres oli 2×10^{11} vg/ml. Maksimaalne seni täheldatud kontsentratsioon kõikides levikumaatriksites oli 1×10^{10} vg/ml. Pärast maatriksis maksimumi saavutamist langeb transgeense DNA kontsentratsioon ühtlaselt.

Uuringute 270-201 ja 270-301 hinnatavatest patsientidest 141-l tuvastati kapsiidiga ümbritsetud (potentsiaalselt nakkav) DNA vektor plasmas kuni 10 nädalat pärast ROCTAVIAN'i manustamist.

Uuringutel 270-201 ja 270-301 osalenud 140 hinnatavast patsiendist kõik saavutasid DNA vektori kliirensi spermas maksimaalselt 36 nädala jooksul.

Uuringutel 270-201 ja 270-301 osalenud 138 hinnatavast patsiendist saavutasid kapsiidiga ümbritsetud (potentsiaalselt nakkav) DNA vektori kliirensi spermas maksimaalselt 12 nädala jooksul.

Mõlemas uuringus saavutasid kõik patsiendid andmete lõpu ajaks kliirensi uriinis, 140 (99%) süljes ja 119 (84%) väljaheites. Maksimaalne kliirensi saavutamise aeg oli 8 nädalat uriinis, 26 nädalat süljes ja 88 nädalat väljaheites.

Leviku suurus ja kestus näivad olevat sõltumatud patsiendi VIII faktori aktiivsusest.

Farmakokineetika eripopulatsioonides

Eriipopulatsioonides ei ole valoktokogeenroksaparvoveki farmakokineetilisi uuringuid tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksilisus

Valoktokogeenroksaparvoveki ühekordne intravenoosne manustamine kuni 2×10^{14} vg/kg kahjustamata hüübivusega immunokompetentsetel isastel hiirtel (CD1 hiired), millele järgnes kuni 26-nädalane vaatlusperiood, näitas ekspresseeritud hFVIII-SQ valgu plasmakontsentratsiooni ja plasma VIII faktori üldise aktiivsuse sõltuvust annusest. Transgeenne DNA tuvastati valdavalt põrnas ja maksas, madalamad DNA sisaldused olid endiselt tuvastatavad uuringu lõpus (182. päeval) kopsus, mesenteriaalses lümfisõlmes, neerus, südames, munandites ja ajus. Samuti tuvastati vektor-RNA

transkriptid valdavalt maksas ja ülejäänud madalamad RNA tasemed tuvastati uuringu lõpus (182. päev) kopsus, südames, ajus, neerus, lümfisõlmedes, põrnas ja munandites.

Valoktokogeenroksaparvovekki ei seostatud toksiliste toimetega CD1 hiirtes, keda jälgiti 26 nädalat pärast üksikannust kuni 2×10^{14} vg/kg, v.a hemorraagia, nekroosi ja fibroosi muster, mis tekkis põhiliselt südames, kopsudes, munandimanustes ja harknäärmes ja esines koos koagulopaatia, mis oli tõenäoliselt põhjustatud ekspresseerunud hFVIII-SQ vastaste antikehade moodustumise tõttu, mis ristreageerisid ka hiire VIII hüübimisfaktori valguga.

Heale laboritavale mittevastavates uuringutes, mis viidi läbi mitteinimestest primaatidel annustega kuni 6×10^{13} vg/kg, täheldati immuunvastust AAV5 kapsiidi ja heteroloogse hFVIII-SQ valgu suhtes, mida seostati ahviliste alamhulgal mööduva APTT pikenemisega.

Genotoksilisus

Vektori integratsiooni täheldati 12 ahviliste maksaproovide hindamisel, mis võeti kuni 26 nädalat pärast kuni 6×10^{13} vg/kg valoktokogeenroksaparvoveki annuseid (mis vastab annusetasemele inimesel) (vt lõik 4.4 Pahaloomulisuse oht vektori integreerimise tagajärjel).

Kantserogeensus

Valoktokogeenroksaparvoveki kantserogeensusust ei ole uuritud.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

ROCTAVIAN'iga ei tehtud spetsiaalseid reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid, sealhulgas embrüo-loote ja fertiilsuse hindamist, kuna suurema osa ROCTAVIAN'iga ravitavatest patsientidest moodustavad mehed. Kuna hFVIII-SQ DNA püsib CD1 hiirte munandites pärast 6×10^{13} vg/kg annuse i.v. süstimist hinnanguliselt ligikaudu/kuni 67 nädalat, uuriti Rag2^{-/-} hiirtel vertikaalse ülekandumise võimalust järglastele. Kui hinnati F1 poegade maksa hFVIII-SQ DNA suhtes qPCR-ga, ei esinenud iduliini ülekandumist poegadele, kelle isased hiired said valoktokogeenroksaparvoveki.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumfosfaatdodekahüdraat (E339)
Mannitool (E421)
Poloksameer 188
Naatriumkloriid
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat (E339)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Ühekordsel sulatamisel: pärast ülessulatamist on keemiline ja füüsikaline stabiilsus tõestatud temperatuuril 25 °C kuni 10 tundi, sealhulgas säilitusaeg avamata viaalis, süstaldesse panemise ja infusiooniks kuluv aeg (vt lõik 6.6).

Vajaduse korral tohib ülessulatatud puutumata viaali (punnkork pole veel läbitorgatud) hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 3 päeva püstises asendis ja valguse eest kaitstult (nt originaalpakendis).

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui seda kohe ei kasutata, on säilitusajad ja -tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel (vt lõik 6.6).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida sügavkülmas temperatuuril ≤ -60 °C. ROCTAVIAN peab jääma sügavkülma, kuni patsient on raviks valmis, et tagada eluvõimelise toote kättesaadavus patsiendile manustamiseks. Pärast sulatamist mitte uuesti külmutada.

