

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorigenomia/ml -infusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Valoktokogeeniroksaparvoveekki on ihmisen hyytymistekijän VIII B-domeeni-poistettua SQ-muotoa (hFVIII-SQ) ilmentävä geeniterapiavalmiste. Se on adenoassosioidun viruksen serotyypin 5 (AAV5) perustuva ei-replikoituva rekombinantti vektori, joka sisältää ihmisen hyytymistekijän VIII-geenin B-domeeni-poistetun SQ-muodon cDNA:ta maksaspesifisen promooterin hallinnassa.

Valoktokogeeniroksaparvoveekki tuotetaan rekombinantin DNA-tekniikan avulla käyttämällä *Spodoptera frugiperda* -soluihin (Sf9-solulinjaan) perustuvaa bakuloviruksen ekspressiojärjestelmää.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi millilitra valoktokogeeniroksaparvoveekki-infusionestettä sisältää 2×10^{13} vektorigenomia.

Yksi injektiopullo sisältää 16×10^{13} valoktokogeeniroksaparvoveekin vektorigenomia 8 ml:ssa liuosta.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 29 mg natriumia per injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infusioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 6,9–7,8 ja osmolariteetti 364–445 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ROCTAVIAN on tarkoitettu vaikean hemofilia A:n (synnynnäinen tekijän VIII puutos) hoitoon aikuispotilaille, joilla ei ole aiemmin ollut tekijän VIII inhibiittoreita tai havaittavia vasta-aineita adenoassosioidun viruksen serotyypille 5 (AAV5).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hemofilian ja/tai verenvuotosairauksien hoitamisesta. Tätä lääkevalmistetta on annettava ympäristössä, jossa on välittömästi saatavilla henkilöstöä ja laitteistoa infuusion liittyvien reaktioiden hoitoa varten (ks. kohdat 4.4. ja 4.8).

ROCTAVIAN-hoitoa saa antaa vain potilaille, joilla AAV5-vasta-aineiden puuttuminen on osoitettu käyttötarkoitukseen soveltuvalla validoidulla määritysmenetelmällä.

Annostus

Suosittelun ROCTAVIAN-annos on 6×10^{13} vektorigenomia per painokilo (vg/kg) annettuna yksittäisenä laskimoinfuusiona.

Potilaan millilitra-annoksen (ml) ja tarvittavan injektiopullomäärän laskeminen

- Potilaan annosmäärän laskeminen millilitroina:

Ruumiinpaino kilogrammoina kerrottuna 3:lla = annos millilitroina

Kerroin 3 edustaa kilogrammakohtaista annosta (6×10^{13} vg/kg) jaettuna ROCTAVIAN-liuoksen millilitrakohtaisella vektorigenomimäärällä (2×10^{13} vg/ml).

- Sulatettavien injektiopullojen määrän laskeminen:

Potilaan annosmäärä (millilitroina) jaettuna 8:lla = sulatettavien injektiopullojen määrä (pyöristettävä ylöspäin seuraavaan kokonaisten injektiopullojen määrään).

Jakokerroin 8 esittää injektiopullosta otettavissa olevaa ROCTAVIAN-liuoksen vähimmäismäärää (8 ml).

Taulukko 1: Esimerkki annosmäärästä ja sulatettavien injektiopullojen määrästä

Potilaan paino	Potilaan annosmäärä (ml) (ruumiinpaino kerrottuna 3:lla)	Sulatettavien injektiopullojen määrä (annosmäärä jaettuna 8:lla ja pyöristettynä ylöspäin)
70 kg	210 ml	27 injektiopulloa (pyöristettynä määrästä 26,25)

Tekijän VIII konsentraatin / hemostasia-aineen annon keskeyttäminen

Tekijän VIII konsentraatin / hemostasia-aineen annon keskeytyksen yhteydessä lääkärin on otettava huomioon seuraavat asiat:

- Potilaan tekijän VIII aktiveettitaso on riitettävä estämään spontaanit verenvuotoepisodit.
- Tekijän VIII konsentraatin / hemostasia-aineen vaikutuksen kesto.

Erytisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Valoktokogeeniroksaparvoveekin turvallisuutta ja tehoa maksasairauksia sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Valoktokogeeniroksaparvoveekin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on akuutti tai hallitsematon krooninen maksainfektio tai tiedossa oleva merkittävä maksafibroosi tai -kirroosi (ks. kohta 4.3). Tätä lääkevalmistetta ei suositella käytettäväksi muita maksasairauksia sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutoksia ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Iäkkäät

Annosmuutoksia ei suositella iäkkäille potilaille. Vähintään 65-vuotiaista potilaista on saatavilla vain vähän tietoja.

Pediatriset potilaat

ROCTAVIAN-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

ROCTAVIAN on annettava laskimoinfuusiona. Ei saa infusoida laskimoboluksena.

Tätä lääkevalmistetta on annettava ympäristössä, jossa on välittömästi saatavilla henkilöstöä ja laitteistoa infuusion liittyvien reaktioiden hoitoa varten (ks. kohdat 4.4. ja 4.8).

ROCTAVIAN-valmisteen anto voidaan aloittaa infuusionopeudella 1 ml/min, ja infuusionopeutta voidaan nostaa 30 minuutin välein 1 ml/min enintään nopeuteen 4 ml/min. Infuusionopeutta voidaan pienentää tai infuusio voidaan keskeyttää, jos potilaalle kehittyy jokin infuusion liittyvä reaktio (ks. kohta 4.4).

Ks. kohdasta 6.6 tarkat ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta, antamisesta ja hävittämisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiiviset infektiot, joko akuutit tai krooniset, jotka eivät ole hallinnassa, tai potilaat, joilla on tiedossa oleva merkittävä maksafibroosi tai -kirroosi (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Potilaat, joilla on ennestään vasta-aineita AAV5-vektorikapsidille

Potilaista, joilla on ennestään vasta-aineita AAV5-vektorikapsidille, on vain vähän kokemusta. Tutkimuksista 270-201 ja 270-301 suljettiin pois potilaat, joilla oli seulontahetkellä havaittavissa AAV5-vasta-aineita (ks. kohta 5.1).

AAV5-vasta-aineita voi muodostua luonnollisen altistuksen jälkeen. Koska ei ole vielä tiedossa, voidaanko valoktokogeeniroksaparvoveekkiä turvallisesti ja tehokkaasti antaa potilaille, joilla on AAV5-vasta-aineita, tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi potilaille, joilla on havaittavia AAV5-vasta-aineita. Ennen lääkkeen antoa AAV5-vasta-aineiden puuttuminen on osoitettava asianmukaisesti käyttötarkoitukseen soveltuvalla validoidulla määritysmenetelmällä (ks. kohdat 4.1 ja 4.2).

Maksareaktiot ja maksasairauksien tai hepatotoksisten aineiden mahdollinen vaikutus

Maksasairaudet ja hepatotoksiset aineet

Tämän lääkevalmisteen käytöstä maksasairauksia sairastaville tai mahdollisesti hepatotoksisia lääkevalmisteita saaville potilaille on vain vähän kokemusta (ks. kohta 5.1). ROCTAVIAN-valmisteen turvallisuutta ja tehoa näissä olosuhteissa ei ole varmistettu. Valoktokogeeniroksaparvoveekin teho perustuu hFVIII-SQ:n heptosellulaariseen ekspressioon. Ei tiedetä, missä määrin pienempi määrä muunneltavissa olevia maksasoluja (esim. kirroosista johtuva) tai muunneltujen maksasolujen menetyksen ajan myötä (esim. aktiivisen hepatiitin tai hepatotoksisten aineiden altistumisen vuoksi) saattaa vaikuttaa valoktokogeeniroksaparvoveekin terapeuttiseen vaikutukseen.

Valoktokogeeniroksaparvoveekin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on akuutti tai hallitsematon krooninen maksainfektio tai tiedossa oleva merkittävä maksafibroosi tai -kirroosi (ks. kohta 4.3). Tätä lääkevalmistetta ei suositella potilaille, joilla on muita maksasairauksia tai joiden maksakokeissa on poikkeavuuksia (ALAT, ASAT, γ GT tai kokonaisbilirubiini yli 1,25 kertaa normaaliarvojen yläraja (ULN) vähintään 2 mittauskerralla tai INR-arvo $\geq 1,4$), tai potilaille, joilla on ollut pahanlaatuinen maksakasvain (ks. Maksan toiminnan ja tekijän VIII seuranta). Potilaat on seulottava pahanlaatuisten maksakasvainten varalta ennen valoktokogeeniroksaparvoveekin määräämistä.

Ennen tämän lääkevalmisteen käyttämistä potilaille, joilla on maksasairaus tai jotka saavat mahdollisesti hepatotoksisia lääkkeitä, lääkärin on otettava huomioon heikentyneen hoitovaikutuksen ja vakavampien maksareaktioiden mahdollisuus sekä mahdollinen tarve vaihtaa samanaikaisesti käytettyjä lääkevalmisteita siten, että lääkkeiden tarpeellinen poistumisvaihe (wash-out-periodi) huomioidaan (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Alkoholin käytön vaikutus terapeuttisen vaikutuksen laajuuteen ja kestoon ei ole tiedossa. Kliinisissä tutkimuksissa jotkin ALAT-arvon nousut ovat liittyneet alkoholin käyttöön. On suositeltavaa, että potilaat pidättäytyvät alkoholin käytöstä vähintään yhden vuoden ajan tämän lääkevalmisteen annosta ja sen jälkeen rajoittavat alkoholin käyttöönsä.

Maksareaktiot

Valoktokogeeniroksaparvoveekin annon jälkeen suurimmalla osalla potilaista (80 %) ilmeni maksareaktioita, minkä osoitti ALAT-arvon nousu (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa reaktioilla oli ajallinen yhteys tekijän VIII transgeeniproteiinin heikentyneeseen ekspressioon. Näiden reaktioiden mekanisme ei ole vielä määritetty.

ALAT-arvoa ja tekijän VIII aktiviteettitasoa on seurattava valoktokogeeniroksaparvoveekin antamisen jälkeen (ks. Maksan toiminnan ja tekijän VIII seuranta), ja jos ALAT-arvo nousee, kortikosteroidihoito on aloitettava tarpeen mukaan maksareaktioiden hallitsemiseksi ja mahdollisen transgeenin ekspression vähenemisen estämiseksi tai lieventämiseksi.

Kun valoktokogeeniroksaparvoveekin käyttöaihetta ja antoaikajankohtaa määritetään potilaskohtaisesti, lääkärin on varmistettava, että maksa-arvojen ja tekijän VIII aktiviteetin tiivis seuranta voidaan toteuttaa lääkkeen annon jälkeen, ja että kortikosteroidihoitoon liittyvät riskit ovat hyväksyttävissä kyseisen potilaan kohdalla. Kokemus muista immunosuppressoreita hyödyntävistä hoidoista on rajallista (ks. kohta 4.8).

Tekijän VIII määritykset

ROCTAVIAN-valmisteen tuottama tekijän VIII aktiviteetti ihmisen plasmassa on suurempi, jos se mitataan yksivaiheisilla hyytymismäärityksillä (OS) kuin jos mittaus tehdään kromogeenistä substraattia hyödyntävällä määrityksellä (CS). Kliinisissä tutkimuksissa oli suuri korrelaatio OS- ja CS-määritysten tekijän VIII aktiviteettitasoissa määritystulosten koko vaihteluvälillä. Rutiininomaisessa tekijän VIII aktiviteettitasojen kliinisessä seurannassa voidaan käyttää kumpaa tahansa määritystä. Määritysten välinen muunnoskerroin voidaan approksimoida kliinisten tutkimusten tulosten perusteella seuraavasti: $OS = 1,5 \times CS$. Esimerkiksi CS-määrityksellä mitattu tekijän VIII aktiviteettitaso 50 IU/dl vastaa OS-määrityksellä mitattua arvoa 75 IU/dl. Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin seuraavia keskuslaboratoriossa tehtäviä määrityksiä: ellagiinihappo OS-määrityksessä (piidioksidilla ja kaoliinilla saatiin samankaltaisia tuloksia) ja naudan tekijä IX CS-määrityksessä (ihmisen tekijällä IX saatiin samankaltaisia tuloksia).

Siirryttäessä hemostasia-aineiden (esim. emisitsumabi) käytöstä valoktokogeeniroksaparvoveekin käyttöön lääkärin on tutustuttava asiaankuuluviin valmistetietoihin, jotta vältetään tekijän VIII aktiivisuusmääritysten häiriöt (interferenssi) siirtymävaiheessa.

Maksan toiminnan ja tekijän VIII seuranta

ROCTAVIAN-valmisteiden antamisen jälkeisen ensimmäisen vuoden aikana maksan ja tekijän VIII seurannalla pyritään havaitsemaan ALAT-arvon nousut, joihin voi liittyä tekijän VIII aktiivisuuden vähenemistä ja jotka voivat aiheuttaa kortikosteroidihoidon aloittamisen tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Kun valmisteiden annosta on kulunut yli vuosi, maksan ja tekijän VIII seurannan tarkoituksena on arvioida rutiininomaisesti maksan terveyttä ja vastaavasti verenvuotojen riskiä.

Maksan terveyden lähtötilanearviointi (mukaan lukien maksan toimintakokeet 3 kuukauden sisällä ja tuoreen fibroosin arviointi 6 kuukauden sisällä joko kuvantamistutkimuksilla, kuten ultraäänielastografialla, tai laboratorioarvioinneilla) on tehtävä ennen ROCTAVIAN-valmisteiden antamista. Ennen valmisteiden antoa on syytä harkita vähintään kahden ALAT-mittauksen tekemistä tai aiempien ALAT-mittausten keskiarvon laskemista (esimerkiksi edellisten 4 kuukauden ajalta) potilaan ALAT-lähtöarvon määrittämiseksi. On suositeltavaa, että maksan toiminta arvioidaan monitieteellisesti ja että arviointiin osallistuu myös hepatologi, jotta seuranta voidaan mukauttaa potilaan yksilölliseen tilanteeseen mahdollisimman hyvin.

Lähtötilanteen maksakokeiden tekemiseen ja maksa-arvojen seurantaan on suositeltavaa käyttää samaa laboratorioita (mikäli mahdollista) etenkin kortikosteroidihoitoa koskevien päätösten tekemisvaiheessa, jotta laboratorioiden välisen vaihtelun vaikutus tuloksiin saadaan pidettyä mahdollisimman pienenä.

Valmisteiden antamisen jälkeen potilaan ALAT-arvoa ja tekijän VIII aktiivisuustasoa tulisi seurata taulukossa 2 annettujen ohjeiden mukaisesti. ALAT-tulosten tulkinnan helpottamiseksi ALAT-arvon seurannan lisäksi on seurattava aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)- ja kreatiiniinifosfokinaasi (CK) -arvoja, jotta voidaan sulkea pois vaihtoehtoiset ALAT-arvon nousujen syyt (kuten mahdollisesti hepatotoksisten lääkevalmisteiden tai aineiden käyttö, alkoholin käyttö tai rasittava liikunta). Kortikosteroidihoito voi olla aiheellista potilaan ALAT-arvojen nousun perustella (ks. Kortikosteroidihoito). Kortikosteroidiannoksen pienentämisen vaiheessa suositellaan seurannan jatkamista viikoittain ja kliinisen tarpeen mukaan.

On varmistettava, että potilas on saatavilla maksa-arvojen ja tekijän VIII aktiivisuuden tiivistä seuranta varten valmisteiden antamisen jälkeen.

