

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorskih genoma/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Valoktokogen roksaparvovek je lijek za gensku terapiju koji eksprimira SQ oblik ljudskog faktora koagulacije VIII s uklonjenom B domenom (hfVIII SQ). Riječ je o vektoru koji se temelji na nereplicirajućem rekombinantnom adenoasociranom virusu serotipa AAV5 koji sadrži cDNA SQ oblika gena za ljudski faktor koagulacije VIII s uklonjenom B domenom koji je pod kontrolom promotora specifičnog za jetru.

Valoktokogen roksaparvovek se proizvodi u bakulovirusnom sustavu za ekspresiju koji je dobiven iz stanica vrste *Spodoptera frugiperda* (stanična linija Sf9) tehnologijom rekombinantne DNA.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedan ml valoktokogen roksaparvovek otopine za infuziju sadrži 2×10^{13} vektorskih genoma.

Jedna bočica sadrži 16×10^{13} vektorskih genoma valoktokogen roksaparvoveka u 8 ml otopine.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 29 mg natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina pH vrijednosti 6,9 – 7,8 i osmolarnosti 364 – 445 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ROCTAVIAN je indiciran za liječenje teške hemofilije A (urođeni nedostatak faktora VIII) u odraslih bolesnika koji u povijesti bolesti nemaju inhibitore faktora VIII niti utvrđena protutijela na adenoasocirani virus serotipa 5 (AAV5).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije i/ili poremećaja koagulacije. Ovaj lijek treba primijeniti u okruženju u kojem su osoblje i oprema odmah dostupni za liječenje reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

ROCTAVIAN se smije primjenjivati samo bolesnicima kod kojih se validiranim testom dokazala odsutnost anti-AAV5 protutijela.

Doziranje

Preporučena doza lijeka ROCTAVIAN je 6×10^{13} vektorskih genoma po kilogramu (vg/kg) tjelesne težine, primijenjena kao jedna intravenska infuzija.

Izračun bolesnikove doze u mililitrima (ml) i potrebnog broja bočica

- Izračun volumena bolesnikove doze u ml:

Tjelesna težina u kg pomnožena sa 3 = doza u ml

Faktor množenja 3 predstavlja dozu po kilogramu (6×10^{13} vg/kg) podijeljeno s iznosom vektorskih genoma po ml otopine lijeka ROCTAVIAN (2×10^{13} vg/ml).

- Izračun broja bočica koje je potrebno odmrznuti:

Volumen doze bolesnika (ml) podijeljeno sa 8 = broj bočica koje je potrebno odmrznuti (zaokruženo na sljedeći cijeli broj bočica).

Faktor dijeljena 8 predstavlja minimalni volumen lijeka ROCTAVIAN kojeg je moguće izvući iz bočice (8 ml).

Tablica 1: Primjer volumena doze i broja bočica koje je potrebno odmrznuti

Tjelesna težina bolesnika	Volumen bolesnikove doze (ml) (tjelesna težina pomnožena s 3)	Broj bočica koje je potrebno odmrznuti (volumen doze podijeljen s 8 te zaokruženo)
70 kg	210 ml	27 bočica (zaokruženo s 26,25)

Prekid primjene koncentrata faktora VIII/hemostatskih lijekova

Prilikom prekida primjene koncentrata faktora VIII/hemostatskih lijekova, liječnici moraju razmotriti sljedeće:

- Razine aktivnosti faktora VIII u bolesnika dovoljne su za sprječavanje epizoda spontanijih krvarenja.
- Trajanje učinka koncentrata faktora VIII/hemostatskih lijekova.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost valoktokogen roksaparvoveka u bolesnika s poremećajima funkcije jetre nisu ustanovljene. Valoktokogen roksaparvovek je kontraindiciran u bolesnika s akutnim ili nekontroliranim kroničnim infekcijama jetre, ili u bolesnika s poznatom značajnom fibrozom jetre, ili cirozom (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se koristiti ovaj lijek u bolesnika s drugim poremećajima funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Stariji bolesnici

Ne preporučuje se prilagodba doze u starijih bolesnika. Za bolesnike u dobi od 65 godina i više dostupni su ograničeni podaci.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka ROCTAVIAN u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

ROCTAVIAN se mora primijeniti intravenskom infuzijom. Infuzija se ne smije primijeniti kao brza intravenska injekcija ili bolus.

Ovaj lijek primijenite u okruženju u kojem su osoblje i oprema odmah dostupni za liječenje reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Primjena lijeka ROCTAVIAN može započeti brzinom infuzije od 1 ml/min, koja se može povećati svakih 30 minuta za 1 ml/min do maksimalne brzine od 4 ml/min. Brzina infuzije može se usporiti ili prekinuti ako bolesnik razvije reakciju povezanu s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Za detaljne upute o pripremi, primjeni i zbrinjavanju lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivne infekcije, bilo akutne ili nekontrolirane kronične; ili bolesnici s poznatom značajnom fibrozom jetre, ili cirozom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Bolesnici sa postojećim protutijelima na kapsidu AAV5 vektora

Iskustvo u bolesnika s već postojećim protutijelima na kapsidu AAV5 vektora je ograničeno. Ispitivanja 270-201 i 270-301 isključila su bolesnike u kojih su na probiru utvrđena anti-AAV5 protutijela (vidjeti dio 5.1).

Stvaranje anti-AAV5 protutijela može nastati nakon prirodnog izlaganja. Budući da nije još poznato može li se i u kojim uvjetima valoktokogen roksaparvovek sigurno i učinkovito primijeniti u prisutnosti anti-AAV5 protutijela, ovaj lijek nije indiciran za primjenu u bolesnika s utvrđenim protutijelima na AAV5. Prije primjene, odsutnost protutijela na AAV5 mora se dokazati korištenjem odgovarajuće validiranog testa (vidjeti dijelove 4.1 i 4.2).

Jetrene reakcije i potencijalni utjecaj poremećaja funkcije jetre ili hepatotoksičnih tvari

Poremećaji funkcije jetre i hepatotoksične tvari

Iskustvo u bolesnika s poremećajima funkcije jetre ili u bolesnika koji primaju potencijalno hepatotoksične lijekove je ograničeno (vidjeti dio 5.1). Sigurnost i djelotvornost lijeka ROCTAVIAN u ovim okolnostima nisu ustanovljene. Učinkovitost valoktokogen roksaparvoveka oslanja se na hepatocelularnu ekspresiju hFVIII-SQ. Nije poznato u kojoj mjeri smanjeni broj transducibilnih stanica jetre (npr. uslijed ciroze) ili gubitak transduciranih stanica jetre tijekom vremena (npr. uslijed aktivnog hepatitisa ili izlaganja hepatotoksičnim lijekovima) može utjecati na terapijski učinak valoktokogen roksaparvoveka.

Valoktokogen roksaparvovek je kontraindiciran u bolesnika s akutnim ili nekontroliranim kroničnim infekcijama jetre, ili u bolesnika s poznatom značajnom fibrozom jetre, ili cirozom (vidjeti dio 4.3). Ovaj lijek se ne preporučuje u bolesnika s drugim poremećajima funkcije jetre, abnormalnim rezultatima testova funkcije jetre (vrijednosti ALT-a, AST-a, GGT-a ili ukupnog bilirubina više od 1,25 x iznad gornje granice normale (GGN) na temelju najmanje 2 mjerenja, ili INR od 1,4 ili više) ili u bolesnika sa zloćudnom bolesti jetre u anamnezi (vidjeti „Praćenje funkcije jetre i faktora VIII”). Bolesnicima je potrebno napraviti testove probira na zloćudnu bolest jetre prije propisivanja valoktokogen roksaparvoveka.

Prije primjene ovog lijeka u bolesnika s bilo kojim poremećajem funkcije jetre ili u bolesnika koji primaju potencijalno hepatotoksične lijekove, liječnici moraju razmotriti mogućnost smanjenog terapijskog učinka i ozbiljnije jetrene reakcije te potencijalnu potrebu za promjenom istodobno primjenjivanih lijekova, omogućujući vrijeme potrebno za potpunu eliminaciju lijeka iz organizma (*washout period*), ako je to potrebno (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Učinak konzumacije alkohola na opseg i trajanje terapijskog učinka nije poznat. U kliničkim ispitivanjima, određena povišenja ALT-a pripisana su konzumaciji alkohola. Preporučuje se da se bolesnici suzdrže od konzumiranja alkohola najmanje jednu godinu nakon primjene ovog lijeka te potom ograniče uporabu alkohola.

Jetrene reakcije

Nakon primjene valoktokogen roksaparvoveka, većina bolesnika (80 %) imala je jetrene reakcije naznačene povišenim ALT-om (vidjeti dio 4.8); neke od tih reakcija bile su privremeno povezane sa smanjenom ekspresijom transgenih proteina faktora VIII. Mehanizam tih reakcija još nije ustanovljen.

Potrebno je pratiti razine aktivnosti ALT-a i faktora VIII nakon primjene valoktokogen roksaparvoveka (vidjeti Praćenje funkcije jetre i faktora VIII), a liječenje kortikosteroidima treba započeti kao odgovor na povišenja ALT prema potrebi, kako bi se kontrolirale jetrene reakcije i spriječilo ili ublažilo potencijalno smanjenje ekspresije transgena.

Pri uspostavljanju indikacije i vremena primjene valoktokogen roksaparvoveka za pojedinog bolesnika, liječnici bi trebali osigurati dostupnost bolesnika radi pomnog praćenja laboratorijskih parametara funkcije jetre i aktivnosti faktora VIII nakon primjene te provjeriti jesu li rizici povezani s režimom primjene kortikosteroida prihvatljivi za pojedinog bolesnika. Iskustvo s režimima korištenja drugih imunosupresivnih lijekova je ograničeno (vidjeti dio 4.8).

Testovi za određivanje aktivnosti faktora VIII

Aktivnost faktora VIII koju lijek ROCTAVIAN izaziva u ljudskoj plazmi veća je ako se mjeri pomoću jednostupanjskog testa koagulacije (engl. *one-stage clotting assays*, OSA) u usporedbi s testom s kromogenim supstratom (engl. *chromogenic substrate assays*, CSA). U kliničkim je ispitivanjima zabilježena visoka povezanost između rezultata razine aktivnosti faktora VIII utvrđenih OSA i CSA testovima, kroz cijeli raspon rezultata svakog testa. Za rutinsko kliničko praćenje razina aktivnosti faktora VIII može se koristiti bilo koji od tih testova. Faktor konverzije između testova može se približno izračunati na temelju rezultata kliničkih ispitivanja: $OSA = 1,5 \times CSA$. Na primjer, razina aktivnosti faktora VIII od 50 IU/dl dobivena korištenjem CSA preračunava se na razinu od 75 IU/dl koja odgovara korištenju OSA-e. Sljedeće centralne laboratorijske pretrage korištene su u kliničkim ispitivanjima: elagidna kiselina za OSA (slični su rezultati dobiveni za silicij i kaolin) i goveđi faktor IX za CSA (slični su rezultati dobiveni za ljudski faktor IX).