Hoida originaalkarbis valguse eest kaitstult. Hoida püstiasendis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulatamist, vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml viaal (tsükliline olefiinpolümeerplastist vaik) punnkorgi (fluoropolümeerkattega klorobutüülkumm), kinnitusklambri (alumiinium) ja eemaldatava korgiga (polüpropüleen), sisaldab 8 ml infusioonilahust.

Igas karbis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ettevaatusabinõud enne ravimi käsitlemist või manustamist

Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO-sid).

Ettevalmistamise, manustamise ja kõrvaldamise ajal tuleb valoktokogeenroksaparvoveki lahuse ja lahusega kokku puutunud materjalide (tahked ja vedelad jäätmel) käsitlemisel kanda isikukaitsevahendeid (sh kitlit, kaitseprille, maski ja kindaid).

ROCTAVIAN ei tohi kokku puutuda desinfitseerimislambi ultraviolettkiirgusega.

ROCTAVIAN tuleb ettevalmistada aseptiliselt.

Infusioonisüsteemi kokkupanemisel tuleb veenduda, et ROCTAVIAN'i lahusega kokku puutuvate komponentide pind koosneb tabelis 10 loetletud ühilduvatest materjalidest.

Tabel 10. Infusioonisüsteemi komponentidega ühilduvad materjalid

Komponent	Ühilduvad materjalid
Infusioonipumba süstlad	Sünteesilisest kummist kolviotsaga polüpropüleenist tünn
Süstla kork	Polüpropüleen
Infusioonitorud ^a	Polüetüleen
Liinisisene filter	Polüvinüülkloriidkorpusega polüvinülideenfluoriidfilter
Infusioonikateeter	Polüuretaanil põhinev polümeer
Korkkraanid	Polükarbonaat
Viaalidest ekstraheerimise nõelad	Roostevaba teras

^a Torude pikendused ei tohi olla pikemad kui umbes 100 cm.

ROCTAVIAN'i tuleb infundeerida voolukiirusega juhitava süstlapumba abil.

Järgmised süstlad tuleb ette valmistada:

- ROCTAVIAN'i sisaldavad süstlad (süstalde arv sõltub patsiendi annuse mahust).
- Üks süstal, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust infusiooniliini loputamiseks pärast ROCTAVIAN'i infusiooni lõppu.

Infusiooniks on vaja suuremahulisi, voolikusiseseid, vähese valgusiduvusega infusioonifiltreid, mille pooride suurus on 0,22 mikronit ja mille maksimaalne töö rõhk on süstlapumba või pumba parameetrite jaoks piisav. Vastavalt filtrite spetsifikatsioonile tuleb tagada piisava arvu asendusfiltrite olemasolu maksimaalse filtreeritava vedeliku mahu jaoks.

Sulatamine ja kontroll

- ROCTAVIAN tuleb sulatada toatemperatuuril. Ärge sulatage ega soojendage viaale muul viisil. Sulamisaeg on umbes 2 tundi.
- Hoidke iga viaali selle pakendis, kuni see on sulamiseks valmis. ROCTAVIAN on valgustundlik.
- Eemaldage karbist vajalik arv viaale.
- Kontrollige viaale viaali või korgi kahjustuste suhtes. Ärge kasutage, kui see on kahjustatud.
- Pange viaalid püstiasendisse. Optimaalse sulatamise saavutamiseks jagage need ühtlaselt laiali või asetage toatemperatuuril hoitud viaali alustele.
- Veenduge visuaalselt, et kõik viaalid on sulanud. Nähtavat jääd ei tohi olla. Pärast sulatamist pöörake viaali segamiseks väga ettevaatlikult 5 korda. Oluline on tekitada võimalikult vähe vahtu. Laske lahusel enne jätkamist umbes 5 minutit settida.
- Seejärel kontrollige visuaalselt täielikult sulatatud viaale. Ärge kasutage viaali, kui lahus pole selge, värvitu või kahvatukollane või sisaldab nähtavaid osakesi.

Mikrobioloogilise ohutuse tagamiseks hoidke sulatatud lahust viaalides, kuni see tuleb infusioonisüstaldesse tõmmata.

Edasise ettevalmistamise ja manustamise ajakava

Pärast sulatamist tuleb infusioonilahus ära kasutada 10-tunnise kasutusaja piires temperatuuril 25 °C (vt lõik 6.3). Infusiooniaeg sõltub infusiooni mahust, kiirusest ja patsiendi ravivastusest ning võib olla näiteks 2 kuni 5 tundi või pikem patsiendi puhul, kes kaalub 100 kg.

Süstaldesse ekstraheerimine

Tõmmake kogu väljaarvutatud ROCTAVIAN'i kogus 18–21 suurusega teravaid nõelu kasutades viaalidest aeglaselt süstaldesse.

Voolikusisese filtri lisamine ja infusioonisüsteemi ettevalmistamine

- Sisestage voolikusisene filter infusioonikoha lähedale.
- Eeltäitke voolikud ja filter ROCTAVIAN'iga.
- Filtrite vahetamiseks infusiooni ajal kasutage eeltäitmiseks ja loputamiseks naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Manustamine

- Ärge manustage seda ravimit enne, kui lahus on jõudnud toatemperatuurini.
- Infundeerige lahus sobiva perifeerse veeni kaudu, kasutades infusioonikateetrit ja programmeeritavat süstlapumpa.

- Alustage infusiooni kiirusega 1 ml/min. Talutavuse korral võib kiirust suurendada iga 30 minuti järel 1 ml/min, kuni maksimaalse kiiruseni 4 ml/min (vt lõik 4.2). Kui see on infusiooniga seotud reaktsiooni korral kliiniliselt näidustatud, vähendage infusiooni kiirust või lõpetage infusioon ja vajaduse korral manustage infusioonireaktsiooni raviks või enne infusiooni taasalustamist täiendavaid ravimeid, nagu süsteemsed antihistamiinid, kortikosteroidid ja/või intravenoossed vedelikud. Infusiooni taasalustamisel alustage kiirusega 1 ml/min ja kaaluge selle hoidmist ülejäänud infusiooni ajal varem talutud tasemel.
- Tagamaks, et patsient saab kogu annuse, infundeerige pärast viimase ROCTAVIAN'i sisaldava süstla mahu infundeerimist läbi sama vooliku ja filtri ning samal infusioonikiirusel piisav kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
- Järgneva vaatlusperioodi jooksul säilitage venoosne juurdepääs (vt lõik 4.4).