Taulukko 2: Maksan toiminnan ja tekijän VIII aktiiviteetin seuranta

	Mittaukset	Ajankohta	Seurantatiheys ^a
Ennen antoa	Maksan toimintakokeet	3 kuukauden sisällä ennen infuusiota	Mittaus lähtötilanteessa
	Tuoreen fibroosin arviointi	6 kuukauden sisällä ennen infuusiota	
Antamisen jälkeen	ALAT-arvo ja tekijän VIII aktiiviteetti ^b	Ensimmäiset 26 viikkoa	Viikoittain
		Viikot 26–52 (vuosi 1)	2–4 viikon välein
		Vuosi 1 – vuoden 2 loppu	<ul style="list-style-type: none"> • 3 kuukauden välein, jos potilaan tekijän VIII aktiiviteettitaso on > 5 IU/dl • Harkitse tiiviimpää seurantaa, jos potilaan tekijän VIII aktiiviteettitaso on ≤ 5 IU/dl, ja ota huomioon tekijän VIII aktiiviteettitason vakaus ja verenvuotoihin viittaava näyttö.
		Vuoden 2 jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> • 6 kuukauden välein, jos potilaan tekijän VIII aktiiviteetti on > 5 IU/dl • Harkitse tiiviimpää seurantaa, jos potilaan tekijän VIII aktiiviteettitaso on ≤ 5 IU/dl, ja ota huomioon tekijän VIII aktiiviteettitason vakaus ja verenvuotoihin viittaava näyttö.

^a Kortikosteroidiannoksen pienentämisyksityksessä suositellaan seurannan jatkamista viikoittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Seurantatiheyden muuttaminen saattaa myös olla tarpeen yksilöllisen tilanteen mukaan.

^b ALAT-arvojen seurannan lisäksi on seurattava ASAT- ja CK-arvoja, jotta voidaan sulkea pois vaihtoehtoiset ALAT-arvojen nousun syyt (kuten mahdollisesti hepatotoksisten lääkkeiden tai aineiden käyttö, alkoholin käyttö tai rasittava liikunta).

Jos potilas palaa tekijän VIII konsentraattien / hemostasia-aineiden profylaktiseen käyttöön hemostaasin hallinnan vuoksi, on syytä harkita seurantaa ja hoitoa kyseisten aineiden käyttöohjeiden mukaisesti. Vuosittaisen terveystarkastuksen yhteydessä tulisi tehdä maksan toimintakokeet.

Tekijän VIII aktiiviteetin vaihtelu

Tekijän VIII aktiiviteettitasossa todettiin potilaiden välistä vaihtelua valmisteen annon jälkeen, mutta vaihteluun mahdollisesti vaikuttavia tekijöitä ei tunnustettu. Tutkimuksessa 270-301 potilaiden lähtötilanteen ominaisuudet, demografiset tiedot tai muut ennustetekijät eivät pystyneet selittämään potilaiden välistä vaihtelua. Joillakin potilailla voi olla matalat tekijän VIII aktiiviteettitasot ROCTAVIAN-hoidon jälkeen, mutta he voivat silti hyötyä hoidosta eksogeenisen tekijän VIII tarpeen ja vuosittaisten verenvuotojen vähenemisen kautta. Tutkitun ryhmän tummaihoisilla potilailla havaittiin suuntaus matalampiin tekijän VIII aktiiviteettitasoihin. Koska otoskoko oli pieni, vain pieni määrä tutkimuskeskuksia rekrytoi tummaihoisia potilaita kokonaisväestöön suhteutettuna, mukana oli mahdollisia sekoittavia tekijöitä ja post hoc -analyysyjä tehtiin useita, tämä suuntaus ei ollut riittävän voimakas, jotta olisi voitu tehdä merkittäviä johtopäätöksiä vaste prosenttien eroista rodun tai muiden siihen liittyvien tekijöiden perusteella, jotka saattaisivat vaikuttaa tekijän VIII ekspressioon valoktokogeeniroksaparvovekki-infuusion jälkeen. Tekijän VIII aktiiviteettitasojen eroista huolimatta vuosittaiset verenvuotoasteet (ABR) ja vuosittainen tekijän VIII käyttö olivat samaa luokkaa rodusta riippumatta.

Kortikosteroidihoito

Tutkimuksessa 270-301 kortikosteroidihoito aloitettiin, jos potilaalla havaittiin ALAT-arvon nousua, ja kortikosteroideilla pyrittiin hillitsemään mahdollisia tulehdusvasteita ja niihin mahdollisesti liittyvää tekijän VIII ekspression vähenemistä. Potilaalle tulee antaa suositeltua kortikosteroidihoitoa, joka perustuu tämänhetkiseen kliiniseen kokemukseen. Riskit ja tarvittavat varotoimet on suositeltavaa tarkistaa kortikosteroidin valmistetiedoista.

Jos potilaan ALAT-arvo nousee yli 1,5-kertaiseksi lähtöarvoon nähden (katso lähtöarvon määritelmä yllä olevasta kohdasta Maksan toiminnan ja tekijän VIII seuranta) tai normaaliarvojen ylärajan (ULN) yläpuolelle, on suositeltavaa arvioida ALAT-arvon nousun vaihtoehtoiset syyt (kuten mahdollisesti hepatotoksisten lääkevalmisteiden tai aineiden käyttö, alkoholin käyttö tai rasittava liikunta). ALAT-laboratoriokokeiden toistamista 24–48 tunnin sisällä ja kliinisen tarpeen mukaan lisäkokeiden tekemistä muiden vaihtoehtoisten aiheuttajien poissulkemiseksi on syytä harkita (ks. kohta 4.5). Mikäli ALAT-arvon nousuun ei löydy vaihtoehtoisia syytä, aloitetaan viipymättä kortikosteroidihoito vuorokausiannoksella 60 mg prednisonia (tai vastaavalla annoksella toista kortikosteroidia) 2 viikon ajaksi. Kortikosteroidin vuorokausiannosta voidaan pienentää asteittain taulukon 3 ohjeiden mukaisesti. Jos potilaan ALAT-arvo on lähtötilanteessa $> \text{ULN} - 1,25 \times \text{ULN}$, taulukossa 3 kuvattu kortikosteroidihoito tulee aloittaa, mikäli ALAT-arvo nousee yli 1,5-kertaiseksi lähtöarvoon nähden.

Potilailla, joiden tekijän VIII aktiivisuus ei saavuttanut vähintään tasoa 5 IU/dl 5 kuukauden sisällä, kortikosteroidien anto ei parantanut tekijän VIII ekspressiota. Kortikosteroidikuurin aloittamisesta tai pidentämisestä yli 5 kuukauteen on tässä potilasryhmässä vain rajallisesti hyötyä, paitsi jos sillä pyritään hoitamaan ALAT-arvon merkittävää nousua tai maksan terveyteen liittyviä huolia.

Uuden kortikosteroidikuurin aloittamisen hyödyistä tilanteessa, jossa ROCTAVIAN-valmisteen antamisesta on kulunut yli vuosi, on vain vähän tietoa.

Taulukko 3: Suositeltu kortikosteroidihoito ALAT-arvon nousun yhteydessä

	Hoito-ohjelma (prednisonia tai vastaava annos jotakin toista kortikosteroidia)
Aloitusero ^a	60 mg vuorokaudessa 2 viikon ajan
Annoksen pienentäminen ^b	40 mg vuorokaudessa 3 viikon ajan 30 mg vuorokaudessa 1 viikon ajan 20 mg vuorokaudessa 1 viikon ajan 10 mg vuorokaudessa 1 viikon ajan

^a Jos ALAT-arvon nousu jatkuu tai arvo ei ole parantunut 2 viikon kuluttua, kortikosteroidiannos suurennetaan enintään tasolle 1,2 mg/kg, kun ALAT-arvon nousun vaihtoehtoiset syyt on suljettu pois.

^b Kortikosteroidiannoksen pienentäminen voidaan aloittaa, kun hoito on jatkunut 2 viikkoa, jos ALAT-arvo pysyy vakaana, ja/tai aikaisemmin, jos ALAT-arvo kääntyy laskuun. Annoksen pienentäminen voidaan tehdä yksilöllisesti maksan toiminnan perusteella ja huomioiden potilaan terveydentila, kortikosteroidien sietokyky sekä vieroitusoireiden mahdollisuus.

Jos kortikosteroidit ovat vasta-aiheisia, voidaan harkita muuta immunosuppressiivista hoitoa. Vaihtoehto kortikosteroideille ja seuranta voidaan parhaiten mukauttaa potilaan yksilölliseen tilanteeseen monitieteellisessä hoitoneuvottelussa, johon osallistuu myös hepatologi. Lääkärin tulee harkita myös kortikosteroidihoidon lopettamista, jos kortikosteroidit osoittautuvat tehottomiksi tai potilas ei siedä niitä. Muiden immunosuppressanttien käytöstä on vain vähän kokemusta (ks. kohta 4.8). Jos ALAT-arvo ei ole parantunut ja on edelleen yli $3 \times \text{ULN}$ 4 viikkoa kestäneestä, enimmäisannoksella toteutetusta kortikosteroidihoidosta huolimatta, voidaan harkita muiden immunosuppressanttien käyttöä sekä lisätutkimuksia ALAT-arvon nousun vaihtoehtoisten syiden selvittämiseksi.

Parhaillaan on käynnissä tutkimuksia optimaalisen kortikosteroidihoidon määrittämiseksi.

Potilaan kelpoisuus kortikosteroidihoitoon, jota saatetaan tarvita pidemmän aikaa, tulee arvioida. On varmistettava, että kuvattuun hoito-ohjelmaan liittyvät riskit ovat todennäköisesti hyväksyttäviä yksittäisen potilaan kohdalla.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Valoktokogeeniroksaparvoveekki-infuusioon liittyviä reaktioita on erilaisia (kuten ihon, limakalvojen, hengitysteiden, maha-suolikanavan ja sydämen ja verenkiertojärjestelmän oireet sekä kuume), ja ne voivat edellyttää infuusionopeuden pienentämistä, infuusion keskeyttämistä, farmakologista interventiota ja pitkäkestoista seurantaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Potilaita on seurattava infuusion aikana ja sen jälkeen mahdollisten akuuttien infuusioreaktioiden varalta (ks. kohta 4.8). Kun potilas kotiutetaan, häntä on ohjeistettava hakeutumaan lääkärin hoitoon, mikäli hänellä ilmenee uusi tai toistuva reaktio.

Tromboottisten tapahtumien riski

Tekijän VIII aktiviteetin lisääntyminen voi myötävaikuttaa potilaan yksilölliseen, monitekijäiseen laskimo- ja valtimotrombitapahtumien riskiin. Kokemusta ei ole potilaista, joilla on ollut aiempia laskimo- tai valtimotromboosi-/tromboemboliatapahtumia tai joilla tiedetään aiemmin esiintyneen trombofiliaa.

Joillakin potilailla on esiintynyt tekijän VIII aktiviteetin lisääntymistä normaaliarvojen ylärajaa korkeammalle tasolle (ks. kohta 4.8).

Potilailta on arvioitava ennen valoktokogeeniroksaparvoveekin antamista sekä sen jälkeen tromboosin riskitekijät sekä yleiset kardiovaskulaariset riskitekijät. Saavutettujen tekijän VIII aktiviteettitasojen perusteella potilaita on neuvottava heidän yksilöllisen tilansa mukaan. Potilaiden on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos he havaitsevat oireita tai merkkejä tromboottisesta tapahtumasta.

Transgeenin DNA:n siemennesteeseen siirtymisestä johtuva ehkäisyyn tarve

Miespotilaille on kerrottava, että heidän ja heidän naispuolisten kumppaniensa, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisyä (ks. kohta 4.6).

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Kokemusta verenluovutuksesta tai elinten, kudosten ja solujen luovutuksesta transplantoitua varten AAV-vektoriperustaisen geeniterapian jälkeen ei ole. Siksi tällä lääkevalmisteella hoidetut potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja transplantoitavaksi. Tämä mainitaan potilaskortissa, joka potilaalle annetaan hoidon jälkeen.

Potilaat, joiden immunitetti on heikentynyt

Rekisteröintiä edeltäviin kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut immunitetiltään heikentyneitä potilaita, mukaan lukien potilaat, joita saivat immunosuppressiohoitoa 30 vuorokauden sisällä ennen valoktokogeeniroksaparvevekki-infuusiota. Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa näille potilaille ei ole varmistettu. Lääkkeen määrääjä päättää sen käytöstä immunitetiltään heikentyneille potilaille oman harkintansa mukaan, ja hänen on otettava huomioon potilaan yleinen terveydentila ja kortikosteroidien käytön mahdollisuus valoktokogeeniroksaparvevekkihoidon jälkeen.

HIV-positiiviset potilaat

Vain muutamalle HIV-positiiviselle potilaalle on annettu valoktokogeeniroksaparvevekkihoidoa kliinisissä tutkimuksissa. Näistä potilaista yhdellä ilmeni maksaentsyymiarvojen nousua, joka viittasi yhteisvaikutukseen potilaan HIV-hoito-ohjelmassa olevan efavirensin kanssa. Hepatotoksisuuden riskin ja/tai tekijän VIII ekspresioon kohdistuvan vaikutuksen vuoksi HIV-potilaan senhetkinen antiretrovirushoito-ohjelma on arvioitava huolellisesti ennen valoktokogeeniroksaparvekkihoidon aloittamista ja sen jälkeen. HIV-infektiota hoitavaa lääkärinä on konsultoitava siitä, olisiko saatavilla jokin toinen potilaalle sopiva ja vähemmän hepatotoksinen antiretrovirushoito-ohjelma, ja potilas tulee siirtää uuteen antiretrovirushoito-ohjelmaan, mikäli se on aiheellista ja mahdollista (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on aktiivisia infektioita

Kokemusta ROCTAVIAN-valmisteen antamisesta potilaille, joilla on akuutteja infektioita (kuten akuutti hengitystieinfektio tai akuutti hepatiitti) tai kroonisia infektioita, jotka eivät ole hallinnassa (kuten krooninen aktiivinen hepatiitti B), ei ole. On mahdollista, että sellaiset infektiot vaikuttavat valoktokogeeniroksaparvevekillä saavutettavaan vasteeseen ja heikentävät sen tehoa ja/tai aiheuttavat haittavaikutuksia. Siksi tämä lääkevalmiste on vasta-aiheinen potilaille, joilla on sellaisia infektioita (ks. kohta 4.3). Jos potilaalla on akuuttien tai hallitsemattomien kroonisten aktiivisten infektioiden merkkejä tai oireita, hoitoa on lykättävä, kunnes infektio on parantunut tai on hallinnassa.

Potilaat, joilla on tekijän VIII inhibiittoreita: inhibiittoreiden seuranta

Potilaat, joilla on tai on ollut inhibiittoreita (neutraalivia vasta-aineita) tekijälle VIII, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Ei ole tiedossa, vaikuttavatko sellaiset inhibiittorit valoktokogeeniroksaparvevekin turvallisuuteen tai tehoon tai missä määrin ne vaikuttavat.

Kaikki potilaat olivat negatiivisia tekijän VIII inhibiittoreiden osalta kaikkina infuusion jälkeen arvioituina ajankohtina.

ROCTAVIAN-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi potilaille, joilla on ollut tekijän VIII inhibiittoreita.

Valoktokogeeniroksaparvevekin antamisen jälkeen potilaita on seurattava tekijän VIII inhibiittoreiden kehittymisen varalta asianmukaisilla kliinisillä seurannoilla ja laboratoriotesteillä.