Prilikom prelaska s hemostatskih lijekova (npr. emicizumaba) prije terapije valoktokogen roksaparvovekom, liječnici bi trebali proučiti relevantne informacije o lijeku kako bi izbjegli mogućnost ometanja testa za određivanje aktivnosti faktora VIII tijekom prijelaznog razdoblja.

Praćenje funkcije jetre i faktora VIII

U prvoj godini nakon primjene lijeka ROCTAVIAN, svrha praćenja funkcije jetre i faktora VIII je otkrivanje porasta ALT-a, što može biti popraćeno smanjenom aktivnošću faktora VIII i može ukazivati na potrebu započinjanja liječenja kortikosteroidima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Nakon prve godine od primjene, praćenje funkcije jetre i faktora VIII namijenjeno je rutinskoj procjeni zdravlja jetre, odnosno rizika od krvarenja.

Prije primjene lijeka ROCTAVIAN potrebno je napraviti početnu procjenu zdravlja jetre (uključujući testove funkcije jetre unutar 3 mjeseca i nedavnu procjenu fibroze primjenom slikovne dijagnostike, kao što je ultrazvučna elastografija, ili laboratorijskih pretraga, unutar 6 mjeseci). Potrebno je razmisliti o obavljanju najmanje dva mjerenja ALT-a prije primjene ili upotrijebiti prosjek prethodnih mjerenja ALT-a (npr. unutar 4 mjeseca) radi utvrđivanja početne vrijednosti ALT-a u bolesnika. Preporučuje se procjenjivanje funkcije jetre primjenom multidisciplinarnog pristupa uz sudjelovanje hepatologa kako bi se praćenje najbolje prilagodilo individualnom stanju bolesnika.

Preporučuje se (gdje je moguće) koristiti isti laboratorij za testiranje funkcije jetre na početku mjerenja i praćenje tijekom vremena, osobito tijekom vremenskog roka za donošenje odluke o liječenju kortikosteroidima, kako bi se smanjio utjecaj međulaboratorijske varijabilnosti.

Nakon primjene, bolesnikove razine aktivnosti ALT-a i faktora VIII treba pratiti u skladu s Tablicom 2. Kao pomoć u tumačenju rezultata ALT-a, uz praćenje vrijednosti ALT-a potrebno je pratiti i vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) i kreatin fosfokinaze (CPK), kako bi se pomoglo isključiti druge uzroke povišenih vrijednosti ALT-a (uključujući potencijalno hepatotoksične lijekove ili tvari, konzumaciju alkohola ili intenzivno vježbanje). Na temelju povišenih vrijednosti ALT-a u bolesnika, liječenje kortikosteroidima može biti indicirano (vidjeti „Liječenje kortikosteroidima”). Preporučuje se tjedno praćenje, i kako je klinički indicirano, tijekom postupnog smanjivanja kortikosteroida.

Mora se osigurati dostupnost bolesnika za često praćenje laboratorijskih parametara funkcije jetre i aktivnosti faktora VIII nakon primjene.

Tablica 2: Praćenje funkcije jetre i aktivnosti faktora VIII

	Mjerenja	Vremenski rok	Učestalost praćenja^a
Prije primjene	Testovi funkcije jetre	Unutar 3 mjeseca prije infuzije	Početna mjerenja
	Nedavna procjena fibroze	Unutar 6 mjeseci prije infuzije	
Nakon primjene	ALT i aktivnost faktora VIII ^b	Prvih 26 tjedana	Tjedno
		Od 26. do 52. tjedna (1. godina)	Svaka 2 do 4 tjedna
		1. godina do kraja 2. godine	<ul style="list-style-type: none"> • Svaka 3 mjeseca za bolesnike s razinama aktivnosti faktora VIII >5 IU/dl • Razmotriti češće praćenje u bolesnika s razinama aktivnosti faktora VIII ≤5 IU/dl i razmotriti stabilnost razina faktora VIII i dokaze krvarenja.
		Nakon 2. godine	<ul style="list-style-type: none"> • Svakih 6 mjeseci za bolesnike s razinama aktivnosti faktora VIII >5 IU/dl • Razmotriti češće praćenje u bolesnika s razinama aktivnosti faktora VIII ≤5 IU/dl i razmotriti stabilnost razina faktora VIII i dokaze krvarenja.

^a Preporučuje se tjedno praćenje ili, kako je klinički indicirano, tijekom postupnog smanjivanja kortikosteroida. Prilagodba učestalosti praćenja može biti također indicirana ovisno o individualnoj situaciji.

^b Praćenje ALT-a treba biti popraćeno praćenjem AST-a i CPK-a, kako bi se eliminirali drugi uzroci povišenih vrijednosti ALT (uključujući uzimanje potencijalno hepatotoksičnih lijekova ili tvari, konzumaciju alkohola ili intenzivno vježbanje).

Ako se bolesnik vrati na profilaktičku upotrebu koncentrata faktora VIII/hemostatskih lijekova za kontrolu hemostaze, razmotrite praćenje i liječenje u skladu s uputama za te lijekove. Godišnji sistematski pregled trebao bi uključivati testove funkcije jetre.

Varijabilnost aktivnosti faktora VIII

Primijećena je varijabilnost razine aktivnosti faktora VIII među bolesnicima nakon primjene bez utvrđenih potencijalnih faktora varijabilnosti. U ispitivanju 270-301, varijabilnost među bolesnicima nije se mogla objasniti osnovnim karakteristikama bolesnika, demografskim podacima ili drugim prediktivnim čimbenicima. Neki bolesnici mogu imati niske razine aktivnosti faktora VIII nakon liječenja lijekom ROCTAVIAN, ali bi i dalje mogli imati kliničku korist u smislu smanjenja potrebe

za egzogenim faktorom VIII i smanjenja anualizirane stope krvarenja. Zabilježen je trend nižih razina aktivnosti faktora VIII u bolesnika crne rase unutar ispitivane populacije. S obzirom na malu veličinu uzorka, ograničen broj mjesta na kojima se uključuju bolesnici crne rase u odnosu na ukupnu populaciju, postojanje potencijalnih zbunjujućih čimbenika i višestruke *post-hoc* analize, taj trend nije bio dovoljan da omogući smislene zaključke o razlikama u stopama odgovora na temelju rase ili drugih čimbenika koji utječu na ekspresiju faktora VIII nakon infuzije valoktokogen roksaparvoveka. Unatoč razlikama u razinama aktivnosti faktora VIII, anualizirana stopa krvarenja (engl. *annualised bleeding rate*, ABR) i anualizirana primjena faktora VIII bila je slična među rasama.

Liječenje kortikosteroidima

U ispitivanju 270-301 primjena kortikosteroida započeta je nakon uočenih povišenja vrijednosti ALT-a kako bi se ublažili potencijalni upalni odgovori i povezana moguća smanjenja ekspresije faktora VIII. Naveden je preporučeni režim kortikosteroida na temelju trenutnog kliničkog iskustva. Za rizike i potrebne mjere opreza, preporučuje se vidjeti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže kortikosteroide.

Ako vrijednost ALT-a bolesnika naraste iznad $1,5 \times$ početne vrijednosti (vidjeti definiciju početne vrijednosti iznad u dijelu „Praćenje funkcije jetre i faktora VIII“) ili iznad GGN-a, preporučuje se procijeniti druge uzroke povišenih vrijednosti ALT-a (uključujući uzimanje potencijalno hepatotoksičnih lijekova ili tvari, konzumaciju alkohola ili intenzivno vježbanje). Treba razmotriti ponavljanje laboratorijskih pretraga ALT-a u roku od 24 ili 48 sati i, ako je klinički indicirano, provođenje dodatnih testova kako bi se isključila druga etiologija, (vidjeti dio 4.5). U nedostatku drugog uzroka povišenja ALT-a, treba odmah započeti s režimom primjene kortikosteroida, počevši s dnevnom dozom od 60 mg prednizona (ili ekvivalentnom dozom drugog kortikosteroida) tijekom 2 tjedna. Dnevna doza kortikosteroida može se postepeno smanjivati u skladu s Tablicom 3. Bolesnici s početnim razinama ALT-a između $> GGN$ do $1,25 \times GGN$ trebaju započeti režim kortikosteroida opisan u Tablici 3 ako se njihov ALT poveća iznad $1,5 \times$ početne vrijednosti.

U bolesnika koji nisu postigli razine aktivnosti faktora VIII od najmanje 5 IU/dl unutar 5 mjeseci, primjena kortikosteroida nije poboljšala ekspresiju faktora VIII. Postoji ograničena korist od započinjanja ili produljenja liječenja kortikosteroidima i nakon 5 mjeseci u toj populaciji, osim ako se radi o zbrinjavanju značajnih povišenja ALT-a ili zabrinutosti za zdravlje jetre.

Postoje ograničene informacije o dobrobiti uvođenja novog liječenja kortikosteroidima nakon prve godine primjene lijeka ROCTAVIAN.

Tablica 3: Preporučeni režim kortikosteroida kao odgovor na povišene vrijednosti ALT-a

	Režim (prednizon ili ekvivalentna doza drugog kortikosteroida)
Početna doza^a	60 mg dnevno tijekom 2 tjedna
Postupno smanjivanje^b	40 mg dnevno tijekom 3 tjedna 30 mg dnevno tijekom 1 tjedna 20 mg dnevno tijekom 1 tjedna 10 mg dnevno tijekom 1 tjedna

^a Ako ALT nastavi rasti ili se ne poboljša nakon 2 tjedna, povećati dozu kortikosteroida do najviše 1,2 mg/kg, nakon isključivanja drugih uzroka povišenja ALT-a.

^b Postupno smanjenje doze kortikosteroida može početi nakon 2 tjedna ako razine ALT-a ostanu stabilne i/ili ranije ako razine ALT-a počnu opadati. Postupno smanjenje se može individualizirati na temelju tijeka funkcije jetre, uzimajući u obzir bolesnikovo zdravstveno stanje, podnošljivost kortikosteroida i mogućnost pojave simptoma ustezanja.