Juhusliku kokkupuute korral võetavad meetmed

Kõik valoktokogeenroksaparvoveki lekked tuleb pühkida imava marlipadjaga ja lekkepiirkonda desinfitseerida kloriidilahusega ning seejärel alkoholiga immutatud salvrätikutega.

Ettevaatusabinõud ravimi hävitamisel

Kasutamata ravimpreparaat ja jäätmed, mis on ROCTAVIAN'iga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb hävitada vastavalt kohalikele ravimijäätmete eeskirjadele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1668/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. august 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne ROCTAVIAN'i liikmesriikides müügile tootmist peab müügiloa hoidja liikmesriigi pädeva asutusega kokku leppima haridusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsioonimeediumid, levitamisviisid ja kõik muud programmi aspektid.

Müügiloa hoidja tagab, et kõigis liikmesriikides, kus ROCTAVIAN'i turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel ja patsientidel, hooldajatel ja vaatlejatel, kes peaksid ROCTAVIAN'i välja kirjutama, seda kasutama või selle üle järelevalvet teostama, juurdepääs järgmisele koolituspakatile. Need dokumendid tõlgitakse kohalikke keelde, et arstid ja patsiendid saaksid aru kavandatud leevendusmeetmetest:

- Arsti koolitusmaterjal
- Patsiendi infopakett

Arsti koolitusmaterjal peab sisaldama järgmist.

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Juhend tervishoiutöötajatele
- Patsiendijuhend
- Patsiendikaart

Juhend tervishoiutöötajatele:

- Patsiendi valimine: patsiendid tuleb valida raviks ROCTAVIAN'iga lähtudes AAV5-vastaste antikehade puudumisest (kasutada sobivat valideeritud analüüsi) ja laboratoorsetel ja piltuuringute andmetel põhinevat maksa tervise seisundit.
- Teavitada olulisest tuvastatud hepatotoksilisuse riskist ning horisontaalse ja geneetilise ülekandumise olulistest potentsiaalsetest ohtudest, VIII hüübimisfaktori inhibiitorite tekkest, vektori integreerimisega seotud pahaloomulisuse ja trombemboolia riskist ning üksikasjadest selle kohta, kuidas neid riske minimeerida.
- Enne raviotsuse tegemist peab tervishoiutöötaja ROCTAVIAN'i kui ravivõimaluse välja pakkumisel arutama patsientidega riske, kasu ja teadmatust, sealhulgas järgnevat.
 - o Ei ole tuvastatud ühtegi ennustavat tegurit, mis annaks märku sellest, et ravimile ei reageerita või reageeritakse vähe. Patsientidel, kes ei reageeri, on siiski pikaajalised riskid.
 - o Ravi pikaajalist mõju ei saa ennustada.
 - o Ravimit ei kavatseta uuesti manustada patsientidele, kes ei reageeri või kelle ravivastus on kadunud.
 - o Patsientidele tuleb meelde tuletada pikaajaliste toimete jälgimiseks enda registrisse kandmise olulisust.
 - o ROCTAVIAN'i kasutamine nõuab enamikul juhtudel kortikosteroidide kaasnevat manustamist, et ohjata maksakahjustust, mida see ravim võib esile kutsuda. See nõuab patsientide piisavat jälgimist ja teiste kaasnevate ravimite tarvitamise hoolikat kaalumist, et minimeerida hepatotoksilisuse ja ROCTAVIAN'i võimaliku vähenenud terapeutilise toime riski.

Patsiendi infopakett sisaldab järgmist.

- Patsiendi infoleht
- Patsiendijuhend
- Patsiendikaart

Juhend patsientidele

- Oluline on täielikult mõista ROCTAVIAN'iga ravi eelseid ja riske, mida on teada ja mida ei ole veel teada pikaajaliste mõjude kohta, mis on seotud nii ohutuse kui ka tõhususega.
- Seetõttu arutab arst enne ravi alustamise otsuse tegemist patsiendiga järgmist.
 - o Ravi ROCTAVIAN'iga ei pruugi kõigile patsientidele kasulik olla ja selle põhjuseid ei ole kindlaks tehtud. Patsientidel, kes ei reageeri ravile, on siiski pikaajalised riskid.
 - o ROCTAVIAN vajab enamikul juhtudel kaasnevat ravi kortikosteroididega, et ohjata maksakahjustust, mida see ravim võib tekitada, ning et arst tagab, et patsiendid oleksid kättesaadavad regulaarsete vereanalüüside tegemiseks, et kontrollida ravivastust ROCTAVIAN'ile ja hinnata maksa tervist. Patsiendid peavad teavitama tervishoiutöötajat kortikosteroidide või teiste immunosupressantide praegusest kasutamisest. Kui patsient ei saa kortikosteroidide manustada, võib arst soovitada alternatiivseid ravimeid maksaprobleemide ohjamiseks.

- o ROCTAVIAN sisaldab viirusvektori komponenti ja see võib olla seotud pahaloomulise kasvaja tekke suurenenud riskiga.
- o Üksikasjalikud andmed selle kohta, kuidas on võimalik ära tunda ja arstide soovitatud korrapärase jälgimisega minimeerida olulist tuvastatud hepatotoksilisuse riski ning olulisi potentsiaalseid riske, mis on seotud horisontaalse ja geneetilise ülekandumisega, VIII hüübimisfaktori inhibiitorite tekke ning pahaloomulisusega seoses vektori genoomi integreerimisega ja trombembooliaga.
- o Patsient saab patsiendikaardi, mida tuleb näidata igal visiidil arstile või meditsiiniõele.
- o Patsientide registrisse kandmise olulisus 15-aastaseks pikaajaliseks jälgimiseks.