Tekijän VIII konsentraattien tai hemostasia-aineiden käyttö valoktokogeeniroksaparvoveekkihoidon jälkeen

Valoktokogeeniroksaparvoveekin antamisen jälkeen:

- tulee tarvittaessa käyttää tekijän VIII konsentraatteja / hemostasia-aineita invasiivisten toimenpiteiden, leikkausten, traumausten tai verenvuotojen yhteydessä voimassa olevien hemofilian hoitosuositusten mukaisesti sekä potilaan senhetkisen tekijän VIII aktiviteettitason perusteella.
- jos potilaan tekijän VIII aktiviteettitaso on johdonmukaisesti alle 5 IU/dl ja potilaalla on esiintynyt toistuvia spontaaneja verenvuotoepisoodeja, lääkärin on harkittava tekijän VIII konsentraattien / hemostasia-aineiden käyttöä tällaisten episodien minimoimiseksi voimassa olevien hemofilian hoitosuositusten mukaisesti. Kohdenivelet tulee hoitaa asiaankuuluvien hoitosuositusten mukaisesti.

Toistuva hoito ja vaikutus muihin AAV-välitteisiin terapioihin

Ei vielä tiedetä, voiko valoktokogeeniroksaparvoveekkihoitoa toistaa tai missä olosuhteissa, ja missä määrin ristireagoivat vasta-aineet saattavat yhteisvaikuttaa muiden geeniterapioiden käyttämien AAV-vektoreiden kapsideihin, mikä voi mahdollisesti vaikuttaa muiden geeniterapioiden tehoon.

Vektori-integraatiosta johtuva maligniteettien riski

Integraatiopaikka-analyysi (integration site analysis) tehtiin kliinisissä tutkimuksissa viideltä ROCTAVIAN-valmisteella hoidetulta potilaalta saaduilla maksanäytteillä. Näytteet otettiin noin 0,5–4,1 vuoden kuluttua valmisteiden antamisesta. Vektori-integraatiota ihmisen genomien DNA:han todettiin kaikissa näytteissä.

ROCTAVIAN voi liittää itsensä myös muiden ihmiselimestön solujen DNA:han (tätä todettiin kliinisessä tutkimuksessa yhdeltä ROCTAVIAN-valmisteella hoidetulta potilaalta saadussa korvasylikirauhasen DNA-näytteessä). Yksittäisten integraatiotapahtumien kliinistä merkittävyyttä ei toistaiseksi tunneta, mutta on tiedossa, että yksittäiset integraatiotapahtumat saattavat mahdollisesti vaikuttaa maligniteettien riskiin (ks. kohta 5.3).

ROCTAVIAN-hoitoon liittyviä pahanlaatuisia kasvaimia ei ole toistaiseksi raportoitu. Pahanlaatuisten kasvainten ilmaantuessa on otettava yhteyttä myyntiluvan haltijaan ja pyydyttävä ohjeita näytteiden ottamiseen potilaalta integraatiopaikka-analyysejä varten.

Pitkäaikaisseuranta

Potilaiden odotetaan rekisteröityvän rekisteriin, jossa hemofiliapotilaita seurataan 15 vuoden ajan tämän geeniterapian pitkäaikaistehon ja -turvallisuuden osoittamiseksi.

Natriummäärä

Tämä lääkevalmiste sisältää 29 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 1,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Potilaan käyttämät lääkevalmisteet on käytävä läpi ennen valoktokogeeniroksaparvoveekin antamista, jotta voidaan tarkistaa, pitäisikö niitä muuttaa tässä kohdassa kuvattujen, odotettavissa olevien yhteisvaikutusten ehkäisemiseksi.

Potilaiden samanaikaisia lääkevalmisteita on seurattava valoktokogeeniroksaparvoveekin antamisen jälkeen erityisesti ensimmäisen vuoden aikana, ja samanaikaisen lääkityksen muutostarve on arvioitava potilaan maksan tilan ja riskin perusteella. Kun potilas aloittaa uuden lääkityksen, on suositeltavaa seurata tarkasti sekä ALAT-arvoa että tekijän VIII aktiviteettia (esim. viikoittain

tai 2 viikon välein ensimmäisen kuukauden aikana), jotta mahdolliset vaikutukset molempiin voidaan arvioida.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty *in vivo*.

Isotretinoiini

Yhdellä potilaalla havaittiin heikentynyt tekijän VIII aktiviteetti ilman ALAT-arvon nousua, kun aloitettiin hoito systeemisellä isotretinoiinilla valoktokogeeniroksaparvoveekki-infuusion jälkeen; tekijän VIII aktiviteetti oli 75 IU/dl viikolla 60 ja väheni ohimenevästi tasolle < 3 IU/dl viikolla 64 isotretinoiinihoidon aloittamisen jälkeen. Kun isotretinoiinihoito lopetettiin viikolla 72, tekijän VIII aktiviteetti palasi tasolle 46 IU/dl viikolla 122. Isotretinoiini voi muuntaa joidenkin geenien ekspressiota. Isotretinoiinia ei suositella potilaille, jotka hyötyvät ROCTAVIAN-hoidosta, sillä se saattaa vaikuttaa tekijän VIII ekspressioon. Muiden kuin isotretinoiinia sisältävien hoitojen käyttöä tulee harkita.

Hepatotoksiset lääkevalmisteet tai aineet

Kokemus tämän lääkevalmisteen käytöstä hepatotoksista lääkitystä saaville tai hepatotoksisia aineita käyttäville potilaille on niukkaa. Valoktokogeeniroksaparvoveekin turvallisuutta ja tehoa näissä olosuhteissa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4).

Yhdellä HIV-positiivisella potilaalla, joka sai efavirentsiä, lamivudiinia ja tenofoviiria sisältävää antiretrovirushoitoa, ilmeni oireeton Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -luokan 3 ALAT-, ASAT- ja γ GT-arvojen nousu ($> 5,0 \times \text{ULN}$) ja luokan 1 seerumin bilirubiinitason nousu ($> \text{ULN}$ ja enintään $1,5 \times \text{ULN}$) viikolla 4, mikä viittasi yhteisvaikutukseen efavirentsin kanssa (ks. kohta 4.4). Kortikosteroidihoito ei vaikuttanut reaktioon, mutta siihen vaikutti efavirentsin keskeyttäminen, ja reaktio hävisi, kun antiretrovirushoito vaihdettiin hoitoon, joka ei sisältänyt efavirentsiä. Potilas palasi myöhemmin tekijän VIII konsentraattien / hemostasia-aineiden profylaktiseen käyttöön.

Ennen valoktokogeeniroksaparvoveekin antamista potilaille, jotka saavat mahdollisesti hepatotoksisia lääkevalmisteita tai muita hepatotoksisia aineita (kuten alkoholia, mahdollisesti hepatotoksisia rohdosvalmisteita ja ravintolisiä), ja päätettäessä sellaisten aineiden hyväksyttävyyttä valoktokogeeniroksaparvoveekkihoidon jälkeen, lääkärin on otettava huomioon, että ne voivat heikentää valoktokogeeniroksaparvoveekkihoidon tehoa ja suurentaa vakavampien maksareaktioiden vaaraa, erityisesti ensimmäisen vuoden aikana valoktokogeeniroksaparvoveekin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutukset sellaisten aineiden kanssa, jotka voivat pienentää tai suurentaa kortikosteroidien pitoisuutta plasmassa

Aineet, jotka voivat pienentää tai suurentaa kortikosteroidien pitoisuutta plasmassa (esim. aineet, jotka indusoivat tai inhiboivat sytokromia P450 3A4), voivat heikentää kortikosteroidihoidon tehoa tai lisätä sen haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Rokotukset

Ennen valoktokogeeniroksaparvoveekki-infusiota on varmistettava, että potilaan rokotukset ovat ajan tasalla. Potilaan rokotusaikataulua on ehkä muutettava samanaikaisen immunomodulatorisen hoidon takia (ks. kohta 4.4). Potilaille ei saa antaa eläviä rokotteita immunomodulatorisen hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Hedelmällisyyttä / alkion- ja sikiönkehitystä koskevia eläintutkimuksia ei ole tehty sen varmistamiseksi, onko valmisteen käyttäminen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä raskauden aikana haitallista vastasyntyneelle (on olemassa teoreettinen riski, että virusvektori integroituu sikiön soluihin vertikaalisen siirtymisen kautta). Saatavilla ei myöskään ole tietoja, joiden perusteella voitaisiin suositella, miten pitkään naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisyä. Siksi ROCTAVIAN-valmistetta ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Ehkäisy miehille annon jälkeen

Kliinisissä tutkimuksissa ROCTAVIAN-infuusion jälkeen transgeenin DNA:ta oli väliaikaisesti havaittavissa siemennesteessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

6 kuukauden ajan ROCTAVIAN-infuusion jälkeen

- hoitoa saaneiden lisääntymiskykyisten potilaiden ja heidän naispuolisten kumppaniensa, jotka voivat tulla raskaaksi, on estettävä raskaus tai lykättävä sitä käyttämällä ehkäisyyn kahta estemenetelmää (double barrier contraception), ja
- miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä.

Raskaus

Kokemusta tämän lääkevalmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole. Eläinten lisääntymiskokeita ei ole tehty ROCTAVIAN-valmisteella. Ei tiedetä, aiheuttaako tämä lääkevalmiste sikiölle haittaa, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle, tai vaikuttaako se lisääntymiskykyyn. ROCTAVIAN-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö valoktokogeeniroksaparvoveekki ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. ROCTAVIAN-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tai kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty valoktokogeeniroksaparvoveekin hedelmällisyysvaikutusten arvioimiseksi (katso Ehkäisy miehille annon jälkeen).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valoktokogeeniroksaparvoveekki-infuusiolla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska pian valoktokogeeniroksaparvoveekin antamisen jälkeen on ilmennyt mahdollisia haittavaikutuksia, kuten väliaikaista presynkopeeta, huimausta, väsymystä ja päänsärkyä, potilaita on neuvottava olemaan varovaisia ajamisessa ja koneiden käyttämisessä, kunnes he ovat varmoja, että tämä lääkevalmiste ei vaikuta heihin haitallisesti (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmät ROCTAVIAN-valmisteen haittavaikutukset olivat ALAT-arvon (80 %), ASAT-arvon (67 %) ja LD-arvon (54 %) nousu, pahoinvointi (37 %) ja päänsärky (35 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa kuvatut haittavaikutukset perustuvat yhteensä 141 potilaaseen, jotka osallistuivat tutkimuksiin 270-201 ja 270-301 ja jotka saivat annoksen 6×10^{13} vg/kg (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4: Taulukkomuotoinen luettelo valoktokogeeniroksaparvoveekin haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Infektiot	Flunssan kaltaiset oireet	Yleinen
Veri ja imukudos	Tekijän VIII aktiiviteettitason nousu normaaliarvojen ylärajan yläpuolelle ^a	Hyvin yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet ^b	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Huimaus ^b	Yleinen
	Presynkopee ^b	Melko harvinainen
Sydän	Verenpaineen nousu ^b	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dyspnea ^b	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli	Hyvin yleinen
	Dyspepsia	Yleinen
Maksa ja sappi ^c	ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, γ GT-arvon nousu, bilirubiinin nousu ja LD-arvon nousu	Hyvin yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma ^d , kutina ^b	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	CK-arvon nousu	Hyvin yleinen
	Lihaskipu	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys ^e	Hyvin yleinen
	Infuusioon liittyvä reaktio ^f	Yleinen

^a Yhdessä tai useammassa tapauksessa tekijän VIII aktiiviteettitaso > 170 IU/dl (käytetyn CS-määrityksen ULN) tai > 150 IU/dl (käytetyn OS-määrityksen ULN). Ks. Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista.

^b Katsotaan haittavaikutukseksi vain ensimmäisten 48 tunnin aikana infuusion jälkeen.

^c Normaaliarvojen ylärajan (ULN) yläpuolella olevat laboratorioarvojen poikkeavuudet.

^d Ihottumaan sisältyvät makulopapulaarinen ihottuma ja nokkosihottuma.

^e Väsymykseen sisältyvät letargia ja huonovointisuus.

^f Infuusioon liittyviin reaktioihin sisältyvät ihon, limakalvojen ja hengitysteiden oireet (kuten nokkosihottuma, kutina, makulopapulaarinen ihottuma, aivastelu, yskä, dyspnea, rinorea, silmien vetistys ja kurkun kutina), maha-suolikanavan oireet (kuten pahoinvointi ja ripuli), kardiovaskulaariset oireet (kuten verenpaineen nousu, hypotensio, takykardia ja presynkopee) ja tuki- ja liikuntaelimestön oireet (kuten myalgia ja alaselkäkipu) sekä kuume, jäykkyys ja vilunväreet.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Infuusioon liittyvät reaktiot

Yksitoista potilasta (8 %; 11/141) sai infuusioon liittyviä oireisia reaktioita infuusion aikana tai 6 tunnin sisällä infuusion päättymisestä, ja näitä olivat yksi tai useampi seuraavista: ihon, limakalvojen ja hengitysteiden oireet (kuten urtikaria, kutina, makulopapulaarinen ihottuma, aivastelu, yskiminen, dyspnea, rinorea, silmien vetistys ja kurkun kutina), maha-suolikanavan oireet (kuten pahoinvointi ja ripuli), kardiovaskulaariset oireet (kuten verenpaineen nousu, hypotensio, takykardia ja presynkopee) ja tuki- ja liikuntaelimestön oireet (kuten myalgia ja alaselkäkipu) sekä kuume, jäykkyys ja vilunväreet. Mediaaniaika oireiden alkamiseen oli 1 tunti (vaihteluväli: 0,25–5,87) infuusion aloittamisesta, ja mediaanikesto oli 1 tunti. Neljällä potilaalla ilmeni reaktioita infuusion aikana. Näistä potilaista kolmella ilmeni CTCAE-luokan 3 yliherkkyysoireet, ja infuusio oli väliaikaisesti keskeytettävä, minkä jälkeen se aloitettiin uudelleen hitaammalla nopeudella. Kaikki potilaat, joilla ilmeni infuusioon liittyviä reaktioita, saivat infuusion loppuun asti. Seitsemän potilasta 11:sta sai yhtä tai useampaa seuraavista lääkkeistä: systeemiset antihistamiinit, kortikosteroidit ja/tai antiemeetit. Lisäksi yksi potilas sai laskimonesteitä ja adrenaliinia. Kaikki infuusioon liittyvät reaktiot korjaantuivat ilman jälkioireita.

Maksakokeiden poikkeavuudet

Maksakokeiden poikkeavuudet ROCTAVIAN-valmisteen antamisen jälkeen on kuvattu taulukossa 5. ALAT-arvon nousut on luonnehdittu tarkemmin, sillä niihin voi liittyä tekijän VIII aktiviteetin vähenemistä ja ne voivat aiheuttaa kortikosteroidihoidon aloittamisen tarpeen (ks. kohta 4.4).