Ako su kortikosteroidi kontraindicirani, može se razmotriti primjena druge imunosupresivne terapije. Preporučuje se multidisciplinarna konzultacija u kojoj sudjeluje hepatolog, kako bi se najbolje

prilagodilo zamjensko liječenje za kortikosteroide i pratilo individualno stanje bolesnika. Liječnici bi također trebali razmotriti prekid uzimanja kortikosteroida u slučajevima kada su kortikosteroidi neučinkoviti ili se ne podnose. Iskustvo s korištenjem drugih imunosupresivnih lijekova je ograničeno (vidjeti dio 4.8). Ako se ALT nije poboljšao unatoč 4 tjedna na maksimalnoj dozi kortikosteroida i vrijednost mu je iznad $3 \times \text{GGN}$, mogu se razmotriti drugi imunosupresivni lijekovi i, uz to, potrebno je razmotriti daljnju obradu drugih uzroka povišenja ALT-a.

U tijeku su ispitivanja za određivanje optimalnog režima primjene kortikosteroida.

Potrebno je procijeniti sposobnost bolesnika da prima kortikosteroide koji će možda biti potrebni kroz dulje razdoblje. Mora se osigurati da su rizici povezani s opisanom režimom vjerojatno prihvatljivi za pojedinog bolesnika.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije na valoktokogen roksaparvovek povezane s infuzijom mogu imati višestruke manifestacije (poput kožnih, sluzničkih, respiratornih, gastrointestinalnih i kardiovaskularnih manifestacija te pireksije) za koje može biti potrebno smanjenje brzine infuzije, prekid infuzije, farmakološka intervencija i produljeno promatranje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Tijekom i nakon infuzije potrebno je pratiti bolesnika radi mogućih akutnih reakcija na infuziju (vidjeti dio 4.8). Prilikom otpuštanja bolesnika, potrebno je dati mu upute da potraži medicinsku pomoć u slučaju pojave nove ili rekurentne reakcije.

Rizik od trombotskih događaja

Povećana aktivnost faktora VIII može pridonijeti bolesnikovom individualnom, multifaktorskom riziku za venske i arterijske trombotske događaje. Nema iskustva u bolesnika s relevantnim venskim ili arterijskim trombotskim/tromboembolijskim događajima ili poznatom trombofilijom u anamnezi.

U nekih su bolesnika zabilježene povećane aktivnosti faktora VIII na razine veće od GGN (vidjeti dio 4.8).

Prije i nakon primjene valoktokogen roksaparvoveka u bolesnika je potrebno procijeniti faktore rizika za trombozu i opće kardiovaskularne faktore rizika. Na temelju postignutih razina aktivnosti faktora VIII, bolesnika treba savjetovati prema njegovom individualnom stanju. Bolesnici trebaju potražiti hitnu medicinsku pomoć ako primijete znakove ili simptome koji mogu ukazivati na trombotski događaj.

Kontracepcijske mjere u vezi s izlučivanjem transgenske DNA u spermi

Muškarce treba upoznati s potrebom primjene kontracepcijskih mjera za sebe i svoje partnerice reproduktivne dobi (vidjeti dio 4.6).

Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Nema iskustva s doniranjem krvi ili organa, tkiva i stanica za transplantaciju nakon genske terapije temeljene na AAV vektoru. Stoga, bolesnici liječeni ovim lijekom ne smiju darivati krv ili organe, tkiva ili stanice za transplantaciju. Ta informacija nalazi se na kartici za bolesnika koju treba dati bolesniku nakon liječenja.

Imunokompromitirani bolesnici

U klinička ispitivanja prije davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet nije bio uključen nijedan imunokompromitirani bolesnik, uključujući bolesnike podvrgnute imunosupresivnom liječenju unutar 30 dana prije infuzije valoktokogen roksaparvoveka. Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u ovih bolesnika nisu ustanovljene. Primjena u imunokompromitiranih bolesnika temelji se na procjeni

liječnika koji ga propisuje, uzimajući u obzir bolesnikovo opće zdravlje i mogućnost primjene kortikosteroida nakon liječenja valoktokogen roksaparvovekom.

HIV-pozitivni bolesnici

Samo nekoliko bolesnika zaraženih HIV-om liječeno je valoktokogen roksaparvovekom u sklopu kliničkih ispitivanja. Od tih bolesnika, u jednog bolesnika zabilježen je porast jetrenih enzima koji ukazuje na interakciju s efavirenzom, lijekom iz režima liječenja HIV-a. S obzirom na rizik od hepatotoksičnosti i/ili utjecaj na ekspresiju faktora VIII, postojeći antiretrovirusni režim liječenja bolesnika s HIV-om treba pažljivo procijeniti prije početka liječenja i nakon liječenja valoktokogen roksaparvovekom. Treba konzultirati liječnika koji liječi HIV infekciju kako bi razmotrio može li biti dostupan i prikladan manje hepatotoksičan antiretrovirusni režim liječenja za bolesnika, i ako je indicirano, prebacio bolesnika na novi antiretrovirusni režim liječenja kad god je to moguće (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s aktivnim infekcijama

Nema iskustva s primjenom lijeka ROCTAVIAN u bolesnika s akutnim infekcijama (poput akutnih respiratornih infekcija ili akutnog hepatitisa) ili nekontroliranim kroničnim infekcijama (poput kroničnog aktivnog hepatitisa B). Moguće je da takve infekcije utječu na odgovor na valoktokogen roksaparvovek i smanjuju njegovu djelotvornost i/ili izazivaju nuspojave. Stoga je ovaj lijek kontraindiciran u bolesnika s tim infekcijama (vidjeti dio 4.3). Ako postoje znakovi ili simptomi akutnih ili nekontroliranih kroničnih aktivnih infekcija, potrebno je odgoditi liječenje dok se infekcija ne povuče ili ne stavi pod kontrolu.

Bolesnici s inhibitorima faktora VIII, praćenje inhibitora

Bolesnici koji imaju ili su imali inhibitore (neturalizirajuća protutijela) faktora VIII isključeni su iz sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima. Nije poznato utječu li takvi inhibitori ili u kojoj mjeri na sigurnost ili djelotvornost valoktokogen roksaparvoveka.

Svi su bolesnici ostali negativni na inhibitore faktora VIII u svim vremenskim točkama evaluiranim nakon infuzije.

ROCTAVIAN nije indiciran za primjenu u bolesnika s inhibitorima faktora VIII u anamnezi.

Nakon primjene valoktokogen roksaparvoveka, bolesnike je potrebno nadzirati odgovarajućim kliničkim praćenjem i laboratorijskim ispitivanjima zbog moguće pojave inhibitora faktora VIII.

Primjena koncentrata faktora VIII ili hemostatskih lijekova nakon liječenja valoktokogen roksaparvovekom

Nakon primjene valoktokogen roksaparvoveka:

- potrebno je koristiti koncentrate faktora VIII/hemostatske lijekove u slučaju invazivnih postupaka, kirurških zahvata, trauma ili krvarenja, u skladu s važećim smjernicama za liječenje hemofilije i na temelju trenutnih razina aktivnosti faktora VIII.
- Ako su bolesnikove razine aktivnosti faktora VIII konstantno ispod 5 IU/dl, a bolesnik ima ponavljajuće epizode spontanog krvarenja, liječnici bi trebali razmotriti korištenje koncentrata faktora VIII/hemostatskih lijekova kako bi se takve epizode minimizirale, u skladu s važećim smjernicama za liječenje hemofilije. Ciljne zglobove treba liječiti u skladu s relevantnim smjernicama za liječenje.

Ponavljanje liječenja i utjecaj na druge terapije posredovane AAV-om

Još nije poznato može li se i pod kojim uvjetima ponoviti terapija valoktokogen roksaparvovekom te u kojoj mjeri križno reagirajuća protutijela mogu stupiti u interakciju s kapsidama AAV vektora korištenog u drugim genskim terapijama, utječući potencijalno na njihovu djelotvornost.

Rizik od zloćudne bolesti kao rezultat vektorske integracije

Provedena je analiza mjesta integracije na uzorcima jetre 5 bolesnika koji su primali lijek ROCTAVIAN u kliničkim ispitivanjima. Uzorci su prikupljeni približno 0,5 – 4,1 godinu nakon primjene doze. U svim uzorcima uočena je integracija vektora u ljudsku genomsku DNA.

ROCTAVIAN se također može umetati u DNA drugih stanica ljudskog tijela (kako je primijećeno u uzorcima DNA parotidne žlijezde jednog bolesnika koji je primao lijek ROCTAVIAN u kliničkom ispitivanju). Klinički značaj pojedinačnih integracijskih događaja do danas nije poznat, ali je prihvaćeno da pojedinačni integracijski događaji potencijalno mogu doprinijeti riziku od zloćudne bolesti (vidjeti dio 5.3).

Zasad nisu prijavljeni slučajevi zloćudnih bolesti povezanih s liječenjem lijekom ROCTAVIAN. U slučaju pojave zloćudne bolesti potrebno je kontaktirati nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet radi dobivanja uputa o prikupljanju bolesnikovih uzoraka za analizu mjesta integracije.

Dugoročno praćenje

Od bolesnika se očekuje da se upišu u registar za 15-godišnje praćenje bolesnika s hemofilijom, kako bi se potvrdila dugotrajna djelotvornost i sigurnost te genske terapije.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 29 mg natrija po bočici, što odgovara 1,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Prije primjene valoktokogen roksaparoveka potrebno je razmotriti bolesnikove postojeće lijekove kako bi se odredilo treba li ih modificirati kako bi se spriječile očekivane interakcije opisane u ovom dijelu.

Nakon primjene valoktokogen roksaparoveka potrebno je pratiti istodobno primjenjivane lijekove bolesnika, osobito tijekom prve godine, te je potrebno procijeniti potrebu za promjenom istodobno primjenjivanih lijekova na temelju bolesnikovog jetrenog statusa i rizika. Kod uvođenja novog lijeka, preporučuje se pomno praćenje razina ALT-a i razina aktivnosti faktora VIII (npr. tjedno ili svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca) kako bi se procijenili potencijalni učinci na obje razine.

Nisu provedena ispitivanja interakcija *in vivo*.