Patsiendi kaart

- Kaart teavitab tervishoiutöötajaid, et patsient on saanud A-hemofiilia raviks ROCTAVIAN'i.
- Patsient peab igal visiidil näitama seda kaarti arstile või meditsiiniõele.
- Kaardile peavad olema märgitud konkreetsed leevendusmeetmed, et minimeerida riske, mis on seotud hepatotoksilisuse, horisontaalse ja geneetilise ülekandumise, VIII faktori inhibiitorite tekke ning vektori genoomi integreerimisega seotud pahaloomulisuse ja trombembooliaga.
- Kaart peab hoiatama tervishoiutöötajat, et nende patsient saab tõenäoliselt kortikosteroide, et vähendada ROCTAVIAN'i hepatotoksilisust.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
ROCTAVIAN'i pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse edasiseks iseloomustamiseks raske A-hemofiiliaga täiskasvanutel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus), kellel ei ole tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitoreid ega tuvastatavaid AAV5 antikehi, peab müügiloa hoidja läbi viima kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientide järelkontrolli uuringu 270-401 ja esitama selle lõplikud tulemused.	31. juuli 2038
ROCTAVIAN'i pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse edasiseks iseloomustamiseks raske A-hemofiiliaga täiskasvanutel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus), kellel ei ole tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitoreid ega tuvastatavaid AAV5 antikehi, peab müügiloa hoidja kokkulepitud uuringuplaani kohaselt läbi viima registri andmete põhjal valoktokogeenroksaparvovekiga ravitud patsientide retrospektiivse kohortuuringu 270-801 ja esitama selle lõplikud tulemused.	30. juuni 2044
ROCTAVIAN'i pikaajalise efektiivsuse täiendavaks iseloomustamiseks ja ROCTAVIAN'i kasu-riski suhte kohta raske A-hemofiiliaga (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkusega) täiskasvanutel laiemas populatsioonis peab müügiloa hoidja korraldama uuringu 270-601 ja esitama selle lõplikud tulemused.	30. september 2042

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a(4) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
ROCTAVIAN'i efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks raske A-hemofiiliaga (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus) täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitoreid ega tuvastatavaid AAV5 antikehi, esitab müügiloa hoidja III faasi ühe ravirühmaga uuringu 270-301, sealhulgas selle 5-aastase järelkontrolli, lõplikud tulemused.	30. juuni 2025
ROCTAVIAN'i ja asjakohase kortikosteroidide raviskeemi efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks puuduva või madala ravivastusega A-hemofiiliaga (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus) täiskasvanud patsientidel esitab müügiloa hoidja III faasi ühe ravirühmaga uuringu 270-303 profülaktilist kortikosteroidide raviskeemi saavatel patsientidel. Samuti tuleb esitada avatud uuringute 270-203 ja 270-205 vahepealsed andmed.	30. september 2027

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenoomi/ml infusioonilahus
valoctocogene roxaparvovec

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 16×10^{13} valoctocogene roxaparvovec'i vektorgenoomi 8 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: E339, E421, poloksameer 188, naatriumkloriid ja süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne kasutamine

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida sügavkülmas temperatuuril ≤ -60 °C.

Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Säilitage püstises asendis.

Pärast sulatamist ärge uuesti külmutage.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme.

Hävitada vastavalt kohalikele suunistele ravimijäätmete kohta.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1668/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenoomi/ml infusioonilahus
valoctocogene roxaparvovec
Intravenoosne kasutamine

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr.:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

8 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

ROCTAVIAN 2 × 10¹³ vektorgenoomi/ml infusioonilahus valoktokogeenroksaparvovek (valoctocogene roxaparvovec)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Arst annab teile patsiendikaardi. Lugege seda hoolikalt ja järgige sellel olevaid juhiseid.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ROCTAVIAN ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile antakse ROCTAVIAN'i
3. Kuidas ROCTAVIAN'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ROCTAVIAN'i säilitatakse
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ROCTAVIAN ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on ROCTAVIAN

ROCTAVIAN on geeniteraapia toode, mis sisaldab toimeainena valoktokogeenroksaparvovekki. Geeniteraapia ravim toimetab geeni organismi geneetilise puudulikkuse korrigeerimiseks.

Milleks ROCTAVIAN'i kasutatakse

Seda ravimit kasutatakse raske A-hemofiilia raviks täiskasvanutel, kellel pole olnud varem ja puuduvad praegu VIII faktori inhibiitorid ja kellel puuduvad viirusvektori AAV5-vastased antikehad.

A-hemofiilia on seisund, mille korral inimesel on pärilik muutus VIII faktori tootmiseks vajalikus geenis – VIII hüübimisfaktor on oluline valk, mis on vajalik vere hüübimiseks ja verejooksu peatamiseks. A-hemofiiliat põdevate inimeste organism ei tooda VIII hüübimisfaktorit ja neil tekivad kergesti sisemised või välised verejooksud.

Kuidas ROCTAVIAN toimib

ROCTAVIAN'i toimeaine põhineb viirusel (mis ei põhjusta inimestel haiguse teket). Seda viirust on selliselt muudetud, et see ei saa kehas levida, kuid võib viia VIII faktori geeni toimiva koopia maksarakkudesse. See võimaldab maksarakkudel toota VIII faktori valku ja suurendada toimiva VIII hüübimisfaktori sisaldust veres. See omakorda aitab verel paremini hüübida ja hoiab ära verejooksu või vähendab verejooksude arvu.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile antakse ROCTAVIAN'i

Teile ei anta ROCTAVIAN'i

- kui olete valoktokogeenroksaparvoveki või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on aktiivne infektsioon või kui teil on ravimitele allumatu krooniline (pikaajaline) infektsioon või kui teil on maks armistunud (oluline maksa fibroos või tsirroos), sest see võib mõjutada teie keha esialgset ravivastust ROCTAVIAN'ile;

- kui teil on antikehad seda tüüpi viiruse suhtes, mida on selle ravimi valmistamiseks kasutatud. Teie arst teeb teile enne analüüsid, et see välja selgitada.