Taulukko 5: Maksakokeiden poikkeavuudet potilailla, jotka saivat 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN-valmistetta tutkimuksissa 270-201 ja 270-301

	Potilaiden määrä (%) N = 141
ALAT-arvon nousu > ULN	113 (80 %)
CTCAE-luokka 2 ^a	28 (20 %)
CTCAE-luokka 3 ^b	12 (9 %)
ASAT-arvon nousu > ULN^c	95 (67 %)
CTCAE-luokka 2 ^a	15 (11 %)
CTCAE-luokka 3 ^b	9 (6 %)
γGT-arvon nousu > ULN^c	19 (13 %)
CTCAE-luokka 2 ^a	1 (1 %)
CTCAE-luokka 3 ^b	1 (1 %)
Bilirubiinin nousu > ULN^{c,d}	17 (12 %)
CTCAE-luokka 2 ^e	5 (4 %)
LD-arvon nousu > ULN	76 (54 %)

^a CTCAE-luokka 2: > 3,0 ja enintään $5,0 \times$ ULN

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

^c Lähtötilanteen jälkeiset arvot perustuvat suurimpaan CTCAE-luokkaan

^d Yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt CTCAE-luokan 3 nousuja

^e CTCAE-luokka 2: > 1,5 ja enintään $3,0 \times$ ULN

ALAT-arvon nousut

Suurin osa ALAT-arvon nousuista normaaliarvojen ylärajan (ULN) yläpuolelle (50 %) ilmeni ensimmäisten 26 viikon aikana; 34 % ALAT-arvon nousuista ilmeni viikkojen 27 ja 52 välisenä aikana ja 16 % ALAT-arvon nousuista ilmeni yli 52 viikkoa lääkkeen antamisen jälkeen. Normaaliarvojen ylärajan yläpuolelle nousseiden ASAT-arvojen mediaanikesto oli 2 viikkoa. 91 potilaalla 141:sta (65 %) ilmeni vähintään kaksi ALAT-arvon nousuepisodia normaaliarvojen ylärajan yläpuolelle.

Kahdellatoista (9 %) potilaalla ilmeni luokan 3 ALAT-arvon nousuja (yhteensä 15 episodia). Luokan 3 ALAT-arvon nousujen vaihteluväli oli 216–623 IU/dl. Suurin osa luokan 3 ALAT-arvon nousuista (73 %) ilmeni ensimmäisten 26 viikon aikana, 3 tapaus (20 %) ilmeni viikkojen 27 ja 52 välisenä aikana ja 1 tapaus (7 %) ilmeni yli 52 viikkoa lääkkeen antamisen jälkeen. Kaikki luokan 3 ALAT-arvon nousut korjaantuivat kortikosteroidihoidolla; tämä koski myös kahta potilasta, jotka saivat metyyliprednisolonia laskimoon.

Potilailla, joiden ALAT-arvo nousi normaaliarvojen ylärajan yläpuolelle, ALAT-arvon ensimmäiseen laskuun kulunut mediaaniaika (vaihteluväli) (määriteltiin ensimmäiseksi vähintään 10 U/l laskuksi tai ALAT-arvoksi \leq ULN) uuden kortikosteroidikuurin tai kortikosteroidiannoksen suurentamisen jälkeen oli 8 (2, 71) vuorokautta.

Immunosuppressanttien käyttö ALAT-arvon nousujen ehkäisemiseksi tai lieventämiseksi

Tutkimuksessa 270-301 yhteensä 106 potilasta 134:sta (79 %) sai kortikosteroidihoitoa (prednisonia tai prednisolonia) ALAT-arvon nousun takia. Hoidon aloittamisen mediaaniaika oli 8 viikkoa ROCTAVIAN-valmisteen antamisen jälkeen. Suurin osa näistä potilaista (93 %; 99 potilasta 106:sta) aloitti kortikosteroidihoidon ensimmäisten 26 viikon aikana, 6 potilasta (4 %) aloitti kortikosteroidihoidon viikkojen 26 ja 52 välisenä aikana, ja 1 potilas aloitti kortikosteroidihoidon 52 viikon jälkeen. Kortikosteroidihoidon aloitusajankohtaan vaikuttivat ALAT-arvon ensimmäisen nousun ajankohdassa esiintynyt potilaiden välinen vaihtelu sekä erot kortikosteroidihoidon aloitukselle määritetyn ALAT-kynnysarvon kriteereissä, jotka muuttuivat tutkimuksen aikana. Kortikosteroidien käytön (mukaan lukien uusintahoito) kokonaiskeston mediaani (vaihteluväli) oli 33 (3, 86) viikkoa. Kortikosteroidihoidon pitkittymistä todettiin myös potilailla, jotka eivät saavuttaneet tekijän VIII aktiiviteettitasoa > 5 IU/dl (heikko vaste). Kortikosteroidihoidon pidentämisestä ei ollut merkittävää hyötyä tekijän VIII tasojen suhteen (ks. kohta 4.4).

Tutkimuksessa 270-301 potilaat saivat muita immunosuppressantteja (AIS, alternative immunosuppressants) kuin prednisonia tai prednisolonia, koska he eivät sietäneet kortikosteroideja tai kortikosteroidit olivat tehottomia. Seitsemäntoista (13 %) potilaan ALAT-arvot olivat normaaliarvojen ylärajan (ULN) yläpuolella ennen muun immunosuppressanttihoitoa aloittamista. Tähän lääkitykseen sisältyi vähintään yksi seuraavista: takrolimuusi, mykofenolaatti ja budesonidi. Kaksi potilasta sai metyyliprednisolonia laskimoon luokan 3 ALAT-arvon nousun takia.

Tekijän VIII aktiiviteettitasot normaaliarvojen ylärajan yläpuolella

Tutkimuksissa 270-301 ja 270-201 todettiin yksi tai useampia tapauksia, joissa tekijän VIII aktiiviteettitasot olivat normaaliarvojen ylärajan yläpuolella (ks. taulukko 6 ja kohta 4.4). Kahden potilaan tekijän VIII aktiiviteettitaso nousi ohimenevästi määrittämisen kvantitointirajan yläpuolelle (> 463 IU/dl CS-määrittämisen kohdalla ja > 500 IU/dl OS-määrittämisen kohdalla). Yksi potilas sai profylaktisesti enoksapariinia laskimotromboemboolian ehkäisyyn yksilöllisten riskitekijöidensä vuoksi. Tutkimuksessa 270-301 neljällä potilaalla 38:sta (11 %) ja tutkimuksessa 270-201 ei yhdelläkään potilaalla tekijän VIII aktiiviteettitasot olivat edelleen normaaliarvojen ylärajan yläpuolella tietojen keräämisen katkaisuhetkellä.

Taulukko 6: Tekijän VIII aktiviteettitasot normaaliarvojen ylärajan yläpuolella^a

	Tutkimus 270-301 ITT-ryhmä (N = 134)		Tutkimus 270-201 6 × 10 ¹³ vg/kg -kohortti (N = 7)	
	OS	CS	OS	CS
Potilaiden prosenttiosuus n (%)	38 (28 %)	16 (12 %)	4 (57 %)	2 (29 %)
Aika ensimmäiseen tekijän VIII mittaustulokseen > ULN (viikkoa)				
Keskiarvo (SD)	15,2 (7,8)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Mediaani (vaihteluväli)	13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
Tekijän VIII mittaustuloksen > ULN kesto (viikkoa)				
Keskiarvo (SD)	27,4 (29,6)	20,2 (20,6)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Mediaani (vaihteluväli)	11,8 (0,7; 97,7)	13,5 (0,7; 62,9)	31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (2,0; 2,7)

^a ULN > 150 IU/dl OS-määrittelyssä ja ULN > 170 IU/dl CS-määrittelyssä.

Immunogeenisuus

Tutkimuksissa 270-201 ja 270-301 kaikkien hoitoa saaneiden potilaiden edellytettiin olevan negatiivisia AAV5-vasta-aineiden osalta sekä negatiivisia (< 0,6 BU) tekijän VIII inhibiittoreiden osalta Nijmegen-muokatun Bethesda-määrittelyksen mukaan, kun eliniän aikainen tekijän VIII korvaushoidon kesto on ollut vähintään 150 päivää(ks. kohdat 4.1 ja 4.4).

ROCTAVIAN-infuusion jälkeen kaikki potilaat pysyivät negatiivisina tekijän VIII inhibiittoreiden osalta kaikkina infuusion jälkeen arvioituina ajankohtina tietojen katkaisuhetkeen asti.

Kaikki potilaat serokonvertoituivat AAV5-vasta-ainepositiivisiksi 8 viikon sisällä infuusiosta. Keskimääräinen AAV5-kokonaisvasta-ainetitteri nousi huippulukemiin 36. viikkoon mennessä infuusion jälkeen ja pysyi vakaana viimeiseen testattuun aikapisteeseen asti.

ROCTAVIAN-valmistetta saaneet potilaat testattiin AAV5-kapsidin vastaisten sellulaaristen immuunivasteiden ja tekijän VIII transgeenivalmisteen immuunivasteiden varalta IFN- γ ELISpot -määrittelyksellä. AAV5-kapsidispesifisiä sellulaarisia immuunivasteita havaittiin lääkkeenannon jälkeen viikosta 2 alkaen, ja usein ne joko heikkenivät tai muuttuivat negatiivisiksi ensimmäisten 52 viikon aikana suurimmalla osalla potilaista, joista oli tietoja saatavilla. AAV5-kapsidispesifiset sellulaariset immuunivasteet liittyivät suurempiin keskimääriisiin ALAT-arvoihin vastaavissa aikapisteissä.

Tekijä VIII -spesifisiä vasteita havaittiin harvemmillä tutkittavilla, usein vain yhtenä sattumanvaraisena ajankohtana, ja ne muuttuivat negatiivisiksi useimmilla potilailla. Sellulaaristen tekijä VIII -immuunivasteiden ja ALAT-arvojen tai tekijän VIII aktiviteetin mittausten välillä ei havaittu yhteyttä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemusta tahattomasta liian suuren annosmäärän infusoinnista ei ole. Tarvittaessa yliannostusta on hoidettava oireenmukaisella tukihoidolla. Suositeltua suurempien annosten saaminen voi johtaa korkeampiin tekijän VIII aktiveettitasoihin ja siihen voi teoriassa liittyä lisääntynyt tromboottisten tapahtumien riski.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: <ei vielä määritelty>, ATC-koodi: <ei vielä määritelty>

Vaikutusmekanismi

Valoktokogeeniroksaparvovekki on adenoassosioidun viruksen serotyyppiin 5 (AAV5) perustuva geeniterapiavektori, joka saa aikaan rekombinantin ihmisen tekijän VIII B-domeenipoistetun SQ-muodon (hFVIII-SQ) ekspresion maksaspesifisen promootterin hallinnassa. Ekspressoitu hFVIII-SQ korvaa puuttuvan hyytymistekijän VIII, jota tarvitaan tehokkaassa hemostaasissa.

Valoktokogeeniroksaparvovekki-infuusion jälkeen vektorin DNA prosessoituu *in vivo* täyspitkiksi episomaaliksi transgeeneiksi, jotka säilyvät hFVIII-SQ:n pitkäkestoista tuotantoa tukevan stabiilin DNA:n muodostuessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Valoktokogeeniroksaparvoveekin farmakodynaamista vaikutusta arvioitiin verenkierron tekijän VIII aktiveettitasojen perusteella (ks. alakohta Kliininen teho ja turvallisuus jäljempänä).

Kliininen teho ja turvallisuus

Valoktokogeeniroksaparvoveekin yksittäisen laskimoinfuusion 6×10^{13} vg/kg tehoa arvioitiin vaiheen 3 avoimessa yksihaaraisessa tutkimuksessa (tutkimus 270-301) aikuisilla miehillä (vähintään 18-vuotiailla), joilla oli vaikea hemofilia A (jäännöstekijä VIII -aktiiviteetti ≤ 1 IU/dl). Potilaat olivat saaneet profylaksina tekijän VIII korvaushoitoa vähintään 12 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista, ja heidät oli altistettu tekijän VIII konsentraateille.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aktiivinen hepatiitti B tai C -infektio, aiemmalla maksabiopsialla todettu merkittävä fibroosi (luokka 3 tai 4 Batts-Ludwigin asteikolla tai vastaavalla), tiedossa oleva maksakirroosi tai aiempi pahanlaatuinen maksakasvain. Lukuun ottamatta kahden Gilbertin oireyhtymää sairastavan potilaan kohonnutta kokonaisbilirubiinitasoa, ALAT, ASAT, γ GT, bilirubiini ja alkalinen fosfataasi olivat normaaleja tai alle $1,25 \times \text{ULN}$ tutkimuksessa 270-301. Havaittavat AAV5-vasta-aineet seulontavaiheessa, aktiiviset infektiot ja/tai aiemmat laskimoiden tai valtimoiden tromboottiset/tromboemboliatapahtumat (katetriin liittyviä trombooseja lukuun ottamatta) tai tiedossa oleva trombofilia olivat poissulkukriteerejä tutkimuksessa 270-301. Potilaat, joiden immuniteetti oli vaarantunut (mukaan lukien immunosuppressiolääkitystä saavat potilaat), suljettiin pois tutkimuksista. Ks. kohta 4.4.

Tutkimuksessa 270-301 yhteensä 134 potilasta (hoitoaikeen mukainen ryhmä; ITT), joiden ikä oli 18–70 vuotta (mediaani: 30 vuotta; 1 potilas (0,7 %) oli ≥ 65 -vuotias), sai 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN-valmistetta. Seurannan kesto oli 66–197 viikkoa (keskiarvo: 122 viikkoa). Ryhmän potilaista 72 % oli valkoihoisia (96 potilasta), 14 % aasialaisia (19 potilasta), 11 % tummaihoisia (15 potilasta) ja 3 % muita tai etniseltä taustaltaan määrittelemättömiä. Potilaista 132 oli HIV-negatiivisia (muokatun hoitoaikeen mukainen ryhmä, mITT). Potilaista 112 oli osallistunut aiemmin ei-interventionaaliseen tutkimukseen (NIS), ja heistä oli saatavilla prospektiivisesti kerättyjä lähtötilanteen tietoja vähintään 6 kuukauden ajalta ennen

tutkimukseen 270-301 osallistumista. 106 potilasta 134:sta aloitti kortikosteroidihoidon ainoastaan ALAT-arvon nousun takia (hoito aloitettiin yleensä annoksella 60 mg/vrk, jota pienennettiin vähitellen sen jälkeen); ks. kohta 4.8.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli tekijän VIII aktiviteetin muutos lähtötilanteesta viikolla 104 ROCTAVIAN-infuusion jälkeen (laskennallisesti 1 IU/dl) CS-määrityksellä mitattuna. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat eksogeenisen tekijän VIII käyttöä edellyttävä ABR ja vuosittainen eksogeenisen tekijän VIII käyttö profylaktisen tekijän VIII käytön jälkeen.

Tekijän VIII aktiviteetti

Sekä CS- että OS-määrityksillä mitatut tekijän VIII aktiviteettitasot (IU/dl) ajan mittaan ROCTAVIAN-infuusion jälkeen on annettu taulukossa 7. Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin seuraavia keskitettyjä laboratoriokokeita: ellagiinihappo OS-määrityksessä (piidioksidilla ja kaoliinilla saatiin samankaltaisia tuloksia) ja naudan tekijä IX CS-määrityksessä (ihmisen tekijällä IX saatiin samankaltaisia tuloksia). Tekijän VIII aktiviteetin aikaprofiilille on yleensä tyypillistä kolmivaiheinen vaste, jossa aktiviteetti lisääntyy nopeasti ensimmäisten noin 6 kuukauden aikana, kääntyy sitten laskuun ja vähenee tämän jälkeen asteittaisemmin.