Izotretinoin

Smanjenje aktivnosti faktora VIII bez povišenja vrijednosti ALT-a zapaženo je u jednog bolesnika nakon započinjanja liječenja sistemskim izotretinoinom nakon infuzije valoktokogen roksaparoveka; aktivnost faktora VIII bila je 75 IU/dl u 60. tjednu i prolazno se smanjila na <3 IU/dl u 64. tjednu nakon početka liječenja izotretinoinom. Nakon prekida liječenja izotretinoinom u 72. tjednu, aktivnost faktora VIII oporavila se na 46 IU/dl u 122. tjednu. Izotretinoin može modulirati ekspresiju određenih gena. Izotretinoin se ne preporučuje u bolesnika koji ostvaruju kliničku korist od primjene lijeka ROCTAVIAN, jer može utjecati na ekspresiju faktora VIII. Treba razmotriti korištenje ne-izotretinoinskih liječenja.

Hepatotoksični lijekovi ili tvari

Iskustvo s primjenom ovog lijeka u bolesnika koji primaju hepatotoksične lijekove ili koriste hepatotoksične tvari je ograničeno. Sigurnost i djelotvornost valoktokogen roksaparoveka u ovim okolnostima nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4).

Jedan HIV-pozitivan bolesnik liječen antiretrovirusnim režimom koji se sastojao od efavirenza, lamivudina i tenofovira imao je asimptomatski povišene vrijednosti ALT-a, AST-a i GGT-a stupnja 3 ($>5,0 \times \text{GGN}$) i povišen serumski bilirubin stupnja 1 ($> \text{GGN}$ i do $1,5 \times \text{GGN}$) u 4. tjednu (stupnjevi su određeni prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), što ukazuje na interakciju s efavirenzom (vidjeti dio 4.4). Reakcija nije reagirala na liječenje kortikosteroidima, ali je reagirala na prestanak primjene efavirenza i potpuno se povukla nakon što je njegov antiretrovirusni režim liječenja promijenjen na režim bez efavirenza. Bolesnik je naknadno vraćen na profilaktičku primjenu koncentrata faktora VIII / hemostatskih lijekova.

Prije primjene valoktokogen roksaparoveka u bolesnika koji su primali potencijalno hepatotoksične lijekove ili u bolesnika koji koriste druge hepatotoksične tvari (uključujući alkohol, potencijalno hepatotoksične biljne lijekove i dodatke prehrani) te prilikom odlučivanja o prihvatljivosti tih tvari nakon liječenja valoktokogen roksaparovekom, liječnici bi trebali razmotriti da oni mogu smanjiti djelotvornost valoktokogen roksaparoveka i povećati rizik od ozbiljnijih jetrenih reakcija, osobito tijekom prve godine nakon primjene valoktokogen roksaparoveka (vidjeti dio 4.4).

Interakcije sa tvarima koje mogu smanjiti ili povećati koncentraciju kortikosteroida u plazmi

Tvari koje mogu smanjiti ili povećati koncentraciju kortikosteroida u plazmi (npr. lijekovi koji induciraju ili inhibiraju citokrom P450 3A4) mogu smanjiti djelotvornost kortikosteroidnog režima liječenja ili povećati njihove nuspojave (vidjeti dio 4.4).

Cijepljenja

Prije infuzije valoktokogen roksaparoveka, provjerite je li bolesnikov cijeplni status ažuran. Raspored cijepljenja bolesnika možda će se morati prilagoditi kako bi se omogućila istodobna primjena imunomodulatorne terapije (vidjeti dio 4.4). Živa cjepiva se ne smiju davati bolesnicima dok primaju imunomodulatornu terapiju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Nisu provedena posebna ispitivanja plodnosti / embriofetalna ispitivanja na životinjama kako bi se potvrdilo može li primjena u žena reproduktivne dobi i tijekom trudnoće biti štetna za novorođenče (teoretski rizik integracije virusnog vektora u fetusne stanice kroz vertikalni prijenos). Štoviše, nema dostupnih podataka za davanje preporuka o konkretnom trajanju primjene kontracepcijskih mjera u žena reproduktivne dobi. Stoga se ROCTAVIAN ne preporučuje u žena reproduktivne dobi.

Kontracepcija nakon primjene u muškaraca

U kliničkim ispitivanjima, nakon primjene lijeka ROCTAVIAN, u spermi je privremeno utvrđena transgena DNA (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tijekom 6 mjeseci nakon primjene lijeka ROCTAVIAN

- liječeni bolesnici reproduktivne dobi i njihove partnerice reproduktivne dobi moraju spriječiti ili odgoditi trudnoću korištenjem dviju učinkovitih mehaničkih metoda kontracepcije, a
- muškarci ne smiju donirati spermu.

Trudnoća

Iskustvo s primjenom ovog lijeka tijekom trudnoće nije dostupno. Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka ROCTAVIAN na reprodukciju kod životinjama. Nije poznato može li ovaj lijek naštetiti fetusu kod primjene u trudnica ili utjecati na reproduktivnu sposobnost. ROCTAVIAN se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se valoktokogen roksaparvovek u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. ROCTAVIAN se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena neklinička ili klinička ispitivanja za procjenu učinka valoktokogen roksaparvoveka na plodnost (vidjeti „Kontracepcija nakon primjene u muškaraca”).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Infuzija valoktokogen roksaparvoveka može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućih nuspojava poput privremene presinkope, omaglice, umora i glavobolje koje su zabilježene ubrzo nakon primjene valoktokogen roksaparvoveka, bolesnike treba savjetovati da budu oprezni prije upravljanja vozilima i rada sa strojevima sve dok nisu potpuno sigurni da ovaj lijek na njih nema štetan utjecaj (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave na lijek ROCTAVIAN bile su povišene vrijednosti ALT-a (80 %), AST-a (67 %) i LDH (54 %), mučnina (37 %) i glavobolja (35 %).

Tablični popis nuspojava

Sljedeće opisane nuspojave temelje se na ukupno 141 bolesniku iz Ispitivanja 270-201 i 270-301, pri čemu su svi primali dozu od 6×10^{13} vg/kg (vidjeti dio 5.1).

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4: Tablični popis nuspojava na valoktokogen roksaparvovek

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	Simptomi nalik gripi	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Razine aktivnosti faktora VIII iznad GGN ^a	Vrlo često
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcija preosjetljivosti ^b	Često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često
	Omaglica ^b	Često
	Presinkopa ^b	Manje često
Srčani poremećaji	Povišen krvni tlak ^b	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Dispneja ^b	Manje često

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, proljev	Vrlo često
	Dispepsija	Često
Poremećaji jetre i žuč ^c	Povećan ALT, povećan AST, povećan GGT, povećan bilirubin i povećan LDH	Vrlo često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip ^d , pruritus ^b	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Povišena kreatin fosfokinaza	Vrlo često
	Mialgija	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor ^e	Vrlo često
	Reakcije povezane s infuzijom ^f	Često

^a Jedan ili više slučajeva razine aktivnosti faktora VIII >170 IU/dl (GGN korištenog testa CSA) ili >150 IU/dl (GGN korištenog testa OSA). Vidjeti „Opis odabranih nuspojava”.

^b Smatra se nuspojavom samo tijekom prvih 48 sati nakon infuzije.

^c Odražava odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova iznad GGN.

^d Osip uključuje makulopapulozni osip i urtikariju.

^e Umor uključuje letargiju i malaksalost.

^f Reakcije povezane s infuzijom uključuju manifestacije na koži, sluznici i dišnim putovima (uključujući urtikariju, pruritus, makulopapulozni osip, kihanje, kašalj, dispneju, rinoreju, suženje oči i trnce u grlu), gastrointestinalne (uključujući mučninu i proljev), kardiovaskularne (uključujući povišeni krvni tlak, hipotenziju, tahikardiju i presinkopu) i mišićno-koštane (uključujući mialgiju i bol u donjem dijelu leđa), kao i pireksiju, tresavicu i zimicu.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

Nuspojave povezane s infuzijom imalo je jedanaest bolesnika (8%; 11/141) sa simptomima tijekom ili unutar 6 sati nakon završetka infuzije, koje su uključivale jedno ili više od sljedećeg: manifestacije na koži, sluznicama i dišnim putovima (uključujući urtikariju, pruritus, makulopapularni osip, kihanje, kašljanje, dispneju, rinoreju, suzne oči i trnce u grlu), gastrointestinalne manifestacije (uključujući mučninu i proljev), kardiovaskularne manifestacije (uključujući povišen krvni tlak, hipotenziju, tahikardiju i presinkopu) te mišićno-koštane manifestacije (uključujući mialgiju i bol u donjem dijelu leđa) kao i pireksiju, tresavicu i zimicu. Medijan vremena do nastupa bio je 1 sat (raspon: 0,25; 5,87) nakon početka infuzije, i medijan trajanja bio je 1 sat. Četiri bolesnika imalo je reakcije tijekom infuzije. Troje od tih bolesnika imalo je reakciju preosjetljivosti CTCAE stupnja 3 i bio je potreban privremeni prekid infuzije, a zatim je infuzija ponovno primijenjena sporijom brzinom. Svi bolesnici koji su imali reakcije povezane s infuzijom, primili su svoje infuzije do kraja. Sedam od 11 bolesnika primilo je jedan ili više sljedećih lijekova: sistemske antihistaminike, kortikosteroide i/ili antiemetike. Osim toga, 1 bolesnik je primio intravenske tekućine i adrenalin. Svi događaji reakcija povezanih s infuzijom povukli su se bez posljedica.

Odstupanja u rezultatima testova funkcije jetre

Odstupanja u rezultatima testova funkcije jetre nakon primjene lijeka ROCTAVIAN prikazani su u Tablici 5. Povećanja ALT-a su dodatno okarakterizirana jer mogu biti popraćena smanjenom aktivnošću faktora VIII i mogu ukazivati na potrebu uvođenja liječenja kortikosteroidima (vidjeti dio 4.4).