Kui mõni ülalnimetatutest kehtib teie kohta või kui te pole milleski eeltoodust kindel, rääkige enne ROCTAVIAN'i võtmist oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Maksa tervise olulisus

- Teie maks on organ, mis toodab VIII faktorit pärast ravi ROCTAVIAN'iga. Peate oma maksa tervise eest hoolitsema, et see toimiks võimalikult optimaalselt ning et saaksite toota VIII faktorit ja VIII hüübimisfaktori tootmine jätkuks pikema aja jooksul.
- Rääkige oma arstiga sellest, mida saate teha oma maksa tervise parandamiseks ja säilitamiseks (vt ka eespool **Teile ei anta ROCTAVIAN'i ning allpool Muud ravimid ja ROCTAVIAN ja ROCTAVIAN ja alkoholiga**).
- Kui teil on maksahaigus, mis võib takistada ROCTAVIAN'i head toimet, võib arst soovitada teil loobuda ravist ROCTAVIAN'iga.

Võimalik, et peate võtma täiendavat ravimit

- Peate võib-olla pikema aja jooksul (2 kuud või kauem) pärast ROCTAVIAN'i saamist võtma mõnda muud ravimit (kortikosteroidid), et ravida oma analüüsidest täheldatud maksahäireid. Kortikosteroidid võivad nende võtmisel põhjustada kõrvaltoimeid. Arst võib soovitada teil loobuda ravist ROCTAVIAN'iga või seda edasi lükata, kui te ei saa kortikosteroide ohutult kasutada, ja ta võib teile soovitada ka toiminguid, mida peate ravimi ohutuks kasutamiseks tegema, või võib soovitada alternatiivset ravimit. Vt ka lõik 3.

Kõrvaltoimed ROCTAVIAN'i infusiooni ajal või vahetult pärast seda

- Infusiooniga seotud kõrvaltoimed võivad ilmneda ROCTAVIAN'i infusiooni (tilguti) ajal või vahetult pärast seda. Selliste kõrvaltoimete sümptomid on loetletud punktis 4. „**Võimalikud kõrvaltoimed**“. Kui infusiooni ajal või vahetult pärast seda ilmnevad need või muud sümptomid, rääkige sellest **kohe** oma arstile või õele. Sümptomitest olenevalt võidakse teie infusiooni aeglustada või see ajutiselt peatada või anda teile ravimeid nende raviks. Enne teie väljakirjutamist annab arst teile teavet selle kohta, mida teha juhul, kui pärast meditsiiniastutusest lahkumist ilmnevad uued kõrvaltoimed või kõrvaltoimed tulevad tagasi.

Soovimatute verehüüvete võimalus, kui hüübimisfaktori VIII hulk suureneb

- Pärast ravi ROCTAVIAN'iga võib teie VIII faktori valgusisaldus tõusta. Mõnel patsiendil võib see mõneks ajaks tõusta üle normi taseme.

VIII faktor on valk, mis on vajalik veres stabiilse hüübivuse tagamiseks. Olenevalt teie individuaalsetest riskifaktoritest võib VIII faktori taseme tõus tähendada soovimatute verehüüvete (nn trombooside) tekkevõimaluse suurenemist kas veenides või arterites. Arutage oma arstiga soovimatute hüüvete ja südame-veresoonkonna haiguste üldiseid riskifaktoreid ning mida nende suhtes teha. Samuti küsige, kuidas ära tunda soovimatute hüüvete sümptomeid ja mida teha, kui arvate, et teil esineb selline hüüve.

Vereloovutuste ja muu siirdamiseks tehtavate annetuste vältimine

- Ärge loovutage verd, elundeid, kudesid ega rakke siirdamiseks.

Nõrgenenud immuunsusega või immunosupressiivset ravi saavad patsiendid

- Kui teie immuunsus on nõrgenenud (teie immuunsüsteemi võime infektsioonidega võidelda on vähenenud) või saate immunosupressiivset ravi, võtke enne ravi alustamist ROCTAVIAN'iga ühendust oma arstiga. Kui teie immuunsüsteem ei toimi õigesti, võite vajada hoolikamat jälgimist, et tagada ravi ja teised ravimid, näiteks kortikosteroidid, või vajaduse korral teie olemasolevaid ravimeid muuta.

Uus geeniteraapia tulevikus

- Pärast ROCTAVIAN'i saamist hakkab teie immuunsussüsteem tootma antikehi AAV vektori kesta vastu. Veel pole teada, kas või millistel tingimustel võib ROCTAVIAN'i ravi korrata. Samuti pole veel teada, kas või millistel tingimustel võib olla võimalik järgnev teine geeniteraapia.

Muude hemofiiliaravimite kasutamine

- Pärast ROCTAVIAN'i kasutamist pidage nõu oma arstiga, kas ja millal peaksite lõpetama oma teiste hemofiiliaravimite kasutamise, ja koostage ravikava, mida teha operatsioonide, traumade, verejooksude või potentsiaalselt veritsemisriski suurendada võivate protseduuride korral. Väga tähtis on jätkata jälgimist ja arstivisiite, et otsustada, kas peate kasutama muud hemofiiliaravi.

Jälgimistestid

Enne ravi ROCTAVIAN'iga teeb arst teile analüüse maksa tervise hindamiseks.

Pärast ravi ROCTAVIAN'iga tehakse vereanalüüsid, et kontrollida:

- millal teie maks hakkab VIII faktorit tootma, et saaksite teada, millal saate korrapärase ravi VIII faktori toodetega lõpetada,
- kui palju VIII faktorit teie maks pidevalt toodab,
- kuidas teie maksarakud ROCTAVIAN'i ravile reageerivad, ja
- kas teil tekivad VIII faktori inhibiitorid (neutraliseerivad anti kehad).