Taulukko 7: Tekijän VIII aktiviteettitasot (IU/dl) ajan mittaan potilailla, joilla oli vaikea hemofilia A^a (ITT-ryhmä; N = 134)

Aikapiste	Potilaat (n)	Tekijän VIII aktiviteettitaso (IU/dl) ^b	
		CS	OS
Kuukausi 6 Keskiarvo (SD) Mediaani (vaihteluväli)	134	52,6 (54,8) 38,1 (0; 367,3)	80,8 (79,5) 60,5 (1,8; 483,9)
Kuukausi 12 Keskiarvo (SD) Mediaani (vaihteluväli)	134	42,4 (45,3) 23,9 (0; 231,2)	63,4 (64,5) 40,2 (0; 311,1)
Kuukausi 18 Keskiarvo (SD) Mediaani (vaihteluväli)	134	26,1 (30,8) 13,2 (0; 167,9)	38,6 (44,1) 21,4 (0; 232,2)
Kuukausi 24 Keskiarvo (SD) Mediaani (vaihteluväli)	134	22,7 (32,8) 11,7 (0; 187,1)	35,6 (47,0) 21,4 (0; 271,3)
Kuukausi 36 Keskiarvo (SD) Mediaani (vaihteluväli)	19	15,2 (20,4) 8,4 (0; 62,2)	24,6 (29,6) 15,0 (0; 93,4)

^a Potilaat, joiden jäännöstekijä VIII on ≤ 1 IU/dl, kuten terveyshistoria osoittaa.

^b Perustuu tekijän VIII aktiviteettitason mediaaniin. Aktiviteettitasot mitattiin viikoilla 23–26 kuukauden 6 osalta, viikoilla 49–52 kuukauden 12 osalta, neljän viikon aikaikkunassa noin viikon 76 kohdalla kuukauden 18 osalta, neljän viikon aikaikkunassa noin viikon 104 kohdalla kuukauden 24 osalta sekä viikolla 156 kuukauden 36 osalta.

Niiden potilaiden osuudet, jotka saavuttivat sekä CS- että OS-määrityksillä mitatut tekijän VIII aktiviteettitasojen raja-arvot, on esitetty taulukossa 8 vuosien mukaan. Useimmat (95 %) potilaat, jotka saavuttavat tekijän VIII aktiviteettitason ≥ 5 IU/dl, saavuttavat sen 5 kuukauden sisällä infuusion antamisen jälkeen.

Taulukko 8: Potilaat, jotka saavuttivat tekijän VIII aktiviteetin raja-arvot tutkimuksessa 270-301 vuosittain (ITT-ryhmä; N = 134)

Tekijän VIII aktiviteetin saavutettu raja-arvo ja määrittäminen^a	Vuosi 1 N = 134 n (%)	Vuosi 2 N = 134 n (%)	Vuosi 3 N = 19 n (%)
CS			
> 150 IU/dl	7 (5 %)	2 (1 %)	0 (0 %)
40 – ≤ 150 IU/dl	42 (31 %)	18 (13 %)	3 (16 %)
15 – < 40 IU/dl	46 (34 %)	35 (26 %)	1 (5 %)
5 – < 15 IU/dl	23 (17 %)	46 (34 %)	8 (42 %)
3 – < 5 IU/dl	3 (2 %)	13 (10 %)	2 (11 %)
< 3 IU/dl ^b	13 (10 %)	20 (15 %)	5 (26 %)
OS			
> 150 IU/dl	13 (10 %)	5 (4 %)	0 (0 %)
40 – ≤ 150 IU/dl	55 (41 %)	30 (22 %)	4 (21 %)
15 – < 40 IU/dl	43 (32 %)	47 (35 %)	6 (32 %)
5 – < 15 IU/dl	13 (10 %)	32 (24 %)	4 (21 %)
1 – < 5 IU/dl	8 (6 %)	12 (9 %)	2 (11 %)
< 1 IU/dl ^b	2 (1 %)	8 (6 %)	3 (16 %)

^a Perustuu tekijän VIII aktiviteettitaso mediaaniin. Aktiviteettitasot mitattiin viikoilla 49–52 vuoden 1 osalta, neljän viikon aikaikkunassa noin viikon 104 kohdalla vuoden 2 osalta sekä 6 viikon aikaikkunassa noin viikon 156 kohdalla vuoden 3 osalta.

^b 3 IU/dl on CS-määrittämisessä käytetty alempi kvantitointiraja ja 1 IU/dl on OS-määrittämisessä käytetty alempi kvantitointiraja.

Vuosittaiset verenvuotoasteet (ABR) ja vuosittainen eksogeenisen tekijän VIII käyttö

Taulukossa 9 kuvataan ABR:ää ja eksogeenisen tekijän VIII käyttöä koskevat tulokset ROCTAVIAN-hoidon jälkeen tutkimuksesta 270-301 niiden potilaiden osalta, jotka osallistuivat aiemmin ei-interventionaaliseen tutkimukseen.

Taulukko 9: ABR ja vuosittainen tekijän VIII käyttö lähtötilanteessa ja profylaktisen tekijän VIII -hoidon jälkeen

		Tutkimus 270-301 Ei-interventionaaliseen tutkimukseen (NIS) osallistuneet potilaat N = 112	
		Lähtötilanne	Profylaktisen tekijän VIII -hoidon jälkeinen vaihe
Tiedonkeruun kesto (viikkoa)	Keskiarvo (SD) Mediaani (vaihteluväli)	36,5 (9,4) 32,9 (26;68)	108,8 (10,4) 105,6 (91;143)
ABR (verenvuotoja/vuosi) verenvuodoista, jotka hoidettiin eksogeenisellä tekijän VIII korvaushoidolla			
Yhteensä^a	Keskiarvo (SD)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Mediaani (vaihteluväli)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 17,3)
	Muutos lähtötilanteesta		
	Keskiarvo (SD)	-4,1 (6,6)	
	95 %:n lv	-5,3; -2,9	
	Potilaat, joilla ilmeni 0 verenvuotoa	32 %	74 %
Verenvuodot niveliin	Keskiarvo (SD)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Mediaani (vaihteluväli)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 12,3)
	Potilaat, joilla ilmeni 0 verenvuotoa	44 %	83 %
Verenvuodot	Keskiarvo (SD)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)

		Tutkimus 270-301 Ei-interventionaaliseen tutkimukseen (NIS) osallistuneet potilaat N = 112	
		Lähtötilanne	Profylaktisen tekijä VIII -hoidon jälkeinen vaihe
kohdeniveeliin^b	Mediaani (vaihteluväli)	0 (0; 9,2)	0 (0; 3,2)
	Potilaat, joilla ilmeni 0 verenvuotoa	88 %	96 %
Spontaanit verenvuodot	Keskiarvo (SD)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Mediaani (vaihteluväli)	0 (0; 21,3)	0 (0; 12,8)
	Potilaat, joilla ilmeni 0 verenvuotoa	55 %	83 %
Vuosittainen tekijän VIII käyttö			
Infuusionopeus (infuusioita/vuosi)	Keskiarvo (SD)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Mediaani (vaihteluväli)	128,6 (39,5; 363,8)	0 (0; 59,8)
	Muutos lähtötilanteesta		
	Keskiarvo (SD)	-133,3 (52,0)	
	95 %:n lv	-143,0; -123,5	
Käyttöaste (IU/kg/vuosi)	Keskiarvo (SD)	3 961 (1 751)	70 (209)
	Mediaani (vaihteluväli)	3 754 (1 296; 11 251)	0 (0; 1 480)
	Muutos lähtötilanteesta		
	Keskiarvo (SD)	-3 891 (1 761)	
	95 %:n lv	-4 221; -3 562	
Potilaat, jotka eivät saaneet yhtään tekijä VIII -infuusiota		0 %	61 %

^a Ei sisällä verenvuotoja leikkausten/toimenpiteiden vuoksi.

^b Tutkijan arvioimat lähtötilanteen kohdenivelet tunnistettiin seulontakäynnillä.

Tutkimuksen 270-301 potilailla (ITT-ryhmässä) eksogeenisellä tekijän VIII korvaushoidolla hoidettujen verenvuotojen ABR [mediaani (vaihteluväli): 0 (0; 27,3) verenvuotoa vuodessa] ja vuosittainen tekijän VIII käyttö [mediaani (vaihteluväli): 0 (0; 50,7) infuusiota vuodessa] olivat samaa luokkaa kuin potilailla, jotka osallistuivat aiemmin taulukossa 9 kuvattuun ei-interventionaaliseen tutkimukseen, profylaktisen tekijä VIII -hoidon jälkeisessä vaiheessa ROCTAVIAN-hoidon jälkeen. Mediaaniaika (vaihteluväli) tekijän VIII konsentraattien profylaktisen käytön keskeytykseen oli 4 (0,1; 16,7) viikkoa, ja 131 potilasta 134:sta keskeytti 8 viikon sisällä.

128 potilasta 134:sta (96 %) ei tarvinnut profylaktista hoitoa ROCTAVIAN-valmisteeseen antamisen jälkeen; 6 potilasta palasi tekijän VIII / muiden hemostasia-aineiden jatkuvaan profylaktiseen käyttöön (vaihteluväli: 58; 165 viikkoa).

Pitkäaikaisvaikutus

Hoitovaikutuksen pysyvyydestä on tässä vaiheessa vielä vähän tietoa. Tutkimuksesta 270-301 on saatu hoitovaikutuksen kestoa koskevaa tietoa vähintään 2 vuoden ajalta. Lisäksi 5 vuoden ajalta on saatavilla seurantatietoja 7 potilaasta, jotka saivat suositeltua annosta 6×10^{13} vg/kg tutkimuksessa 270-201, ja potilaiden kliinisesti merkittävä hoitovaste säilyi.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ROCTAVIAN-valmisteeseen käytöstä hemofilia A:n hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Valoktokogeeniroksaparvoveekin transgeenin DNA-tasot (vektorin DNA:n kokonaismäärä) erilaisissa kudoksissa (arvioitu ei-kliinisissä tutkimuksissa), veressä ja irtoamismatrikseissa (matrikseissa, joihin voi tapahtua erittymistä) määritettiin käyttämällä kvantitatiivista polymeerasiketjureaktiomääritystä (qPCR). Tämä määrittäminen havaitsee transgeenin DNA:n, mukaan lukien hajonneen DNA:n fragmentit. Se ei osoita, onko DNA:ta vektorikapsidissa, soluissa tai matriksin nestefaasissa (esim. veren plasmassa, siemennesteessä) tai onko läsnä ehjää vektoria. Tutkimuksissa 270-201 ja 270-301 plasma- ja siemennestematrikseja arvioitiin edelleen mittaamalla (mahdollisesti tartuntavaarallisessa) vektorikapsidissa olevaa DNA:ta immunopresipitaatioon perustuvalla kvantitatiivisella PCR-määrityksellä.

Kliininen farmakokinetiikka ja pinta-antigeenien irtoaminen

ROCTAVIAN-valmisteen anto tuotti havaittavaa vektorin DNA:ta veressä ja kaikissa arvioiduissa pinta-antigeenien irtoamisen matrikseissa (matrikseissa, joihin voi tapahtua erittymistä), ja huippupitoisuudet havaittiin 1–9 päivää infuusion jälkeen. Vektorin DNA:n huippupitoisuudet havaittiin veressä ja sen jälkeen syljessä, siemennesteessä, ulosteessa ja virtsassa.

Tutkimuksissa 270-201 ja 270-301 tähän mennessä havaitut huippupitoisuudet veressä olivat 2×10^{11} vg/ml. Maksimipitoisuus missä tahansa irtoamismatriksissa oli 1×10^{10} vg/ml. Kun transgeenin DNA on saavuttanut maksimin matriksissa, sen pitoisuus pienenee tasaisesti.

Tutkimuksiin 270-201 ja 270-301 osallistuneiden 141 arviointikelpoisen potilaan plasmassa oli havaittavissa (mahdollisesti tartuntavaarallisessa) vektorikapsidissa olevaa DNA:ta jopa 10 viikkoa ROCTAVIAN-valmisteen antamisen jälkeen.

Vektori-DNA poistui kaikkien tutkimuksiin 270-201 ja 270-301 osallistuneiden 140 arviointikelpoisen potilaan siemennesteestä pisimmillään 36 viikon kuluessa.

Tutkimuksiin 270-201 ja 270-301 osallistuneilla 138 arviointikelpoisella potilaalla enimmäisaika, jonka kuluessa (mahdollisesti tartuntavaarallisessa) vektorikapsidissa oleva DNA poistui siemennesteestä, oli 12 viikkoa.

Molemmissa tutkimuksissa DNA oli poistunut kaikkien potilaiden virtsasta, 140 (99 %) potilaan syljessä ja 119 (84 %) potilaan ulosteista tietojen keruun katkaisuhetkeen mennessä. Enimmäisaika puhdistuman saavuttamiseen oli virtsan kohdalla 8 viikkoa, syljen kohdalla 26 viikkoa ja ulosteiden kohdalla 88 viikkoa.

Pinta-antigeenien irtoamisen/erittymisen laajuus ja kesto vaikuttavat olevan riippumattomia potilaan saavuttamasta tekijän VIII aktiiviteetista.

Erityisryhmien farmakokinetiikka

Valoktokogeeniroksaparvoveekin osalta ei ole tehty farmakokinetiikkatutkimuksia erityisryhmille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

Yksittäinen laskimoinfuusio valoktokogeeniroksaparvoveekkiä enintään 2×10^{14} vg/kg immunokompetenteille uroshiirille, joilla oli terve koagulaatio (CD1-hiiret) ja joita seurattiin enintään 26 viikon ajan, osoitti ekspressoidun hFVIII-SQ-proteiinin plasmatasojen ja tekijän VIII yleisen plasma-aktiiviteetin annosriippuvaisuuden. Transgeenin DNA:ta havaittiin pääasiassa pernassa ja maksassa ja alhaisempia DNA-tasoja havaittiin keuhkoissa, mesenteerisessä imusolmukkeessa, munuaisissa, sydämessä, kiveksissä ja aivoissa vielä tutkimuksen lopussa (päivänä 182). Myös vektorin RNA-transkriptejä havaittiin pääasiassa maksassa ja alhaisia RNA-tasoja oli jäljellä keuhkoissa, sydämessä, aivoissa, munuaisissa, imusolmukkeissa, pernassa ja kiveksissä tutkimuksen lopussa (päivänä 182).

Näissä tutkimuksissa valoktokogeeniroksaparvoveekkiin ei liittynyt toksisuuksia CD1-hiirillä, joita tarkkailtiin 26 viikon ajan enintään 2×10^{14} vg/kg kerta-annosten jälkeen, lukuun ottamatta verenvuotoja, nekroosia ja fibroosia, joita esiintyi pääasiassa sydämessä, keuhkoissa, lisäkiveksissä ja kateenkorvassa. Nämä haitat viittasivat koagulopatiaan, joka johtui todennäköisesti vasta-aineiden muodostumisesta ekspressoituneelle hFVIII-SQ:lle; nämä vasta-aineet myös ristireagoivat hiiren tekijä VIII -proteiinin kanssa.

Hyvää laboratoriotapaa noudattamattomissa tutkimuksissa, joissa kädellisille annettiin enintään 6×10^{13} vg/kg annoksia, todettiin AAV5-kapsidispesifinen immuunivaste ja heterologiselle hFVIII-SQ-proteiinille spesifinen immuunivaste, joihin liittyi ohimenevää APTT-ajan pitenemistä osalla eläimistä.

Genotoksisuus

Vektori-integraatiota havaittiin arvioitaessa 12 kädelliseltä saatuja maksanäytteitä, jotka oli kerätty enintään 26 viikkoa enintään 6×10^{13} vg/kg valoktokogeeniroksaparvoveekkiannosten (vastaava annostaso ihmisillä) antamisen jälkeen (ks. kohta 4.4 Vektori-integraatiosta johtuva maligniteettien riski).