Tablica 5: Odstupanja u rezultatima testova funkcije jetre u bolesnika koji su primili 6×10^{13} vg/kg lijeka ROCTAVIAN u ispitivanjima 270-201 i 270-301

	Broj bolesnika (%) N = 141
Povećanja ALT-a >GGN	113 (80 %)
CTCAE stupnja 2 ^a	28 (20 %)
CTCAE stupnja 3 ^b	12 (9 %)
Povećanja ALT-a >GGN^c	95 (67 %)
CTCAE stupnja 2 ^a	15 (11 %)
CTCAE stupnja 3 ^b	9 (6 %)
Povećanja GGT-a >GGN^c	19 (13 %)
CTCAE stupnja 2 ^a	1 (1 %)
CTCAE stupnja 3 ^b	1 (1 %)
Povećanja bilirubina >GGN^{c,d}	17 (12 %)
CTCAE stupnja 2 ^e	5 (4 %)
Povećanja LDH-a >GGN	76 (54 %)

^a CTCAE stupnja 2: $>3,0$ i do $5,0 \times$ GGN

^b CTCAE stupnja 3: $>5,0 \times$ GGN

^c Vrijednosti nakon početka ispitivanja temelje se na najvišem stupnju prema CTCAE

^d Nijedan bolesnik nije imao povišenje CTCAE stupnja 3

^e CTCAE stupnja 2: $>1,5$ i do $3,0 \times$ GGN

Povišenja ALT-a

Većina povišenja ALT-a iznad GGN-a (50 %) dogodila su se unutar prvih 26 tjedana; 34 % povišenja ALT-a dogodila su se unutar 27. do 52. tjedna, a 16 % povišenja ALT-a dogodila su se nakon 52 tjedna nakon primjene. Medijan trajanja povišenja ALT-a iznad GGN-a bio je 2 tjedna. Devedeset i jedan od 141 bolesnika (65 %) imao je dvije ili više epizoda povišenja ALT-a iznad GGN-a.

Dvanaest (9 %) bolesnika imalo je povišenja ALT-a stupnja 3 (ukupno 15 epizoda). Raspon povišenja ALT-a stupnja 3 bio je od 216 IU/dl do 623 IU/dl. Većina povišenja ALT-a stupnja 3 (73 %) dogodila su se unutar prvih 26 tjedana, 3 (20%) su se dogodila unutar 27. do 52. tjedna, a 1 (7 %) se dogodio nakon 52 tjedna nakon primjene. Sva povišenja ALT-a stupnja 3 povukla su se primjenom kortikosteroida, uključujući 2 bolesnika koji su primili i.v. metilprednizolon.

U bolesnika koji su imali povišenja ALT-a iznad GGN-a, medijan (raspon) vremena do početnog smanjenja ALT-a (definirano kao prvi pad od najmanje 10 IU/l ili $ALT \leq GGN$) nakon uvođenja liječenja kortikosteroidima ili povišenja doze kortikosteroida bio je 8 (2; 71) dana.

Primjena imunosupresiva za sprječavanje ili ublažavanje povišenja ALT-a

U ispitivanju 270-301, 106 od 134 bolesnika (79%) primalo je liječenje kortikosteroidima (prednizon ili prednizolon) kao odgovor na povišenja ALT-a počevši od medijana od 8 tjedana nakon primjene lijeka ROCTAVIAN. Većina tih bolesnika (93%; 99 od 106) započelo je liječenje kortikosteroidima unutar prvih 26 tjedana, 6 bolesnika (4 %) započelo je liječenje kortikosteroidima između 26. i 52. tjedna, a 1 bolesnik je započeo liječenje kortikosteroidima nakon 52 tjedna. Raspon vremena uvođenja kortikosteroida potaknut je varijabilnošću u vremenu prvog povišenja ALT-a među bolesnicima i razlikama u definiranim kriterijima praga ALT-a za uvođenje kortikosteroida koji su se mijenjali tijekom ispitivanja. Medijan (raspon) ukupnog trajanja primjene kortikosteroida (uključujući ponovljeno liječenje) bio je 33 (3; 86) tjedna. Produljenje trajanja režima kortikosteroida također je primijećeno u bolesnika koji nisu postigli razinu aktivnosti faktora VIII > 5 IU/dl (bolesnici koji su imali slab odgovor). Produljenje trajanja liječenja kortikosteroidima nije dovelo do značajne koristi za razine faktora VIII (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju 270-301 bolesnici su primali zamjenske imunosupresivne lijekove (engl. *alternative immunosuppressants*, AIS) koji nisu prednizon ili prednizolon, zbog nemogućnosti podnošenja kortikosteroida ili neučinkovitosti kortikosteroida. Sedamnaest (13 %) bolesnika imalo je razinu ALT-a iznad GGN-a prije primanja AIS-a. Ti su lijekovi uključivali jedan ili više od sljedećeg: takrolimus, mikofenolat i budezonid. Intravenski metilprednizolon primijenjen je kod 2 bolesnika zbog povišenja ALT-a stupnja 3.

Razine aktivnosti faktora VIII iznad GGN-a

U ispitivanjima 270-301 i 270-201 uočen je jedan ili više slučajeva razine aktivnosti faktora VIII iznad GGN-a (vidjeti Tablicu 6 i dio 4.4). Dva bolesnika imala su prolazne razine aktivnosti faktora VIII iznad granice kvantifikacije testova (>463 IU/dl za CSA i 500 IU/dl za OSA). Jedan bolesnik je primio enoksaparin za profilaksu venske tromboembolije na temelju individualnih čimbenika rizika tog bolesnika. Četiri od 38 (11%) bolesnika u ispitivanju 270-301 i niti jedan od bolesnika u ispitivanju 270-201 imali su razine aktivnosti faktora VIII i dalje iznad GGN-a u vrijeme prestanka prikupljanja podataka.

Tablica 6: Razine aktivnosti faktora VIII iznad razina GGN-a^a

	Ispitivanje 270-301 Populacija predviđena za liječenje (N = 134)		Ispitivanje 270-201 Kohorta koja je primala dozu od 6×10^{13} vg/kg (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Udio bolesnika n (%)	38 (28%)	16 (12%)	4 (57%)	2 (29%)
Vrijeme do prve izmjerene vrijednosti faktora VIII >GGN (u tjednima) Srednja vrijednost (SD) Medijan (raspon)	15,2 (7,8) 13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (6,0) 18,1 (8,3; 29,1)	22,4 (8,5) 20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (4,9) 24,7 (21,3; 28,1)
Vremensko trajanje vrijednosti faktora VIII > GGN (u tjednima) Srednja vrijednost (SD) Medijan (raspon)	27,4 (29,6) 11,8 (0,7; 97,7)	20,2 (20,6) 13,5 (0,7; 62,9)	34,8 (33,0) 31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (0,5) 2,4 (2,0; 2,7)

^a GGN od >150 IU/dl za OSA i GGN od >170 IU/dl za CSA.

Imunogenost

U ispitivanjima 270-2011 i 270-301, svi bolesnici koji su primali liječenje morali su biti negativni na anti-AAV5 protutijela i negativni (<0,6 BU) na inhibitore faktora VIII u Nijmegen-modificiranom Bethesda testu nakon kumulativno najmanje 150 dana izloženost nadomjesnoj terapiji faktora VIII (vidjeti dijelove 4.1 i 4.4).

Nakon infuzije lijeka ROCTAVIAN, svi bolesnici su ostali negativni na inhibitore faktora VIII u svim vremenskim točkama evaluiranim nakon infuzije sve do prestanka prikupljanja podataka.

Svi su bolesnici serokonvertirani pozitivno na anti-AAV5 protutijela unutar 8 tjedana od primjene. Srednja vrijednost ukupnog titra anti-AAV-5 protutijela dostigla je vrhunac 36 tjedana nakon primjene i ostala relativno stabilna do zadnje testirane vremenske točke.

Bolesnici liječeni lijekom ROCTAVIAN testirani su na stanični imunosni odgovor protiv kapside AAV5 i transgeni proizvod faktor VIII pomoću testa IFN- γ ELISpot. U većine bolesnika s dostupnim podacima utvrđeni su stanični imunosni odgovori specifično na kapsidu AAV5 vektora počevši od 2. tjedna nakon primjene doze i često su opadali ili postali ponovno negativni tijekom prva

52 tjedna. Stanični imunski odgovor protiv kapside AAV5 bili su povezani s višim srednjim vrijednostima ALT u odgovarajućim vremenskim točkama.

Odgovori specifično na faktor VIII otkriveni su u manjem broju ispitanika, često sporadično samo u jednoj vremenskoj točki, postajući ponovno negativni u većine bolesnika. Nije bilo moguće otkriti povezanost između staničnog imunskog odgovora na faktor VIII i ALT-a ili mjera aktivnosti faktora VIII.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema iskustva sa slučajnom infuzijom previsokog volumena doze. Ako se smatra potrebnim, predoziranje je potrebno liječiti simptomatskom i potpornom terapijom. Primjena doza viših od preporučenih može rezultirati većim razinama aktivnosti faktora VIII i teoretski može biti povezana s povećanim rizikom od razvoja trombotskih događaja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: <nije još dodijeljena>, ATK oznaka: <nije još dodijeljena>

Mehanizam djelovanja

Valoktokogen roksaparvovek je vektor u genskoj terapiji, a temelji se na adenoasociranom virusu serotipa 5 (AAV5) koji uzrokuje ekspresiju gena za SQ oblik rekombinantnog ljudskog faktora VIII (hFVIII-SQ) s uklonjenom B domenom koji je pod kontrolom promotora specifičnog za jetru. Ekspimirani hFVIII-SQ zamjenjuje nedostajući koagulacijski faktor VIII koji je potreban za učinkovitu hemostazu. Nakon infuzije valoktokogen roksaparvoveka, vektorska DNA se obrađuje *in vivo* kako bi se formirali episomalni transgeni pune duljine koji perzistiraju kao stabilni oblici DNA koji podržavaju dugoročnu proizvodnju hFVIII-SQ.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinak valoktokogen roksaparvoveka procijenjen je razinama aktivnosti cirkulirajućeg faktora VIII (vidjeti u nastavku pododlomak „Klinička djelotvornost i sigurnost”).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost jedne intravenske infuzije od 6×10^{13} vg/kg valoktokogen roksaparvoveka procijenjena je u otvorenom ispitivanju faze 3 s jednom skupinom (ispitivanje 270-301) u odraslih muškaraca (u dobi od 18 godina i stariji) s teškom hemofilijom A (aktivnost rezidualnog faktora VIII ≤ 1 IU/dl). Bolesnici su liječeni profilaktičnom nadomjesnom terapijom faktorom VIII najmanje 12 mjeseci prije uključanja u ispitivanje i izloženi koncentratima faktora VIII.

Ispitivanje je isključivalo bolesnike s aktivnom infekcijom hepatitisom B ili C, prethodnom biopsijom jetre koja je pokazala značajnu fibrozu (stupnja 3 ili 4 na Batts-Ludwigovoj ljestvici ili ekvivalentu), poznatom cirozom jetre ili sa zloćudnom bolesti jetre u anamnezi. Osim povišene ukupne vrijednosti bilirubina u 2 bolesnika s Gilbertovim sindromom, vrijednosti ALT-a, AST-a, GGT-a, bilirubina i alkalne fosfataze bile su normalne ili ispod $1,25 \times$ GGN u ispitivanju 270-301. Utvrđena protutijela na

AAV5 prilikom probira, aktivne infekcije i/ili venski ili arterijski trombotički / tromboembolijski događaji u anamnezi (osim tromboza povezanih s kateterom) ili poznata trombofilija bili su kriteriji za isključenje iz ispitivanja 270-301. Bolesnici s imunokompromitiranim stanjem (uključujući bolesnike na imunosupresivnim lijekovima) bili su isključeni. Vidjeti dio 4.4.