Kui sageli tuleb vereanalüüse teha, oleneb sellest, milline on teie ravivastus ROCTAVIAN'ile. Üldiselt tehakse esimese 26 nädala jooksul pärast ravi vereanalüüse igal nädalal, seejärel iga 2 kuni 4 nädala järel kuni esimese aasta lõpuni. Pärast esimest aastat tehakse vereanalüüse veelgi harvem vastavalt arsti soovitusel. **On oluline arutada nende vereanalüüside ajakava oma arstiga, et need saaksid vastavalt vajadusele tehtud.**

Kuna kõik patsiendid ei reageeri ROCTAVIAN'ile ja selle põhjuseid ei ole kindlaks tehtud, ei saa arst ennustada, kas te reageerite ravile täielikult. On võimalik, et te ei saa ROCTAVIAN'ist kasu, kuid ravist tulenevad riskid on siiski pikaajalised.

Kui te reageerite ravile, ei ole teada, kui kaua ravi kestab. Mõnel patsiendil on teatatud kuni viieaastasest positiivsest raviefektist.

Patsientidele, kes ei reageeri või kelle ravivastus on kadunud, ei ole kavas ravimit teist korda manustada.

ROCTAVIAN'i jätkuva ohutu ja efektiivse ravivastuse kontrollimiseks võib olla vajalik pikaajaline järelkontroll.

ROCTAVIAN'iga potentsiaalselt seotud pahaloomulisuse risk

- ROCTAVIAN siseneb inimese maksarakkude DNA-sse ja on võimalik, et see võib siseneda ka teiste rakkude DNA-sse. Selle tulemusena võib ROCTAVIAN aidata kaasa vähiriski tekkimisele. Kuigi kliinilistes uuringutes ei ole seni selle kohta tõendeid, on see ravimi olemuse tõttu siiski võimalik. Seetõttu peate seda oma arstiga arutama. Pärast ravi ROCTAVIAN'iga soovitatakse teil kanda ennast registrisse, et aidata uurida ravi pikaajalist ohutust 15 aasta jooksul, selle jätkuvat toimet ja võimalikke raviga seotud kõrvaltoimeid. Vähi korral võib teie arst võtta proovi edasiseks hindamiseks.

Lapsed ja noorukid

ROCTAVIAN on ette nähtud kasutamiseks ainult täiskasvanutel. ROCTAVIAN'i kasutamist lastel ega noorukitel ei ole veel testitud.

Muud ravimid ja ROCTAVIAN

Enne ja pärast ROCTAVIAN'i ravi teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas taimseid tooteid või toidulisandeid. Selle eesmärk on veenduda, et te ei võta midagi sellist, mis võib kahjustada teie maksa või mõjutada teie ravivastust kortikosteroididele või ROCTAVIAN'ile (nt isotretinoiin, mida kasutatakse akne raviks) või mõningatele HIV ravimitele (vt eespool lõiku nõrgenenud immuunsusega või immunosupressantravi saavate patsientide kohta). See on eriti oluline esimesel aastal pärast ravi ROCTAVIAN'iga (vt ka **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**).

Kuna kortikosteroidid võivad mõjutada organismi immuunsüsteemi (kaitsesüsteemi), võib teie arst muuta vaktsineerimiste aegu ja soovitada teil kortikosteroidravi ajal teatavate vaktsiinidega mitte vaktsineerida. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

ROCTAVIAN ja alkoholiga

Alkoholi tarvitamine võib mõjutada teie maksa võimet toota VIII faktorit pärast ravi ROCTAVIAN'iga. Pärast ravi peate alkoholi vältima vähemalt ühe aasta jooksul. Rääkige oma arstiga, kui palju alkoholi võib teie puhul pärast esimest aastat vastuvõetav olla (vt ka „**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**“).

Rasedus, imetamine ja viljakus

ROCTAVIAN'i ei ole soovitatav kasutada naistel, kes võivad raseduda. Veel ei ole teada, kas ROCTAVIAN'i saab nendel patsientidel ohutult kasutada, sest mõju rasedusele ja sündimata lapsele ei ole teada. Ei ole ka teada, kas ROCTAVIAN eritub rinnapiima.

Puudub teave ROCTAVIAN'i mõju kohta meeste või naiste fertiilsusele.

Rasestumisvastaste vahendite kasutamine ja partneri raseduse vältimine teatud aja jooksul

- Pärast meespatsiendi ravi ROCTAVIAN'iga peavad patsient ja/või tema ükskõik milline naispartner **6 kuu** jooksul rasestumist vältima. Peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit (nt topelt-barjäärimeetodit, nagu kondoom koos pessaariga). Selle eesmärk on vältida teoreetilist riski, et isa ROCTAVIAN'i ravist saadud VIII hüübimisfaktori geen kandub lapsele edasi seni teadmata tagajärgedega. Samal põhjusel ei tohi meespatsiendid spermat annetada 6 kuu jooksul. Arutage oma arstiga, millised rasestumisvastased meetodid teile sobivad.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast ROCTAVIAN'i infusiooni täheldati peapööritust (peaaegu minestamist), pearinglust, väsimust ja peavalu. Kui see teid mõjutab, peate olema ettevaatlik, kuni olete kindel, et ROCTAVIAN ei kahjusta teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Pidage nõu oma arstiga.

ROCTAVIAN sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 29 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 1,5%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Naatriumi saamise kogus sõltub infusiooniks kasutatud ROCTAVIAN'i viaalide arvust.

3. Kuidas ROCTAVIAN'i manustatakse

ROCTAVIAN'i manustab teie seisundi ravimisele spetsialiseerunud arst.

Arst arvutab teile teie kehakaalu põhjal õige annuse.

Ravi ROCTAVIAN'iga koosneb **ühest infusioonist (tilgutiga) veeni**. Infusioon võib kesta mitu tundi.

Infusioon tehakse teile meditsiini-asutuses. Infusiooni ajal ja pärast seda jälgitakse teid võimalike kõrvaltoimete tuvastamiseks.

Teil lubatakse koju minna (tavaliselt hiljem samal päeval), kui on otsustatud, et edasine jälgimine pole vajalik.