Karsinogeenisuus

Valoktokogeeniroksaparvoveekillä ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

ROCTAVIAN-valmisteella ei ole tehty erityisiä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta selvittäviä tutkimuksia, kuten alkioiden, sikiöiden ja hedelmällisyyden arvioiteja, sillä suurin osa ROCTAVIAN-hoitoa saavista potilaista on miehiä. Koska hFVIII-SQ:n DNA:n on arvioitu säilyvän CD1-hiirten kiveksissä noin 67 viikkoa laskimoon annetun 6×10^{13} vg/kg injektion jälkeen, vertikaalisen jälkeläisille siirtymisen mahdollisuutta tutkittiin Rag2^{-/-} hiirillä. Itulinjassa siirtymistä valoktokogeeniroksaparvoveekkiä saaneiden uroshiirien poikasille ei esiintynyt, kun F1-poikasten maksanäytteistä arvioitiin qPCR-määrityksellä hFVIII-SQ:n DNA.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidodekahydraatti (E339)
Mannitoli (E421)
Poloksameeri 188
Natriumkloridi
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti (E339)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Sulatettuna: sulattamisen jälkeinen kemiallinen ja fyysinen käytönaikainen stabiilius on osoitettu 10 tunnin ajan lämpötilassa 25 °C, mikä sisältää pitoajan ehjässä injektiopullossa, ruiskujen valmisteluun käytetyn ajan sekä infuusion keston (ks. kohta 6.6).

Tarvittaessa sulatettu ehjä injektiopullo (jonka tulppaa ei ole vielä lävistetty) voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 3 vuorokauden ajan pystyasennossa ja valolta suojattuna (esim. alkuperäisessä pahvikotelossa).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla (ks. kohta 6.6).

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta pakastettuna lämpötilassa ≤ -60 °C. Valmisteen käyttökelpoisuuden varmistamiseksi ROCTAVIAN on säilytettävä pakastettuna, kunnes potilas on valmis saamaan hoidon. Sulatuksen jälkeen valmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

Säilytä alkuperäisessä pahvikotelossa. Herkkä valolle. Säilytettävä pystyasennossa.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 ml:n injektiopullo (syklinen olefiinipolymeerimuoviharts), jossa on tulppa (klorobutyylikumia ja fluoropolymeeripäällyste), poimutettu tiiviste (alumiini) ja napsautuskorkki (polypropyleeni) ja joka sisältää 8 ml infuusionestettä.

Yksi pahvikotelo sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Tämä lääke sisältää geneettisesti muokattuja organismeja (GMO).

Valmistelun, annon ja hävittämisen aikana on käytettävä henkilösuojaimia (mukaan lukien suojatakki, suojalasit, maski ja käsineet) käsiteltäessä valoktokogeeniroksaparvoveekkiliuosta ja materiaaleja, jotka ovat joutuneet kosketuksiin liuoksen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte).

ROCTAVIAN-valmiste ei saa altistua ultraviolettisäteilyä hyödyntävän desinfiointilampun valolle.

ROCTAVIAN on valmistettava aseptisesti.

Koottaessa infuusiojärjestelmää on tarkistettava, että osien ROCTAVIAN-liuoksen kanssa kosketuksiin joutuvat pinnat koostuvat taulukossa 10 luetelluista yhteensopivista materiaaleista.

Taulukko 10: Yhteensopivat infuusiojärjestelmän osien materiaalit

Osa	Yhteensopivat materiaalit
Infuusiopumpun ruiskut	Polypropeenisäiliö ja synteettisestä kumista valmistettu männän kärki
Ruiskun korkki	Polypropeeni
Infuusioletkusto ^a	Polyeteeni
Letkusuodatin	Polyvinyylideenifluoridisuodatin ja polyvinyylikloridirunko
Infuusiokatetri	Polyuretaanipohjainen polymeeri
Sulkuhanat	Polykarbonaatti
Neulat liuoksen ottamiseen injektiopulloista	Ruostumaton teräs

^a Letkustojen jatko-osat eivät saa olla noin 100 cm:ä pidempiä.

ROCTAVIAN pitää antaa infuusiona ruiskupumpulla, jonka virtausnopeutta voi säätää.

Seuraavat ruiskut on valmisteltava:

- Ruiskut, joissa on ROCTAVIAN-valmistetta (ruiskujen määrä potilaan annosmäärän mukaan).
- Yksi ruisku, jossa on natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä, liuosta, infuusioletkun huuhtelemiseen ROCTAVIAN-infuusion antamisen jälkeen.

Infuusio edellyttää suuren tilavuuden letkuun asetettavia heikosti proteiineja sitovia infuusiosuodattimia, joiden huokoskoko on 0,22 mikronia ja enimmäiskäyttöpaine ruiskupumpun tai pumpun asetusten mukaan riittävä. Riittävä vaihtosuodatinmäärä on oltava saatavilla suodattimien enintään suodattaman nestemäärän teknisten tietojen mukaan.

Sulattaminen ja tarkastaminen

- ROCTAVIAN on sulatettava huoneenlämmössä. Injektiopulloja ei saa sulattaa tai lämmittää millään muulla tavoin. Sulamisaika on noin 2 tuntia.
- Kaikki injektiopullot on säilytettävä pahvikotelossa sulattamiseen asti. ROCTAVIAN on herkkä valolle.
- Ota tarvittava injektiopullomäärä pahvikoteloistaan.
- Tarkasta injektiopullot pullon tai korkin vaurioiden varalta. Älä käytä, jos ne ovat vahingoittuneet.
- Aseta injektiopullot pystyasentoon. Optimaalisen sulamisen saavuttamiseksi asettele ne tasaisesti tai telineisiin, joita on pidetty huoneenlämmössä.
- Tarkista silmämääräisesti, että kaikki injektiopullot ovat sulaneet. Jäätä ei pitäisi näkyä. Sekoita kukin injektiopullo kääntelemällä niitä hyvin varovasti viisi kertaa. On tärkeää minimoida vaahtoaminen. Anna liuoksen asettua noin 5 minuuttia ennen jatkamista.
- Tarkasta sitten sulatetut injektiopullot silmämääräisesti. Älä käytä injektiopulloa, jos liuos ei ole kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista tai sisältää näkyviä hiukkasia.

Mikrobiologisen turvallisuuden kannalta sulatettu liuos on säilytettävä injektiopullossa, kunnes se on otettava infuusioruiskuihin.

Lisävalmistelun ja infuusionin aikaikkuna

Sulattamisen jälkeen liuoksen infuusio on annettava 10 tunnin käytön aikaisen stabiiliusrajan sisällä lämpötilassa 25 °C (ks. kohta 6.3). Infuusioaika määräytyy infuusiotilavuuden, nopeuden ja potilaan vasteen perusteella ja voi olla esimerkiksi 2–5 tuntia tai pidempi, kun potilas painaa 100 kg.

Ottaminen ruiskuihin

Ota koko laskettu annosmäärä ROCTAVIAN-valmistetta hitaasti terävillä 18–21 gaugen neuiloilla injektiopulloista ruiskuihin.

Letkusuodattimen lisääminen ja infuusiojärjestelmän esitäyttäminen

- Aseta letkusuodatin lähelle infuusiokohtaa.
- Esitäytä letkusto ja suodatin ROCTAVIAN-valmisteella.
- Kun vaihdat suodattimia infuusion aikana, käytä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä esitäyttöön ja huuhteluun.

Anto

- Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa, ennen kuin liuos on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.
- Liuosinfuusio on annettava sopivaan ääreislaskimoon infuusiokatetrin ja ohjelmoitavan ruiskupumpun avulla.
- Infuusio on aloitettava nopeudella 1 ml/min. Jos potilas sietää infuusionopeuden, sitä voi nostaa 30 minuutin välein 1 ml:lla/min enintään nopeuteen 4 ml/min (ks. kohta 4.2). Jos infuusioon liittyvä reaktio kliinisesti niin edellyttää, nopeutta on pienennettävä tai infuusio keskeytettävä ja tarvittaessa potilaalle on annettava lisäksi muita lääkevalmisteita, esim. systeemisiä antihistamiineja, kortikosteroideja ja/tai laskimonesteitä infuusioreaktion hoitamiseksi tai ennen infuusion aloittamista uudelleen. Kun infuusio aloitetaan uudelleen, se on aloitettava nopeudella 1 ml/min ja on harkittava sen pitämistä aiemmin siedetyllä tasolla infuusion loppuajan.
- Jotta potilas saa koko annoksen, viimeisen ROCTAVIAN-valmistetta sisältävän ruiskun lääkemäärän infusoinnin jälkeen on infusoitava riittävä määrä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä samalla letkustolla ja suodattimella sekä samalla infuusionopeudella.
- Laskimoyhteys on säilytettävä seuraavan tarkkailujakson ajan (ks. kohta 4.4).

Toimenpiteet vahingossa tapahtuvan altistuksen yhteydessä

Kaikki valoktokogeeniroksaparvoveekkiroiskeet on pyyhittävä imukykyisellä harsotaitoksella, ja alue, jolle valmistetta roiskui, on desinfioitava valkaisuaineliuksella ja alkoholipyyhkeillä.

Lääkkeen hävittämisessä huomioon otettavat varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja jätteet, jotka ovat joutuneet kosketuksiin ROCTAVIAN-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on hävitettävä lääkejätteitä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1668/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24 elokuu 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7^okohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen kuin ROCTAVIAN tulee myyntiin kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja ohjelman muut ominaisuudet, toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa ROCTAVIAN-valmistetta myydään, kaikki terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat, huoltajat ja tarkkailijat, joiden odotetaan määräävän tai käyttävän ROCTAVIAN-valmistetta tai valvovan sen antamista, saavat seuraavan koulutuspaketin tai se on heidän käytettävissään. Nämä asiakirjat käännetään paikalliselle kielelle, jotta voidaan varmistaa lääkäreiden ja potilaiden ymmärtävän ehdotetut lievennystoimet:

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaan tietopaketti

Lääkärin koulutusmateriaalin on sisällettävä

- valmisteyhteenvedo
- opas terveydenhuollon ammattilaisille
- potilasopas
- potilaskortti.

Opas terveydenhuollon ammattilaisille:

- Potilasvalinta: potilaat on valittava ROCTAVIAN-hoitoon sen perusteella, että heillä ei ole AAV5-vasta-aineita asianmukaisen käyttötarkoitukseen soveltuvan validoidun määritysmenetelmän perusteella, sekä laboratorio- ja kuvantamistuloksiin perustuvan maksan terveydentilan perusteella.
- Ilmoitus tärkeistä tunnistetusta hepatotoksisuuden riskistä ja tärkeistä mahdollisista horisontaalisen ja ituradan kautta tapahtuvan siirtymisen riskeistä, tekijän VIII inhibiittorien kehittymisriskistä, vektorigenomi-integraatioon liittyvien maligniteettien riskistä, sekä tromboemolian riskistä, ja tiedot siitä, miten nämä riskit voidaan minimoida.
- Ennen hoitopäätöksen tekemistä terveydenhuollon ammattilaisen on keskusteltava potilaan kanssa ROCTAVIAN-valmisteen riskeistä, hyödyistä ja epävarmuustekijöistä harkittaessa ROCTAVIAN-valmistetta hoitovaihtoehdoksi. Käsiteltäviä aiheita ovat muun muassa seuraavat:
 - Mitään vasteen puuttumisen tai heikon vasteen ennustetekijöitä ei ole tunnistettu. Potilaat, jotka eivät saavuta hoitovastetta, ovat silti alttiita pitkäaikaisriskeille.
 - Pitkän aikavälin hoitovaikutusta ei voida ennustaa.
 - Lääkevalmistetta ei suunnitella annettavaksi uudelleen potilaille, jotka eivät saavuta hoitovastetta tai menettävät vasteen.
 - Potilaita on muistutettava, että heidän on tärkeää kirjautua rekisteriin pitkäaikaisvaikutusten seurantaan varten.
 - ROCTAVIAN-hoito vaatii useimmissa tapauksissa samanaikaista kortikosteroidien käyttöä tämän lääkevalmisteen mahdollisesti aiheuttamien maksavaurioiden hoitamiseksi. Tämä edellyttää potilaiden riittävää seurantaan ja muiden samanaikaisten lääkitysten huolellista harkintaa, jotta hepatotoksisuuden riski ja ROCTAVIAN-valmisteen hoitovaikutuksen mahdollinen heikentyminen saadaan minimoitua.

Potilaan tietopaketin on sisällettävä

- pakkausseloste
- potilasopas
- potilaskortti.

Potilasopas:

- Potilaiden on tärkeää ymmärtää ROCTAVIAN-hoidon hyödyt ja riskit ja se, mitä turvallisuuteen ja tehoon liittyvistä pitkäaikaisvaikutuksista tällä hetkellä tiedetään ja ei tiedetä.
- Siksi lääkäri keskustelee potilaan kanssa seuraavista asioista ennen hoitopäätöksen tekemistä:

- Kaikki potilaat eivät välttämättä hyödy ROCTAVIAN-hoidosta, ja syytä tähän ei ole vielä varmistettu. Potilaat, jotka eivät saavuta hoitovastetta, ovat silti alttiita pitkäaikaisriskeille.
- ROCTAVIAN-hoito vaatii useimmissa tapauksissa samanaikaista kortikosteroidihoitoa tämän lääkkeen mahdollisesti aiheuttamien maksavaurioiden hoitamiseksi. Lääkäri varmistaa, että potilas pystyy käymään säännöllisissä verikokeissa ROCTAVIAN-hoitovasteen tarkistamiseksi ja maksan terveyden arvioimiseksi. Potilaan tulee kertoa terveydenhuollon ammattilaiselle, jos hän käyttää parhaillaan kortikosteroideja tai muita immunosuppressantteja. Jos potilas ei voi käyttää kortikosteroideja, lääkäri saattaa suositella muita lääkkeitä maksaongelmien hallitsemiseksi.
- ROCTAVIAN-valmiste sisältää virusvektoriosan, johon saattaa liittyä pahanlaatuisten kasvainten suurentunut riski.
- Yksityiskohtaiset tiedot tärkeästä tunnistetusta maksatoksisuuden riskistä ja tärkeistä mahdollisista horisontaalisen ja ituradan kautta tapahtuvan siirtymisen riskeistä, tekijän VIII inhibiittorien kehittymisriskistä, vektorigenomi-integraatioon liittyvien maligniteettien riskistä, sekä tromboemolian riskistä, ja siitä, miten nämä riskit voidaan tunnistaa ja minimoida lääkärin suosittelemalla säännöllisellä seurannalla.
- Potilaille annetaan potilaskortti, joka on näytettävä lääkärille tai sairaanhoitajalle aina, kun potilas käy vastaanotolla.
- Potilaan on tärkeää osallistua potilasrekisteriin 15 vuotta kestävästä pitkäaikaisseurannasta vuoksi.