U ispitivanju 270-301, 134 bolesnika (koji čine populaciju predviđenu za liječenje; engl. *intent to treat population*, ITT), u dobi od 18 do 70 godina (medijan: 30 godina; 1 bolesnik (0,7 %) imao je ≥ 65 godina), primilo je 6×10^{13} vg/kg lijeka ROCTAVIAN s praćenjem u rasponu od 66 do 197 tjedana (prosjeak: 122 tjedna). Populacija je bila sastavljena od 72 % pripadnika bijele rase (96 bolesnika), 14 % Azijata (19 bolesnika), 11 % pripadnika crne rase (15 bolesnika) i 3 % ostalo ili nije specificirano. Sto trideset i dva (132) bolesnika bila su HIV negativna (modificirana populacija predviđena za liječenje; mITT). Sto dvanaest (112) bolesnika prethodno je sudjelovalo u neintervencijskom ispitivanju (engl. *non interventional study*, NIS) s najmanje 6 mjeseci prospektivno prikupljenih osnovnih podataka prije uključivanja u ispitivanje 270-301. Sto šest od tih 134 bolesnika započelo je liječenje kortikosteroidima samo kao odgovor na povišeni ALT (općenito počevši sa 60 mg/dan i postupno smanjujući nakon toga); vidjeti dio 4.8.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena aktivnosti faktora VIII u 104. tjednu nakon infuzije lijeka ROCTAVIAN u odnosu na početnu vrijednost (imputirano kao 1 IU/dl), mjereno uz pomoć testa CSA. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su promjena u odnosu na početnu vrijednost ABR-a koja zahtijeva egzogeni faktor VIII i analizirana upotreba egzogenog faktora VIII u razdoblju nakon profilakse faktorom VIII.

Aktivnost faktora VIII

Razine aktivnosti faktora VIII (IU/dl) tijekom vremena nakon infuzije lijeka ROCTAVIAN prikazane su u Tablici 7 pomoću testova CSA i OSA. Sljedeće centralne laboratorijske pretrage korištene su u kliničkim ispitivanjima: elagidna kiselina za OSA (slični su rezultati dobiveni za silicij i kaolin) i govedi faktor IX za CSA (slični su rezultati dobiveni za ljudski faktor IX). Vremenski profil aktivnosti faktora VIII općenito je karakteriziran trofaznim odgovorom s brzim porastom unutar otprilike prvih 6 mjeseci, nakon čega slijedi početni pad, a zatim postupniji pad nakon toga.

Tablica 7: Razine aktivnosti faktora VIII (IU/dl) tijekom vremena u bolesnika s teškom hemofilijom A^a (populacija predviđena za liječenje; N = 134)

Vremenska točka	Bolesnici (n)	Razine aktivnosti faktora VIII (IU/dl) ^b	
		CSA	OSA
6. mjesec Srednja vrijednost (SD) Medijan (raspon)	134	52,6 (54,8) 38,1 (0; 367,3)	80,8 (79,5) 60,5 (1,8; 483,9)
12. mjesec Srednja vrijednost (SD) Medijan (raspon)	134	42,4 (45,3) 23,9 (0; 231,2)	63,4 (64,5) 40,2 (0; 311,1)
18. mjesec Srednja vrijednost (SD) Medijan (raspon)	134	26,1 (30,8) 13,2 (0; 167,9)	38,6 (44,1) 21,4 (0; 232,2)
24. mjesec Srednja vrijednost (SD) Medijan (raspon)	134	22,7 (32,8) 11,7 (0; 187,1)	35,6 (47,0) 21,4 (0; 271,3)
36. mjesec Srednja vrijednost (SD) Medijan (raspon)	19	15,2 (20,4) 8,4 (0; 62,2)	24,6 (29,6) 15,0 (0; 93,4)

^a Bolesnici s rezidualnim faktorom VIII ≤ 1 IU/dl što je dokazano medicinskom anamnezom.

^b Na temelju medijana mjerenja razine aktivnosti faktora VIII obavljenih tijekom 23. do 26. tjedna za 6. mjesec, tijekom 49. do 52. tjedna za 12. mjesec, 4-tjednog okvira oko 76. tjedna za 18. mjesec, 4-tjednog okvira oko 104. tjedna za 24. mjesec i u 156. tjednu za 36. mjesec.

Udio bolesnika koji su postigli pragove razine aktivnosti faktora VIII po godinama prikazan je u Tablici 8 pomoću testova CSA i OSA. Većina (95 %) bolesnika koji dosegnu razine aktivnosti faktora VIII od ≥ 5 IU/dl to postignu unutar 5 mjeseci nakon infuzije.

Tablica 8: Bolesnici prema postignutim pragovima aktivnosti faktora VIII u ispitivanju 270-301 po godinama (populacija predviđena za liječenje; N = 134)

Postignut prag aktivnosti faktora VIII prema testu ^a	1. godina N = 134 n (%)	2. godina N = 134 n (%)	3. godina N = 19 n (%)
CSA			
>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%)
OSA			
>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 Na temelju medijana mjerenja razine aktivnosti faktora VIII obavljenih tijekom 49. do 52. tjedna u 1. godini, 4-tjednog okvira oko 104. tjedna za 2. godinu i 6-tjednog okvira oko 156. tjedna za 3. godinu.

^b 3 IU/dl donja je granica kvantifikacije za korišteni test CSA, a 1 IU/dl donja je granica kvantifikacije za korišteni test OSA.

Anualizirana stopa krvarenja (ABR) i anualizirana primjena egzogenog faktora VIII

Rezultati za ABR i primjenu egzogenog faktora VIII nakon liječenja lijekom ROCTAVIAN u ispitivanju 270-301 za bolesnike koji su prethodno bili uključeni u neintervencijsko ispitivanje prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9: ABR i analizirana primjena faktora VIII na početku ispitivanja 270-301 i nakon završetka profilaktičke primjene faktora VIII

		Ispitivanje 270-301	
		Bolesnici iz neintervencijskog ispitivanja (NIS) N = 112	
		Početna vrijednost	Razdoblje nakon završetka profilaktičke primjene faktora VIII
Trajanje prikupljanja podataka (tjedan)	Srednja vrijednost (SD)	36,5 (9,4)	108,8 (10,4)
	Medijan (raspon)	32,9 (26; 68)	105,6 (91; 143)
ABR (krvarenja/godina) za krvarenja liječena nadomjesnim egzogenim faktorom VIII			
Ukupno^a	Srednja vrijednost (SD)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Medijan (raspon)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 17,3)
	Promjena od početne vrijednosti		
	Srednja vrijednost (SD) 95 % CI	-4,1 (6,6) -5,3; -2,9	
Krvarenja u zglobovima	Bolesnici sa 0 krvarenja	32 %	74 %
	Srednja vrijednost (SD)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Medijan (raspon)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 12,3)
Krvarenja u ciljnim zglobovima^b	Bolesnici sa 0 krvarenja	44 %	83 %
	Srednja vrijednost (SD)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)
	Medijan (raspon)	0 (0; 9,2)	0 (0; 3,2)
Spontana krvarenja	Bolesnici sa 0 krvarenja	88 %	96 %
	Srednja vrijednost (SD)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Medijan (raspon)	0 (0; 21,3)	0 (0; 12,8)
Anualizirana upotreba faktora VIII			
Stopa infuzije (infuzija/godina)	Srednja vrijednost (SD)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Medijan (raspon)	128,6 (39,5; 363,8)	0 (0; 59,8)
	Promjena od početne vrijednosti		
	Srednja vrijednost (SD) 95 % CI	-133,3 (52,0) -143,0; -123,5	
Stopa primjene (IU/kg/godina)	Srednja vrijednost (SD)	3961 (1751)	70 (209)
	Medijan (raspon)	3754 (1296; 11 251)	0 (0; 1480)
	Promjena od početne vrijednosti		
	Srednja vrijednost (SD) 95 % CI	-3891 (1761) -4221; -3562	
Bolesnici s nula infuzija faktora VIII		0 %	61 %

^a Krvarenja zbog kirurškog zahvata/postupaka nisu obuhvaćena.

^b Ciljni zglobovi na početku ispitivanja, prema procjeni ispitivača, utvrđeni su tijekom probirnog pregleda.

U ispitivanju 270-301 bolesnici (populacija predviđena za liječenje), ABR za krvarenja liječena nadomjesnim egzogenim faktorom VIII [medijan (raspon): 0 (0; 27,3) krvarenja godišnje] i analizirana primjena faktora VIII [medijan (raspon): 0 (0; 50,7) infuzija godišnje] bili su slični bolesnicima koji su prethodno bili uključeni u NIS prikazan u Tablici 9 za razdoblje nakon završetka profilaktičke primjene faktora VIII nakon što je primijenjen lijek ROCTAVIAN. Medijan (raspon)

vremena do prekida profilaktičke primjene koncentrata faktora VIII bio je 4 (0,1; 16,7) tjedna, pri čemu je 131 od 134 bolesnika prekinuo primjenu unutar 8 tjedana.

Sto dvadeset i osam od 134 bolesnika (96 %) ostalo je bez profilakse nakon primjene lijeka ROCTAVIAN; šest bolesnika vratilo se kontinuiranoj profilaktičkoj primjeni faktora VIII/drugih hemostatskih lijekova (raspon: 58, 165 tjedna).

Dugoročni učinak

Podaci o trajanju liječenja u ovoj fazi još su ograničeni. Podaci o trajanju od najmanje 2 godine dostupni su u ispitivanju 270-301. Osim toga, dostupni su 5-godišnji podaci praćenja od 7 bolesnika koji su primali preporučenu dozu od 6×10^{13} vg/kg u ispitivanju 270-201, a bolesnici su nastavili pokazivati klinički značajan odgovor na liječenje.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ROCTAVIAN u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju hemofilije A (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Razine valoktokogen roksaparvovek transgene DNA (ukupna količina vektorske DNA) u različitim tkivima (procijenjene u nekliničkim ispitivanjima), krvi i izlučenim matricama utvrđene su pomoću kvantitativne lančane reakcije polimerazom (qPCR). Ovaj je test osjetljiv na transgenu DNA, uključujući i fragmente degradirane DNA. Test ne pokazuje je li DNA prisutna u kapsidi vektora, u stanicama ili u fluidnoj fazi matriksa (npr. u krvnoj plazmi, sjemenoj tekućini) ili je li prisutan netaknut vektor. Matrice plazme i sperme dodatno su procijenjene mjerenjem inkapsulirane (potencijalno infektivne) vektorske DNA pomoću imunoprecipitacijskog kvantitativnog PCR testa u ispitivanjima 270-201 i 270-301.