Täiendav ravi, mida võite vajada

Teil võib olla vajalik võtta pikema aja jooksul (nt 2 kuud või kauem) pärast ravi ROCTAVIAN'iga mõnda muud ravimit (kortikosteroide), et parandada ravivastust. On oluline, et võtaksite seda täiendavat ravimit vastavalt antud juhistele. Te peate läbi lugema kõigi teile välja kirjutatud täiendavate ravimite pakendi infolehe ja arutama oma arstiga võimalikke kõrvaltoimeid ja vajalikku jälgimist.

Kui teile antakse ROCTAVIAN'i rohkem kui ette nähtud

Kuna seda ravimit manustatakse haiglas ja annuse arvutab ja kontrollib üle teie ravimeeskond, on ebatõenäoline, et teile manustataks liiga palju ravimit. Kui teile manustatakse liiga palju ROCTAVIAN'i, võib teil tekkida vajalikust kõrgem VIII faktori tase, mis võib teoreetiliselt suurendada soovimatute verehüüvete tekke võimalust. Sel juhul ravib arst teid vastavalt vajadusele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Infusiooniga seotud kõrvaltoimed võivad ilmneda infusiooni ajal või vahetult pärast seda (sage; võib esineda kuni ühel inimesel kümnest). Kui infusiooni ajal või vahetult pärast seda ilmnevad mis tahes järgmised või muud sümptomid, rääkige sellest **kohe** oma arstile või õele.

- Nõgestõbi või muud lööbed, sügelus
- Hingamisraskused, aevastamine, köha, nohu, vesised silmad, kipitav kurk
- Iiveldus (süda on paha), kõhulahtisus
- Kõrge või madal vererõhk, kiire südametegevus, peapööritus (peaaegu minestamine)
- Lihasvalu, seljavalu
- Palavik, külmavärinad, värisemine

Sellised sümptomid võivad ilmneda eraldi või koos. Sümptomitest olenevalt võidakse teie infusiooni aeglustada või see ajutiselt peatada või anda teile ravimeid nende raviks. Enne väljakirjutamist annab arst teile teavet selle kohta, mida teha juhul, kui pärast meditsiiniastutusest lahkumist ilmneb uus või korduv kõrvaltoime.

Maksavalkude aktiivsuse suurenemine veres esines pärast ROCTAVIAN'i infusiooni. Mõnel juhul ilmnes see tõus koos VIII faktori tasemete langusega. Maksavalkude aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides võib olla põhjus kortikosteroidravi alustamiseks.

ROCTAVIAN'i kasutamisel võivad ilmneda järgmised kõrvaltoimed. Mõned neist kõrvaltoimetest võivad ilmneda infusiooni ajal või vahetult pärast seda.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest)

- Maksa valkude aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides
- Iiveldus (süda on paha)
- Peavalu
- VIII hüübimisfaktori sisaldus normaalsest suurem
- Väsimus
- Kõhulahtisus
- Kõhuvalu
- Oksendamine

- Valgu kreatiinfosfokinaasi (CPK) aktiivsuse suurenemine vereanalüüsidest (lihasekahjustuse korral verre erituv ensüüm)

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel kümnest)

- Lööve (sh nõgestõbi või muud lööbed)
- Kõrvetised (düspepsia)
- Lihasvalu
- Gripilaadsed sümptomid
- Pearinglus
- Sügelus
- Kõrgenenud vererõhk
- Allergiline reaktsioon

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel sajast)

- Uimasus (peaaegu minestamine)
- Hingamisraskused

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ROCTAVIAN'i säilitatakse

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Seda ravimit ei tohi kasutada pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

ROCTAVIAN'i säilitavad tervishoiutöötajad teie tervishoiuasutuses. Seda tuleb hoida püstiasendis ja originaalpakendis (valguse eest kaitstult).

Ravimit tuleb hoida ja transportida sügavkülmutatult temperatuuril –60 °C. Pärast sulatamist ja säilitamist temperatuuril 25 °C tuleb see ära kasutada 10 tunni jooksul (see hõlmab hoidmisaega viaalis ja süstlas ning infusiooniga) või hävitada. Vajaduse korral tohib ülesulatatud puutumata viaali (punnkork pole veel läbitorgatud) hoida külmkapis (2...8 °C) püstises asendis ja valguse eest kaitstult (nt originaalpakendis) kuni kolm päeva.

Sulatatud ROCTAVIAN'i ei tohi kasutada, kui lahus pole selge ja värvitu või kahvatukollane.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ROCTAVIAN sisaldab

- Toimeaine on valoktokogeenroksaparvovek.
- Teised koostisosad on; dinaatriumfosfaatdodekahüdraat (E339), mannitool (E421), poloksameer 188, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat (E339) ja süstevesi. Naatriumi üldsisalduse kohta leiate teavet **lõigu 2 „ROCTAVIAN sisaldab naatriumi“** lõpust.

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO-sid).

Kuidas ROCTAVIAN välja näeb ja pakendi sisu

Sulatamisel on ROCTAVIAN selge, värvitu või kahvatukollane infusioonilahus. See tarnitakse viaalis.

Pakendi suurus: 1 viaal 8 ml

Müügiloa hoidja ja tootja
BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Irimaa

Infoleht on viimati uuendatud .

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.
See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Tähtis: enne ROCTAVIAN'i kasutamist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ettevaatusabinõud enne ravimi käsitlemist või manustamist

Iga vial on ainult ühekordseks kasutamiseks.

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud organisme (GMO-sid).

Ettevalmistamise, manustamise ja kõrvaldamise ajal tuleb valoktokogeenroksaparvoveki lahuse ja lahusega kokku puutunud materjalide (tahked ja vedelad jäätmel) käsitlemisel kanda isikukaitsevahendeid (sh kitlit, kaitseprille, maski ja kindaid).

ROCTAVIAN ei tohi kokku puutuda desinfitseerimislambi valguse ultraviolettkiirgusega.
ROCTAVIAN tuleb ettevalmistada aseptiliselt.