Potilaskortti

- Tämän kortin tarkoituksena on kertoa terveydenhuollon ammattilaisille, että potilas on saanut ROCTAVIAN-valmistetta hemofilia A:n hoitoon.
- Potilaan on näytettävä potilaskortti lääkärille tai sairaanhoitajalle aina, kun hän käy vastaanotolla.
- Kortissa on mainittava tarkat toimenpiteet, joilla voidaan pienentää maksatoksisuuteen, horisontaaliseen ja ituradan kautta tapahtuvaan siirtymiseen, tekijän VIII inhibiittorien kehittymiseen, vektorigenomi-integraatioon liittyviin maligniteetteihin ja tromboemboliaan liittyviä riskejä.
- Kortissa on oltava terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu varoitus siitä, että potilas saa todennäköisesti kortikosteroidihoitoa ROCTAVIAN-valmisteseen liittyvän maksatoksisuuden riskin minimoimiseksi.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
ROCTAVIAN-valmisteen pitkäaikaistehon ja -turvallisuuden luonnehtimiseksi tarkemmin aikuisilla, joilla on vaikea hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos) mutta joilla ei ole aiemmin ollut tekijän VIII inhibiittoreita eikä havaittavia AAV5-vasta-aineita, myyntiluvan haltijan tulee suorittaa kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla tehtävä seurantatutkimus 270-401 ja toimittaa sen lopulliset tulokset.	31. heinäkuuta 2038
ROCTAVIAN-valmisteen pitkäaikaistehon ja -turvallisuuden luonnehtimiseksi tarkemmin aikuisilla, joilla on vaikea hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos) mutta joilla ei ole aiemmin ollut tekijän VIII inhibiittoreita eikä havaittavia AAV5-vasta-aineita, myyntiluvan haltijan tulee suorittaa valoktogeneeniroksaparvoveekkihoitoa saaneilla potilailla tehtävä, rekisteritietoihin perustuva retrospektiivinen kohorttitutkimus 270-801 sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti ja toimittaa sen lopulliset tulokset.	30. kesäkuuta 2044

Kuvaus	Määräaika
ROCTAVIAN-valmisteen pitkäaikaistehon luonnehtimiseksi tarkemmin laajemmassa populaatiossa ja lisätietojen saamiseksi valmisteen riski-hyötysuhteesta aikuisilla, joilla on vaikea hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos), myyntiluvan haltijan tulee suorittaa tutkimus 270-601 ja toimittaa sen lopulliset tulokset.	30. syyskuuta 2042

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14(a) artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
ROCTAVIAN-valmisteen tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi aikuisilla, joilla on vaikea hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos) mutta joilla ei ole aiemmin ollut tekijän VIII inhibiittoreita eikä havaittavia AAV5-vasta-aineita, myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset yhdellä hoitoryhmällä tehtävästä vaiheen 3 tutkimuksesta 270-301, viiden vuoden seurantatulokset mukaan lukien.	30. kesäkuuta 2025
ROCTAVIAN-valmisteen ja riittävän kortikosteroidihoidon tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi sekä vasteen puuttumisen tai heikon vasteen ennustetekijöiden tunnistamiseksi aikuisilla, joilla on vaikea hemofilia A (synnynnäinen tekijän VIII puutos), myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset yhdellä hoitoryhmällä tehtävästä vaiheen 3 tutkimuksesta 270-303 potilaille, jotka saavat profylaktista kortikosteroidihoitoa. Myös väliaikatiedot avoimista tutkimuksista 270-203 ja 270-205 tulee toimittaa.	30. syyskuuta 2027

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorigenomia/ml -infusioneste, liuos
valoktokogeeniroksaparvoveekki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 16×10^{13} valoktokogeeniroksaparvoveekin vektorigenomia 8 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: E339, E421, poloksameeri 188, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infusioneste, liuos

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta pakastettuna lämpötilassa ≤ -60 °C.
Säilytä alkuperäisessä pahvikotelossa. Herkkä valolle.
Säilytettävä pystyasennossa.

Sulatuksen jälkeen valmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää geneettisesti muokattuja organismeja (GMO).
Hävitettävä lääkejätteitä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1668/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorigenomia/ml -infuusioneste, liuos
valoktokogeeniroksaparvoveekki
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

8 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorigenomia/ml -infusioneste, liuos valoktokogeeniroksaparvoveekki

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä olevia ohjeita.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ROCTAVIAN on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan ROCTAVIAN-valmistetta
3. Miten ROCTAVIAN-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ROCTAVIAN-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ROCTAVIAN on ja mihin sitä käytetään

Mitä ROCTAVIAN on

ROCTAVIAN on geeniterapiavalmiste, jonka vaikuttava aine on valoktokogeeniroksaparvoveekki. Geeniterapiavalmiste toimii viemällä elimistöön geenin, joka korjaa geneettisen puutoksen.

Mihin ROCTAVIAN-valmistetta käytetään

Tätä lääkettä käytetään sellaisten aikuisten vaikean hemofilia A:n hoitamiseen, joilla ei parhailtaan ole eikä ole aiemmin ollut tekijän VIII estäjiä ja joilla ei ole vasta-aineita virusvektorille AAV5.

Hemofilia A on tila, jossa potilas on perinyt vanhemmiltaan muuntuneen muodon tekijän VIII muodostamiseen tarvittavasta geenistä. Tekijä VIII on tärkeä proteiini veren hyytymisessä ja verenvuotojen lopettamisessa. Hemofilia A -potilaat eivät pysty muodostamaan tekijää VIII, ja heillä on taipumus saada sisäisiä tai ulkoisia verenvuotoja.

Miten ROCTAVIAN toimii

ROCTAVIAN-valmisteen vaikuttava aine pohjautuu virukseen, joka ei aiheuta sairautta ihmisille. Tätä virusta on muunnettu siten, ettei se voi levitä elimistössä, mutta voi kuljettaa toimivan kopion tekijän VIII geenistä maksasoluihin. Tämä saa maksasolut tuottamaan tekijä VIII -proteiinia ja suurentaa toimivan tekijän VIII pitoisuutta veressä. Tämä taas normalisoi veren hyytymistä ja estää verenvuotoa tai vähentää verenvuotoepisodeja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan ROCTAVIAN-valmistetta

Sinulle ei anneta ROCTAVIAN-valmistetta

- jos olet allerginen valoktokogeeniroksaparvoveekille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

- jos sinulla on aktiivinen infektio tai jos sinulla on krooninen (pitkäkestoinen) infektio, jota ei ole saatu hallintaan ottamillasi lääkkeillä, tai jos maksasi on arpeutunut (merkittävä maksafibroosi tai -kirroosi), sillä tämä voi vaikuttaa elimistösi alustavaan vasteeseen ROCTAVIAN-valmisteeseen.
- jos sinulla on vasta-aineita tämän lääkkeen valmistamiseen käytettävälle virukselle. Lääkäri testaa tämän etukäteen.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai et ole varma edellä mainituista, keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin sinulle annetaan ROCTAVIAN-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Maksan terveyden tärkeys

- Maksa on elin, joka tuottaa tekijää VIII ROCTAVIAN-hoidon jälkeen. Sinun on huolehdittava maksasi terveydestä, jotta se toimii mahdollisimman hyvin ja jotta tekijän VIII tuotanto voi käynnistyä ja jatkaa elimistössäsi.
- Keskustele lääkärin kanssa, miten voit parantaa ja ylläpitää maksan terveyttä (katso myös kohdat **Sinulle ei anneta ROCTAVIAN-valmistetta** edellä, sekä kohdat **Muut lääkevalmisteet ja ROCTAVIAN** ja **ROCTAVIAN alkoholin kanssa** jäljempänä).
- Lääkäri ei suosittele ROCTAVIAN-hoitoa, jos sinulla on maksasairaus, joka estää ROCTAVIAN-valmistetta toimimasta hyvin.

Sinun täytyy ehkä ottaa lisälääkkeitä

- Sinun täytyy ehkä ottaa toista lääkettä (kortikosteroideja) pidemmän aikaa (2 kuukauden ajan tai pidempään) ROCTAVIAN-valmistetta saatuaasi. Tämän tarkoituksena on hoitaa kokeissa esille tulleita maksaongelmia. Kortikosteroidit voivat aiheuttaa haittavaikutuksia, kun saat niitä. Lääkäri voi suositella ROCTAVIAN-hoidon välttämistä tai lykkäämistä, jos et voi turvallisesti saada kortikosteroideja, ja hän voi myös antaa neuvoja toimista, joihin sinun pitäisi ryhtyä turvallisuuden varmistamiseksi, tai antaa sinulle toista lääkettä. Katso myös kohta 3.

Haittavaikutukset ROCTAVIAN-infuusion aikana tai välittömästi sen jälkeen

- Infuusioon liittyviä haittavaikutuksia voi ilmetä ROCTAVIAN-infuusion (tiputuksen) aikana tai pian sen jälkeen. Sellaisten haittavaikutusten oireet on lueteltu kohdassa **4. Mahdolliset haittavaikutukset**. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle **välittömästi**, jos sinulla esiintyy näitä tai muita oireita infuusion aikana tai pian sen jälkeen. Oireidesi mukaan infuusiota voidaan hidastaa tai se voidaan keskeyttää väliaikaisesti tai sinulle saatetaan antaa lääkkeitä oireidesi hoitamiseksi. Ennen terveydenhuoltolaitoksesta kotiutumistasi lääkäri kertoo sinulle, mitä tehdä, jos sinulla ilmenee uusia haittavaikutuksia tai haittavaikutuksia, jotka uusiutuvat laitoksesta poistumisen jälkeen.

Tahattomien verihyytymien mahdollisuus, kun tekijän VIII tasot paranevat

- ROCTAVIAN-hoidon jälkeen tekijä VIII -proteiinin tasosi saattaa nousta. Joillakin potilailla se voi nostaa tasot normaalia korkeammiksi joksikin aikaa.

Tekijä VIII on proteiini, jota tarvitaan veren vakaaseen hyytymiseen. Yksilöllisten riskitekijöiden mukaan tekijän VIII tasojen paraneminen saattaa tarkoittaa suurempaa tahattomien verihyytymien mahdollisuutta (niin sanotut tromboosit joko laskimoissa tai valtimoissa). Keskustele lääkärin kanssa tahattomien hyytymien sekä sydän- ja verisuonitautien yleisistä riskitekijöistäsi ja siitä, mitä niille voi tehdä. Kysy myös, miten osaat tunnistaa tahattomien hyytymien oireet ja mitä tehdä, jos epäilet sellaista.

Verenluovutuksen ja siirreluovutusten välttäminen

- Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia tai soluja siirrettäväksi.

Immuniteetiltään heikentyneet tai immunosuppressiohoitoa saavat potilaat

- Jos immuniteettisi on heikentynyt (immuunijärjestelmäsi kyky torjua infektioita on heikentynyt) tai saat immunosuppressiohoitoa, ota yhteyttä lääkäriin ennen ROCTAVIAN-hoidon aloittamista. Jos immuunijärjestelmäsi ei toimi kunnolla, voitiasi on ehkä tarpeen seurata tiiviimmin sen varmistamiseksi, että voit saada hoitoa ja muita lääkkeitä, kuten kortikosteroideja, ja sen selvittämiseksi, pitäisikö käyttämiisi lääkkeisiin tehdä muutoksia.

Geeniterapian saaminen uudelleen tulevaisuudessa

- ROCTAVIAN-valmisteen saamisen jälkeen immuunijärjestelmäsi tuottaa vasta-aineita AAV-vektorin vaipalle. Ei vielä tiedetä, voidaanko ROCTAVIAN-hoito toistaa ja missä olosuhteissa. Ei vielä tiedetä myöskään, voidaanko toista geeniterapiaa antaa myöhemmin ja missä olosuhteissa.

Muiden hemofiliahoitojen käyttö

- ROCTAVIAN-valmisteen käytön jälkeen keskustele lääkärin kanssa siitä, pitäisikö sinun ja milloin lopettaa muut hemofiliahoitosi, ja hoitosuunnitelman laatimiseksi leikkausten, traumojen, verenvuotojen tai verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavien toimenpiteiden varalta. On hyvin tärkeää jatkaa seurantaa ja käyntejä lääkärin vastaanotolla, jotta voidaan selvittää, tarvitsetko muita hemofiliahoitoja.

Seurantakokeet

Lääkäri tekee kokeita maksasi terveyden selvittämiseksi ennen ROCTAVIAN-hoidon aloittamista.

ROCTAVIAN-hoidon jälkeen tehdään verikokeita, joilla tarkistetaan

- milloin maksasi alkaa tuottaa tekijää VIII, jotta tiedät, milloin lopettaa tavallisen tekijä VIII -valmistehoitosi
- kuinka paljon tekijää VIII maksasi tuottaa jatkuvasti
- miten maksasolusi reagoivat ROCTAVIAN-hoitoon
- kehittykö sinulle estäjiä (neutraloivia vasta-aineita) tekijälle VIII.

Verikokeiden ottamisväli määräytyy reaktiostasi ROCTAVIAN-valmisteeseen. Yleisesti ottaen ensimmäisten 26 viikon aikana hoidon jälkeen verikokeita otetaan joka viikko ja sen jälkeen 2–4 viikon välein ensimmäisen vuoden loppuun asti. Ensimmäisen vuoden jälkeen verikokeita tehdään harvemmin lääkärin harkinnan mukaan. **On tärkeää, että keskustele näiden verikokeiden aikataulusta lääkärin kanssa, jotta ne voidaan tehdä tarpeen mukaan.**

Koska kaikki potilaat eivät saavuta vastetta ROCTAVIAN-hoidolle, eikä syytä tähän ole vielä varmistettu, lääkäri ei pysty ennustamaan, saavutatko täydellisen hoitovasteen. On mahdollista, että ROCTAVIAN-hoidosta ei ole sinulle hyötyä, mutta altistut kuitenkin sen pitkäaikaisriskeille.

Jos saavutat hoitovasteen, ei tiedetä, miten kauan hoidon vaikutus kestää. Joillakin potilailla suotuisan hoitovaikutuksen on raportoitu kestäneen jopa viisi vuotta.

Lääkettä ei suunnitella annettavaksi uudelleen potilaille, jotka eivät saavuta hoitovastetta tai menettävät vasteen.

Pitkäkestoisia seurantakokeita saatetaan tarvita, jotta voidaan varmistaa jatkuva turvallinen ja tehokas vaste ROCTAVIAN-valmisteeseen.

ROCTAVIAN-hoitoon mahdollisesti liittyvä pahanlaatuisten kasvainten riski

- ROCTAVIAN voi liittää itsensä maksasolujen DNA:han, ja on mahdollista, että se voi liittää itsensä myös elimistön muiden solujen DNA:han. Siksi ROCTAVIAN-hoitoon saattaa liittyä syövän riski. Kliinisistä tutkimuksista ei ole toistaiseksi saatu tätä tukevaa näyttöä, mutta lääkkeen luonteen takia tämä mahdollisuus on silti olemassa. Siksi sinun tulee keskustella asiasta lääkärin kanssa. ROCTAVIAN-hoidon jälkeen sinulle suositellaan kirjautumista rekisteriin, jonka tarkoituksena on tutkia hoidon pitkäaikaisturvallisuutta 15 vuoden ajan, tehon pysyvyyttä ja hoitoon mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia. Jos sinulle kehittyy syöpä, lääkäri saattaa ottaa näytteen jatkotutkimuksia varten.

Lapset ja nuoret

ROCTAVIAN on tarkoitettu käytettäväksi vain aikuisille. ROCTAVIAN-valmistetta ei ole vielä kokeiltu lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja ROCTAVIAN

Ennen ROCTAVIAN-hoitoa ja sen jälkeen kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien rohdosvalmisteita tai ravintolisä. Näin voidaan varmistaa, että vältät mahdollisimman hyvin ottamasta mitään, mikä voi vahingoittaa maksaasi tai vaikuttaa kortikosteroideilla tai ROCTAVIAN-hoidolla saavutettavaan vasteeseen (kuten isotretioniini, jota käytetään aknen hoitoon), tai joitakin HIV:n hoitoon käytettäviä lääkkeitä (katso edeltä kohta Immunitetitään vaarantuneet tai immunosuppressiohoitoa saavat potilaat). Tämä on erityisen tärkeää ensimmäisen vuoden aikana ROCTAVIAN-hoidon jälkeen (katso myös **Varoitukset ja varotoimet**).