Klinička farmakokinetika i izlučivanje

Primjena lijeka ROCTAVIAN rezultirala je utvrđivanjem vektorske DNA u krvi i svim procijenjenim izlučenim matricama, s vršnom koncentracijom opaženom između 1. dana i 9. dana nakon primjene. Vršna koncentracija vektorske DNA opažena je u krvi, a potom u slini, spermi, stolici i urinu. Vršna koncentracija opažena do danas u krvi u ispitivanjima 270-201 i 270-301 bila je 2×10^{11} vg/ml. Maksimalna količina u bilo kojoj izlučenoj matrici bila je 1×10^{10} vg/ml. Nakon što dosegne maksimum u matriksu, koncentracija transgene DNA postojano opada.

U 141 procjenjivanog bolesnika iz ispitivanja 270-201 i 270-301, inkapsulirana (potencijalno infektivna) vektorska DNA bila je utvrđena u plazmi do 10 tjedana nakon primjene lijeka ROCTAVIAN.

U 140 procjenjivanih bolesnika iz ispitivanja 270-201 i 270-301, svi su bolesnici postigli klirens vektorske DNA u spermi s maksimalnim vremenom do klirensa od 36 tjedana. U 138 procjenjivanih bolesnika iz ispitivanja 270-201 i 270-301, maksimalno vrijeme do klirensa inkapsulirane (potencijalno infektivne) vektorske DNA u spermi bilo je 12 tjedana.

U oba ispitivanja, svi bolesnici su eliminirali mokraćom, 140 (99 %) bolesnika eliminirali su pljuvačkom, a 119 (84 %) bolesnika eliminirali su stolicom do trenutka prestanka prikupljanja podataka. Maksimalno vrijeme do klirensa bilo je 8 tjedana za mokraću, 26 tjedana za slinu i 88 tjedana za stolicu.

Čini se da su veličina i trajanje izlučivanja neovisni o postignutoj aktivnosti faktora VIII u bolesnika.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Farmakokinetička ispitivanja s valoktokogen roksaparvovekom nisu provedena u posebnim populacijama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksičnost

Jedna intravenski primijenjena doza od najviše 2×10^{14} vg/kg valoktokogen roksaparvoveka u imunokompetentnih mužjaka miševa s netaknutom koagulacijom (CD1 miševi), koji su potom praćeni tijekom razdoblja do 26 tjedana, pokazala je ovisnost o dozi za razine ekspimiranog proteina hFVIII-SQ u plazmi i ukupne aktivnosti faktora VIII u plazmi. Transgena DNA utvrđena je pretežno u slezeni i jetri, s manjim razinama DNA još uvijek utvrđenim na kraju ispitivanja (182. dan) u plućima, mezenteričnim limfnim čvorovima, bubregu, srcu, testisima i mozgu. Transkripti vektorske RNK također su utvrđeni pretežno u jetri s preostalim niskim razinama RNK u plućima, srcu, mozgu, bubregu, limfnim čvorovima, slezeni i testisima na kraju ispitivanja (182. dan).

Nije bilo toksičnosti povezanih s valoktokogen roksaparvovekom u CD1 miševa promatranih tijekom 26 tjedana nakon pojedinačnih doza do 2×10^{14} vg/kg, osim uzorka krvarenja, nekroze i fibroze, koji se javljaju prvenstveno u srcu, plućima, epididimisu i timusu koji je bio u skladu s koagulopatijom vjerojatno uzrokovanom stvaranjem protutijela usmjerenih protiv ekspimiranog hFVIII-SQ, koja su također križno reagirala s mišjim proteinom faktorom VIII.

U ispitivanjima koji ne zahtijevaju dobru laboratorijsku praksu (engl. *non-GLP*) provedenima u neljudskih primata doziranima do 6×10^{13} vg/kg, uočen je imunosni odgovor specifičan za kapsidu AAV5 i imunosni odgovor specifičan za heterologni protein hFVIII-SQ, povezan s prolaznim produljenjem aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTT) u podskupini neljudskih primata.

Genotoksičnost

Integracija vektora pronađena je nakon procjene uzoraka jetre u 12 neljudskih primata, prikupljenih do 26 tjedana nakon doza do 6×10^{13} vg/kg valoktokogen roksaparvoveka (što je doza koja odgovara preporučenoj dozi u ljudi) (vidjeti dio 4.4 „Rizik od zloćudne bolesti kao rezultat vektorske integracije”).

Kancerogenost

Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti valoktokogen roksaparvoveka.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena posebna ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti, uključujući embriofetalne procjene i procjene plodnosti s lijekom ROCTAVIAN, budući da muškarci čine većinu populacije bolesnika koji se liječe lijekom ROCTAVIAN. Budući da je procijenjeno da hFVIII-SQ DNA perzistira oko/do 67 tjedana u testisima CD1 miševa nakon i.v. injekcije doze od 6×10^{13} vg/kg, potencijal za vertikalni prijenos na potomstvo ispitan je kod Rag2^{-/-} miševa. Nije bilo slučajeva prijena zametnim stanicama na mladunčad mužjaka miševa koji su dobili dozu valoktokogen

roksaparvoveka prilikom procjene jetre mladunčadi u prvoj liniji potomaka (F1) na prisutnost hFVIII-SQ DNA uz pomoć qPCR-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat (E339)
Manitol (E421)
Poloksamer 188
Natrijev klorid
Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (E339)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Odmrznut lijek: kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni nakon odmrzavanja dokazana je tijekom 10 sati na 25 °C, uključujući vrijeme čuvanja u netaknutoj bočici, vrijeme pripreme u štrcaljkama te vrijeme za infuziju (vidjeti dio 6.6).

Ako je potrebno, netaknuta bočica (čep još nije probijen) koja je odmrznuta, može se čuvati u hladnjaku (na temperaturi od 2 °C do 8 °C) do 3 dana, u uspravnom položaju i zaštićena od svjetlosti (tj. u originalnoj kutiji).

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika (vidjeti dio 6.6).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti zamrznuto na temperaturi ≤ -60 °C. ROCTAVIAN mora ostati zamrznut dok bolesnik nije spreman za liječenje kako bi se osiguralo da je vijabilan lijek dostupan za primjenu. Nakon što se odmrzne, nemojte ponovno zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. Čuvati u uspravnom položaju.

Za uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 10 ml (ciklična olefinska polimerska plastična smola) s čepom (klorobutilna guma s fluoropolimernim premazom), zaštitnim prstenom (aluminij) i *flip-off* kapicom (polipropilen) koja sadrži 8 ml otopine za infuziju.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Svaka bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme (GMO).

Tijekom pripreme, primjene i odlaganja otopine valoktokogen roksaparvovek i materijala koji su došli u kontakt s otopinom (kruti i tekući otpad), potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (uključujući ogrtač, zaštitne naočale, maske i rukavice).

Lijek ROCTAVIAN ne smije se izlagati svjetlu ili ultraljubičastom zračenju dezinfekcijske lampe.

Lijek ROCTAVIAN mora se pripremiti primjenom aseptičke tehnike.

Pri sastavljanju sistema za infuziju, obavezno je osigurati da se površina komponenata koje dolaze u kontakt s otopinom lijeka ROCTAVIAN sastoji od kompatibilnih materijala navedenih u Tablici 10.

Tablica 10: Kompatibilni materijali komponenti sustava za infuziju

Komponenta	Kompatibilni materijali
Štrcaljke za infuzijsku pumpu	Polipropilenski cilindar s vrhom klipa od sintetičke gume
Zatvarač štrcaljke	Polipropilen
Infuzijske cijevi ^a	Polietilen
Linijski (<i>in-line</i>) filtar	Poliviniliden-fluoridni filtar s kućištem od polivinilklorida
Infuzijski kateter	Polimer na bazi poliuretana
Ventilni mehanizam	Polikarbonat
Igle za izvlačenje sadržaja iz bočica	Nehrđajući čelik

^a Ekstenzije cijevi ne smiju prijeći približno 100 cm duljine.

ROCTAVIAN se mora infundirati korištenjem infuzijske pumpe sa štrcaljkom s kontrolom protoka.

Moraju se pripremiti sljedeće štrcaljke:

- Štrcaljke koje sadrže lijek ROCTAVIAN (broj štrcaljki ovisi o volumenu doze bolesnika).
- Jednu štrcaljku koja sadrži natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) otopinu za injekciju za ispiranje infuzijske cijevi nakon infuzije lijeka ROCTAVIAN.

Za infuziju su potrebni visokovolumenski, linijski filtri s porama veličine od 0,22 mikrometra s niskim vezanjem proteina i maksimalnim radnim tlakom primjerenim za infuzijsku pumpu sa štrcaljkom ili postavke pumpe. Potrebno je osigurati dostupnost dovoljnog broja zamjenskih filtara prema specifikaciji filtara za maksimalni volumen filtrirane tekućine.

Odmrzavanje i pregled

- ROCTAVIAN se mora odmrznuti na sobnoj temperaturi. Nemojte odmrzavati ili zagrijavati bočice na bilo koji drugi način. Vrijeme odmrzavanja je približno 2 sata.
- Svaku bočicu čuvajte u njenoj originalnoj kutiji do odmrzavanja. ROCTAVIAN je osjetljiv na svjetlost.
- Izvadite iz pakiranja potreban broj bočica.
- Pregledajte bočice za oštećenja na bočici ili zatvaraču. Nemojte koristiti bočicu ako je oštećena.
- Stavite bočice uspravno. Kako biste postigli optimalno odmrzavanje, ravnomjerno ih rasporedite ili stavite u stalke koji su držani na sobnoj temperaturi.
- Vizualno potvrdite da su sve bočice odmrznute. Ne bi trebalo biti vidljivog leda. Svaku bočicu okrenite vrlo nježno 5 puta kako bi se sadržaj izmiješao. Važno je minimizirati pjenjenje. Ostavite otopinu da se slegne oko 5 minuta prije nego nastavite.
- Potom vizualno pregledajte potpuno odmrznute bočice. Nemojte koristiti bočicu ako otopina nije bistra i bezbojna do blijedo žuta ili ako sadrži vidljive čestice.