Infusioonisüsteemi kokkupanemisel tuleb veenduda, et ROCTAVIAN'i lahusega kokku puutuvate osade pind koosneb tabelis 10 loetletud kokkusobivatest materjalidest.

Infusioonisüsteemi komponentidega ühilduvad materjalid

Komponent	Ühilduvad materjalid
Infusioonipumba süstlad	Sünteesilisest kummist kolviotsaga polüpropüleenist tünn
Süstla kork	Polüpropüleen
Infusioonitorud ^a	Polüetüleen
Liinisisene filter	Polüvinüülkloriidkorpusega polüvinülideenfluoriidfilter
Infusioonikateeter	Polüüretaanil põhinev polümeer
Korkkraanid	Polükarbonaat
Viaalidest ekstraheerimise nõelad	Roostevaba teras

^a Torude pikendused ei tohi olla pikemad kui umbes 100 cm.

ROCTAVIAN'i tuleb infundeerida juhitava voolukiirusega süstlapumba abil.

Järgmised süstlad tuleb ette valmistada:

- ROCTAVIAN'i sisaldavad süstlad (süstalde arv sõltub patsiendi annuse mahust).
- Üks süstal, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust infusioonivooliku loputamiseks pärast ROCTAVIAN'i infusiooni lõppu.

Infusiooniks on vaja suuremahulisi, voolikuiseseid, madala valgusiduvusega infusioonifiltreid, mille pooride suurus on 0,22 mikronit ja mille maksimaalne tööõhk on süstlapumba või pumba sätete jaoks piisav. Vastavalt filtrite spetsifikatsioonile maksimaalse filtreeritud vedeliku mahu jaoks tuleb tagada piisava arvu asendusfiltrite saadavus.

Sulatamine ja kontroll

- ROCTAVIAN tuleb sulatada toatemperatuuril. Ärge sulatage ega soojendage viaale muul viisil. Sulamisaeg on umbes 2 tundi.
- Hoidke iga viaali selle pakendis, kuni see on sulamiseks valmis. ROCTAVIAN on valgustundlik.
- Eemaldage karbist vajalik arv viaale.
- Kontrollige viaale viaali või korgi kahjustuste suhtes. Ärge kasutage, kui see on kahjustatud.
- Pange viaalid püstiasendisse. Optimaalse sulatamise saavutamiseks jagage need ühtlaselt laiali või asetage toatemperatuuril hoitud riulitele.
- Veenduge visuaalselt, et kõik viaalid on sulanud. Nähtavat jääd ei tohi olla. Pärast sulatamist pöörake viaali segamiseks väga ettevaatlikult 5 korda. Oluline on minimeerida vahutamist. Laske lahusel enne jätkamist umbes 5 minutit settida.
- Seejärel kontrollige visuaalselt täielikult sulatatud viaale. Ärge kasutage viaali, kui lahus pole selge, värvitu või kahvatukollane või sisaldab nähtavaid osakesi.

Mikrobioloogilise ohutuse tagamiseks hoidke sulatatud lahust viaalides, kuni see tuleb infusioonisüstaldesse tõmmata.

Edasise ettevalmistamise ja manustamise ajakava

Pärast sulatamist tuleb lahuse infusioon ära kasutada 10-tunnise kasutusaja piires temperatuuril 25 °C (vt lõik 6.3). Infusiooniaeg sõltub infusiooni mahust, kiirusest ja patsiendi ravivastusest ning võib olla näiteks 2 kuni 5 tundi või pikem patsiendi puhul, kes kaalub 100 kg.

Süstaldesse ekstraheerimine

Tõmmake kogu väljaarvutatud ROCTAVIAN'i kogus 18...21 suurusega teravaid nõelu kasutades viaalidest aeglaselt süstaldesse.

Liinisisese filtri lisamine ja infusioonisüsteemi ettevalmistamine

- Sisestage voolikuisene filter infusioonikoha lähedale.
- Eeltäitke voolikud ja filter ROCTAVIAN'iga.
- Infusiooni ajal filtrite vahetamisel kasutage eeltäitmiseks ja loputamiseks naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Manustamine

- Ärge manustage seda ravimit enne, kui lahus on jõudnud toatemperatuurini.
- Infundeerige lahus sobiva perifeerse veeni kaudu, kasutades infusioonikateetrit ja programmeeritavat süstlapumpa.
- Alustage infusiooni kiirusega 1 ml/min. Talutavuse korral võib kiirust suurendada iga 30 minuti järel 1 ml/min, kuni maksimaalse kiiruseni 4 ml/min. Kui see on infusiooniga seotud reaktsiooni korral kliiniliselt näidustatud, vähendage infusiooni kiirust või lõpetage infusioon ja vajaduse korral manustage infusioonireaktsiooni raviks või enne infusiooni taasalustamist täiendavaid

ravimeid, nagu süsteemsed antihistamiinikumid, kortikosteroidid ja/või intravenoossed vedelikud. Infusiooni taasalustamisel alustage kiirusega 1 ml/min ja kaaluge selle hoidmist ülejäänud infusiooni ajal varem talutud tasemel.

- Tagamaks, et patsient saab kogu annuse, infundeerige pärast viimase ROCTAVIAN'i sisaldava süstla mahu infundeerimist läbi sama vooliku ja filtri ning samal infusiooni kiirusel piisav kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
- Järgneva vaatlusperioodi jooksul säilitage venoosne juurdepääs.

Juhusliku kokkkupuute korral võetavad meetmed

Kõik valoktokogeenroksaparvoveki lekked tuleb pühkida imava marlipadjaga ja lekkepiirkonda desinfitseerida valgendilahusega ning seejärel alkoholiga immutatud salvrätikutega.

Ettevaatusabinõud ravimi hävitamisel

Kasutamata ravipreparaat ja jäätmed, mis on ROCTAVIAN'iga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb hävitada vastavalt kohalikele ravimijäätmete eeskirjadele.