Kortikosteroidit voivat vaikuttaa elimistön immuunijärjestelmään (puolustusjärjestelmään), joten lääkäri saattaa muuttaa rokotusaikatauluasi ja suositella, ettet ota tiettyjä rokotuksia kortikosteroidihoidon aikana. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.

ROCTAVIAN alkoholin kanssa

Alkoholin juominen voi vaikuttaa maksasi kykyyn tuottaa tekijää VIII ROCTAVIAN-hoidon jälkeen. Sinun pitäisi välttää alkoholia vähintään yksi vuosi hoidon jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa siitä, kuinka paljon alkoholia voit käyttää ensimmäisen vuoden jälkeen (katso myös **Varoitukset ja varotoimet**).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

ROCTAVIAN-valmistetta ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Ei vielä tiedetä, voidaanko ROCTAVIAN-valmistetta käyttää turvallisesti näille potilaille, sillä valmisteen vaikutusta raskauteen ja syntymättömään lapseen ei tunneta. Ei myöskään tiedetä, erittykö ROCTAVIAN ihmisen rintamaitoon.

ROCTAVIAN-valmisteen vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

Ehkäisyn käyttö ja kumppanin raskauden välttäminen jonkin aikaa

- Kun miespotilas on saanut ROCTAVIAN-infusion, potilaan ja hänen naispuolisen kumppaninsa on vältettävä raskautta **kuuden kuukauden** ajan. Tehokasta ehkäisyä (esim. kahta estemenetelmää, kuten kondomia ja pessaaria) on käytettävä. Tällä estetään teoreettinen riski, että isän ROCTAVIAN-hoidon tekijä VIII -geeni siirtyy lapselle ja aiheuttaa tuntemattomia seurauksia. Samasta syystä miespotilaat eivät saa luovuttaa spermaa kuuteen kuukauteen. Keskustele lääkärin kanssa sopivista ehkäisymenetelmistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ROCTAVIAN-infusion jälkeen havaittiin tilapäistä pyörtyystä (lähes pyörtymistä), huimausta, väsymystä ja päänsärkyä. Jos saat näitä haittavaikutuksia, ole varovainen, kunnes olet varma, että ROCTAVIAN ei vaikuta haitallisesti kykyysi ajaa tai käyttää koneita. Keskustele tästä lääkärin kanssa.

ROCTAVIAN sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 29 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektioipullo. Tämä vastaa 1,5 % suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Saamasi natriumin määrä riippuu siitä, kuinka monta ROCTAVIAN-injektioipulloa infuusioosi käytetään.

3. Miten ROCTAVIAN-valmistetta annetaan

ROCTAVIAN-valmisteen antaa lääkäri, joka on erikoistunut sairautesi hoitoon.

Lääkäri määrittää oikean annoksen painosi perusteella.

ROCTAVIAN-hoito koostuu **yhdestä infuusiosta (tiputuksesta) laskimoon**. Infuusio saatetaan antaa usean tunnin kuluessa.

Infuusio annetaan sinulle terveydenhuoltolaitoksessa. Infuusion aikana ja sen jälkeen sinua seurataan mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Saat lähteä kotiin (yleensä myöhemmin samana päivänä), kun on päätetty, että lisäseuranta ei ole tarpeen.

Mahdollisesti tarvitsemasi lisälääke

Saatat joutua ottamaan toista lääkettä (kortikosteroideja) pidemmän aikaa (esimerkiksi 2 kuukauden ajan tai pidempään) ROCTAVIAN-hoidon jälkeen parantamaan hoitovastetta. On tärkeää, että otat tämän lisälääkkeen annettujen ohjeiden mukaisesti. Lue sinulle määrätyn lisälääkkeen pakkausseloste ja keskustele lääkärin kanssa mahdollisista haittavaikutuksista ja tarvittavasta seurannasta.

Jos sinulle annetaan enemmän ROCTAVIAN-valmistetta kuin pitäisi

Tämä lääke annetaan sairaalassa ja hoitotiimi määrittää ja tarkistaa annoksen, joten epätodennäköistä, että saisit liikaa lääkettä. Jos sinulle annetaan enemmän ROCTAVIAN-valmistetta kuin pitäisi, tekijän VIII tasosi voivat nousta korkeammiksi kuin tarvitset, mikä voi teoriassa lisätä tahattomien verihyytymien mahdollisuutta. Jos näin käy, lääkäri hoitaa sinua tarpeen mukaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Infuusioon liittyviä haittavaikutuksia voi ilmetä infuusion aikana tai pian sen jälkeen (yleisesti: voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä). Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle **välittömästi**, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavia tai muita oireita infuusion aikana tai pian sen jälkeen:

- nokkosihottuma tai muunlaiset ihottumat, kutina
- hengitysvaikeudet, aivastelu, yskä, nenän vuotaminen, silmien vetistäminen, kutiava kurkku
- pahoinvointi, ripuli
- korkea tai matala verenpaine, nopea syke, huimaus (lähes pyörtyminen)
- lihaskipu, selkäkipu
- kuume, vilunväristykset, värinä

Oireita voi esiintyä yksittäin tai yhdessä muiden oireiden kanssa. Oireidesi mukaan infuusiota voidaan hidastaa tai se voidaan keskeyttää väliaikaisesti tai sinulle saatetaan antaa lääkkeitä oireiden hoitamiseksi. Ennen terveydenhuoltolaitoksesta kotiutumistasi lääkäri kertoo sinulle, mitä tehdä, jos sinulla ilmenee jokin uusi tai toistuva haittavaikutus laitoksesta poistumisen jälkeen.

Maksan proteiinien tason nousua ilmeni ROCTAVIAN-infuusion jälkeen. Joissakin tapauksissa nämä nousut ilmenivät yhdessä tekijän VIII tasojen laskun kanssa. Verikokeissa todettava maksan proteiinien tason nousu voi olla syy aloittaa kortikosteroidihoito.

Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä ROCTAVIAN-hoidon yhteydessä. Joitakin näistä haittavaikutuksista voi ilmetä infuusion aikana tai välittömästi sen jälkeen.

Hyvin yleiset (voi ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- verikokeissa näkyvät maksan proteiinien kohonneet tasot
- pahoinvointi
- päänsärky
- normaaliarvojen yläpuolella olevat tekijän VIII tasot
- väsymys
- ripuli
- vatsakipu
- oksentelu
- verikokeissa näkyvät kreatiinifosfokinaasiproteiinin (CK) (entsyymi, jota vapautuu vereen lihaksen vaurioitumisen yhteydessä) kohonneet tasot

Yleiset (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- ihottuma (mukaan lukien nokkosihottuma tai muuntyyppinen ihottuma)
- närästys (dyspepsia)
- lihaskipu
- flunssan kaltaiset oireet
- huimaus
- kutina
- verenpaineen nousu
- allerginen reaktio

Melko harvinaiset (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- huimaus (lähes pyörtäminen)
- hengitysvaikeudet

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ROCTAVIAN-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tätä lääkettä ei saa käyttää pahvikotelossa ja injektio­pullossa mainitun viimeisen käyttö­päivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttö­päivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Terveysthuollon ammattilaiset säilyttävät ROCTAVIAN-valmistetta terveydenhuoltolaitoksessa. Se on säilytettävä pystyasennossa ja alkuperäisessä pahvikotelossa (herkkä valolle).

Se on säilytettävä ja kuljetettava pakastettuna lämpötilassa ≤ -60 °C. Sulatuksen jälkeen valmiste on käytettävä 10 tunnin sisällä 25 °C:ssa (tämä sisältää säilytysajan injektio­pullosta ja ruiskussa sekä infuusion kulu­van ajan) tai hävitettävä. Tarvittaessa sulatettu ehjä injektio­pullo (jonka tulppaa ei ole vielä lävistetty) voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään 3 vuorokauden ajan pystyasennossa ja valolta suojattuna (esim. alkuperäisessä pahvikotelossa).

Sulatettua ROCTAVIAN-valmistetta ei saa käyttää, jos liuos ei ole kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ROCTAVIAN sisältää

- Vaikuttava aine on valoktokogeeniroksaparvovekki.
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaattidodekahydraatti (E339), mannitoli (E421), poloksameeri 188, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattidihydraatti (E339) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Katso **kohdan 2 ROCTAVIAN sisältää natriumia** lopusta tietoa natriumin kokonaismäärästä.

Tämä lääke sisältää geneettisesti muokattuja organismeja (GMO).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Sulatettuna ROCTAVIAN-valmiste on kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista infuusionestettä, liuosta. Se toimitetaan injektiopullossa.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo, jossa on 8 ml liuosta

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Tärkeää: Tutustu valmisteyhteenvedoon (SPC) ennen ROCTAVIAN-valmisteen käyttöä.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varoimet

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Tämä lääke sisältää geneettisesti muokattuja organismeja (GMO).

Valmistelun, annon ja hävittämisen aikana on käytettävä henkilösuojaimia (mukaan lukien suojatakki, suojalasit, maski ja käsineet) käsiteltäessä valoktokogeeniroksaparvovekkiliuosta ja materiaaleja, jotka ovat joutuneet kosketuksiin liuoksen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte).

ROCTAVIAN-valmiste ei saa altistua ultraviolettisäteilyä hyödyntävän desinfiointilampun valolle. ROCTAVIAN on valmistettava aseptisesti.

Koottaessa infuusiojärjestelmää on tarkistettava, että osien ROCTAVIAN-liuoksen kanssa kosketuksiin joutuvat pinnat koostuvat valmisteyhteenvedossa luetelluista yhteensopivista materiaaleista.

Yhteensopivat infuusiojärjestelmän osien materiaalit

Osa	Yhteensopivat materiaalit
Infuusiopumpun ruiskut	Polypropeenisäiliö ja synteettisestä kumista valmistettu männän kärki
Ruiskun korkki	Polypropeeni
Infuusioletkusto ^a	Polyeteeni
Letkusuodatin	Polyvinyylideeni- ja polyvinyylidifluoridisuodatin ja polyvinyylidikloridirunko
Infuusiokatetri	Polyuretaanipohjainen polymeeri
Sulkuhanat	Polykarbonaatti
Neulat liuoksen ottamiseen injektiopulloista	Ruostumaton teräs

^a Letkustojen jatko-osat eivät saa olla noin 100 cm:ä pidempiä.

ROCTAVIAN pitää antaa infuusiona ruiskupumpulla, jonka virtausnopeutta voi säätää.

Seuraavat ruiskut on valmistettava:

- Ruiskut, joissa on ROCTAVIAN-valmistetta (ruiskujen määrä potilaan annosmäärän mukaan).
- Yksi ruisku, jossa on natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioestettä, liuosta, infuusioletkun huuhtelemiseen ROCTAVIAN-infuusion antamisen jälkeen.

Infuusio edellyttää suuren tilavuuden letkuun asetettavia heikosti proteiineja sitovia infuusiosuodattimia, joiden huokoskoko on 0,22 mikronia ja enimmäiskäyttöpaine ruiskupumpun tai pumpun asetusten mukaan riittävä. Riittävä vaihtosuodattimien määrä on oltava saatavilla suodattimien enintään suodattaman nestemäärän teknisten tietojen mukaan.

Sulattaminen ja tarkastaminen

- ROCTAVIAN on sulatettava huoneenlämmössä. Injektiopulloja ei saa sulattaa tai lämmittää millään muulla tavoin. Sulamisaika on noin 2 tuntia.
- Kaikki injektiopullot on säilytettävä pahvikotelossa sulattamiseen asti. ROCTAVIAN on herkkä valolle.
- Ota tarvittava injektiopullomäärä pahvikoteloistaan.
- Tarkasta injektiopullot pullon tai korkin vaurioiden varalta. Älä käytä, jos ne ovat vahingoittuneet.
- Aseta injektiopullot pystyasentoon. Optimaalisen sulamisen saavuttamiseksi asettele ne tasaisesti tai telineisiin, joita on pidetty huoneenlämmössä.
- Tarkista silmämääräisesti, että kaikki injektiopullot ovat sulaneet. Jäätä ei pitäisi näkyä. Sekoita kukin injektiopullo kääntelemällä niitä hyvin varovasti viisi kertaa. On tärkeää minimoida vaahtoaminen. Anna liuoksen asettua noin 5 minuuttia ennen jatkamista.
- Tarkasta sitten sulatetut injektiopullot silmämääräisesti. Älä käytä injektiopulloa, jos liuos ei ole kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista tai sisältää näkyviä hiukkasia.

Mikrobiologisen turvallisuuden kannalta sulatettu liuos on säilytettävä injektiopullossa, kunnes se on otettava infuusioruiskuihin.

Lisävalmistelun ja infuusionin aikaikkuna

Sulattamisen jälkeen liuoksen infuusio on annettava 10 tunnin käytön aikaisen stabiiliusrajan sisällä lämpötilassa 25 °C. Infuusioaika määräytyy infuusiopilavuuden, nopeuden ja potilaan vasteen perusteella ja voi olla esimerkiksi 2–5 tuntia tai pidempi, kun potilas painaa 100 kg.

Ottaminen ruiskuihin

Ota koko laskettu annosmäärä ROCTAVIAN-valmistetta hitaasti terävillä 18–21 gaugen neuloilla injektiopulloista ruiskuihin.

Letkusuodattimen lisääminen ja infuusiojärjestelmän esitäyttäminen

- Aseta letkusuodatin lähelle infuusiokohtaa.
- Esitäytä letkusto ja suodatin ROCTAVIAN-valmisteella.
- Kun vaihdat suodattimia infuusion aikana, käytä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä esitäyttöön ja huuhteluun.

Anto

- Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa, ennen kuin liuos on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.
- Liuosinfuusio on annettava sopivaan ääreislaskimoon infuusiokatettrin ja ohjelmoitavan ruiskupumpun avulla.
- Infuusio on aloitettava nopeudella 1 ml/min. Jos potilas sietää infuusionopeuden, sitä voi nostaa 30 minuutin välein 1 ml:lla/min enintään nopeuteen 4 ml/min. Jos infuusion liittyvä reaktio kliinisesti niin edellyttää, nopeutta on pienennettävä tai infuusio keskeytettävä ja tarvittaessa potilaalle on annettava lisäksi muita lääkevalmisteita, esim. systeemisiä antihistamiineja, kortikosteroideja ja/tai laskimonesteitä infuusioreaktion hoitamiseksi tai ennen infuusion aloittamista uudelleen. Kun infuusio aloitetaan uudelleen, se on aloitettava nopeudella 1 ml/min ja on harkittava sen pitämistä aiemmin siedetyllä tasolla infuusion loppuajan.
- Jotta potilas saa koko annoksen, viimeisen ROCTAVIAN-valmistetta sisältävän ruiskun lääkemäärän infuusionin jälkeen on infusoitava riittävä määrä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä samalla letkustolla ja suodattimella sekä samalla infuusionopeudella.
- Laskimoyhteys on säilytettävä seuraavan tarkkailujakson ajan (ks. kohta 4.4).

Toimenpiteet vahingossa tapahtuvan altistuksen yhteydessä

Kaikki valoktokogeeniroksaparvoveekkiroiskeet on pyyhittävä imukykyisellä harsotaitoksella, ja alue, jolle valmistetta roiskui, on desinfioitava valkaisuaineliuoksella ja alkoholipyyhkeillä.

Lääkkeen hävittämisessä huomioon otettavat varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja jätteet, jotka ovat joutuneet kosketuksiin ROCTAVIAN-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on hävitettävä lääkejätteitä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.