Radi mikrobiološke sigurnosti, odmrznutu otopinu čuvajte u bočicama sve dok je nije potrebno izvući u štrcaljke za infuziju.

Vremenski okvir za daljnju pripremu i primjenu

Nakon odmrzavanja, infuziju otopine potrebno je obaviti unutar vremenske granice od 10 sati stabilnosti lijeka u primjeni na temperaturi od 25 °C (vidjeti dio 6.3). Vrijeme infuzije ovisi o volumenu infuzije, brzini i odgovoru bolesnika te može trajati, primjerice, 2 do 5 sati ili duže za bolesnika tjelesne težine 100 kg.

Ekstrakcija u štrcaljke

Pomoću oštih igala veličine 18 G do 21 G, polako izvucite cijeli izračunati volumen doze lijeka ROCTAVIAN iz bočica u štrcaljke.

Dodavanje linijskog filtra i punjenje sustava za infuziju

- Umetnite linijski filtar u blizini mjesta infuzije.
- Napunite cijevi i filtar lijekom ROCTAVIAN.
- Prilikom zamjene filtera tijekom infuzije, koristite natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) otopinu za injekciju za punjenje i ispiranje.

Primjena

- Nemojte primijeniti ovaj lijek prije nego što otopina dosegne sobnu temperaturu.
- Otopinu primijenite infuzijom kroz odgovarajuću perifernu venu, koristeći infuzijski kateter i programabilnu infuzijsku pumpu sa štrcaljkom.
- Infuziju započnite brzinom od 1 ml/min. Ako bolesnik dobro podnosi, brzina se može povećati svakih 30 minuta za 1 ml/min do maksimalne brzine od 4 ml/min (vidjeti dio 4.2). Ako je klinički indicirano kod reakcije povezane s infuzijom, smanjite brzinu ili zaustavite infuziju i, ako je potrebno, primijenite dodatne lijekove poput sistemskih antihistaminika, kortikosteroida i/ili intravenskih tekućina radi zbrinjavanja reakcija na infuziju ili prije ponovnog započinjanja infuzije. Kod ponovnog započinjanja infuzije, započnite primjenu brzinom od 1 ml/min i razmotrite zadržavanje prethodno podnošljive brzine do kraja infuzije.
- Kako bi se osiguralo da bolesnik primi potpunu dozu, nakon što je ubrizgan volumen zadnje štrcaljke s lijekom ROCTAVIAN, kroz istu cijev i filtar te istom brzinom infuzije ubrizgajte odgovarajući volumen natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) otopine za injekciju.
- Održavajte venski pristup tijekom naknadnog razdoblja promatranja (vidjeti dio 4.4).

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti u slučaju nehotečajnog izlaganja

Sav proliveni valoktokogen roksaparvovek mora se obrisati upijajućom gazom, a proliveno područje mora se dezinficirati otopinom izbjeljivača, a zatim alkoholnim maramicama.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti za zbrinjavanje lijeka.

Neiskorišteni lijek i otpad koji je došao u kontakt s lijekom ROCTAVIAN (kruti i tekući otpad) moraju se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama za farmaceutski otpad.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1668/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24 kolovoz 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka ROCTAVIAN u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora usuglasiti s nacionalnim nadležnim tijelom sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek ROCTAVIAN u prometu, svi zdravstveni radnici i bolesnici, njegovatelji i promatrači od kojih se očekuje da propisuju, koriste ili nadziru primjenu lijeka ROCTAVIAN imaju pristup sljedećem edukativnom paketu ili su ga dobili. Kako bi se osiguralo razumijevanje predloženih mjera za umanjivanje rizika od strane liječnika i bolesnika, ovi dokumenti bit će prevedeni na lokalni jezik:

- Edukativni materijal za liječnike
- Paket informacija za bolesnike

Edukativni materijal za liječnike treba sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike
- Vodič za bolesnika
- Karticu za bolesnika

Vodič za zdravstvene radnike:

- Odabir bolesnika: potrebno je odabrati bolesnike za liječenje lijekom ROCTAVIAN na temelju odsustva protutijela na AAV5 koristeći odgovarajuće validirane testove i prema zdravstvenom stanju jetre koje se temelji na laboratorijskim podacima i podacima dobivenim slikovnom dijagnostikom.
- Obavijestiti o važnom utvrđenom riziku od hepatotoksičnosti i važnim potencijalnim rizicima horizontalnog prijenosa i prijenosa na potomstvo, razvoja inhibitora faktora VIII, zloćudne bolesti povezane s integracijom vektorskih genoma i tromboembolijom te detaljima o tome kako se ti rizici mogu minimizirati.
- Prije donošenja odluke o liječenju, zdravstveni radnik mora s bolesnikom raspraviti o rizicima, koristima i neizvjesnostima koje su povezane s lijekom ROCTAVIAN kada lijek ROCTAVIAN predstavlja kao opciju liječenja, uključujući informacije da:
 - o nisu utvrđeni nikakvi prediktivni čimbenici za bolesnike bez odgovora ili bolesnike sa slabim odgovorom. Bolesnici bez odgovora i dalje su izloženi dugoročnim rizicima;
 - o nije moguće predvidjeti dugoročne učinke liječenja;
 - o nema planova za ponovnu primjenu lijeka za bolesnike bez odgovora ili s izgubljenim odgovorom;
 - o bolesnike treba podsjetiti na važnost uključivanja u registar za praćenje dugoročnih učinaka;
 - o primjena lijeka ROCTAVIAN zahtijevat će u većini slučajeva istodobnu primjenu kortikosteroida za liječenje oštećenja jetre koje ovaj lijek može izazvati. To zahtijeva primjereno praćenje bolesnika i pažljivo razmatranje drugih lijekova koji bi se istodobno primjenjivali, kako bi se minimizirali rizici od hepatotoksičnosti i potencijalno smanjeni terapijski učinci lijeka ROCTAVIAN.

Paket informacija za bolesnike treba sadržavati:

- Uputu s informacijama za bolesnike
- Vodič za bolesnika
- Karticu za bolesnika

Vodič za bolesnika:

- Važnost potpunog razumijevanja koristi i rizika liječenja lijekom ROCTAVIAN, što je poznato, a što još nije poznato o dugoročnim učincima, u odnosu na sigurnost i djelotvornost.
- Stoga prije donošenja odluke o početku terapije liječnik s bolesnikom treba razgovarati o sljedećem:
 - o Neće svi bolesnici imati koristi od liječenja lijekom ROCTAVIAN, a razlog za to još nije utvrđen. Bolesnici bez odgovora na liječenje i dalje će biti izloženi dugoročnim rizicima.
 - o ROCTAVIAN će u većini slučajeva zahtijevati istodobnu terapiju kortikosteroida kako bi se prevladalo oštećenje jetre koje ovaj lijek može uzrokovati te će liječnik osigurati da su bolesnici uvijek dostupni za redovite krvne pretrage kako bi se provjerio odgovor na ROCTAVIAN i procijenilo zdravlje jetre. Bolesnici moraju obavijestiti zdravstvenog radnika o trenutnom korištenju kortikosteroida ili drugih imunosupresivnih lijekova. Ako bolesnik ne smije uzimati kortikosteroide, liječnik može preporučiti zamjenske lijekove za rješavanje problema s jetrom.
 - o ROCTAVIAN ima komponentu virusnog vektora i može se povezati s povećanim rizikom od razvoja zloćudnog tumora.
 - o Pojediniosti o važnosti utvrđivanja rizika od hepatotoksičnosti i važnosti potencijalnih rizika od horizontalnog prijenosa i prijenosa na potomstvo, razvoja inhibitora faktora VIII, zloćudne bolesti povezane s integracijom vektorskog genoma i tromboembolijom mogu se prepoznati i minimizirati redovitim praćenjem prema liječničkim preporukama.
 - o Bolesnici će dobiti karticu za bolesnika koju moraju pokazati svakom liječniku ili medicinskoj sestri pri svakom liječničkom pregledu.
 - o Važnost sudjelovanja u registru bolesnika zbog dugoročnog nadzora u trajanju od 15 godina.

Kartica za bolesnika:

- Ovom se karticom obavještava zdravstvene radnike da je bolesnik primio ROCTAVIAN za hemofiliju A.
- Bolesnik mora pokazati karticu za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri pri svakom posjetu.
- Na kartici moraju biti navedene konkretne mjere za smanjenje rizika povezanih s hepatotoksičnošću, horizontalnim prijenosom i prijenosom na potomstvo, razvojem inhibitora faktora VIII, zloćudnom bolešću povezanom s integracijom vektorskog genoma i tromboembolijom.
- Kartica mora upozoriti zdravstvene radnike da je bolesnik vjerojatno na terapiji kortikosteroidima radi minimizacije rizika od hepatotoksičnosti uzrokovane lijekom ROCTAVIAN.
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
U svrhu dodatnog opisivanja dugoročne djelotvornosti i sigurnosti lijeka ROCTAVIAN u odraslih s teškom hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji u povijesti bolesti nemaju inhibitore faktora VIII niti utvrđena protutijela na AAV5, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti rezultate ispitivanja 270-401, ispitivanje za praćenje bolesnika uključenih u klinička ispitivanja.	31. srpnja 2038.
U svrhu dodatnog opisivanja dugoročne djelotvornosti i sigurnosti lijeka ROCTAVIAN u odraslih s teškom hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji u povijesti bolesti nemaju inhibitore faktora VIII niti utvrđena protutijela na AAV5, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti konačne rezultate ispitivanja 270-801, Retrospektivno ispitivanje kohorte bolesnika liječenih valoktokogen roksaparvovekom na temelju podataka iz registra, u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	30. lipnja 2044.

Opis	Do datuma
U svrhu dodatnog opisivanja dugoročne djelotvornosti lijeka ROCTAVIAN te u svrhu dodatnog informiranja o odnosu rizika i koristi lijeka ROCTAVIAN u odraslih s teškom hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) u široj populaciji, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti konačne rezultate ispitivanja 270-601.	30. rujna 2042.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a(4) Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
U svrhu potvrde djelotvornosti i sigurnosti lijeka ROCTAVIAN u odraslih s teškom hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji u povijesti bolesti nemaju inhibitore faktora VIII niti utvrđena protutijela na AAV5, nositelj odobrenja mora dostaviti konačne rezultate uključujući 5-godišnje praćenje ispitivanja 270-301, ispitivanja faze 3 s jednom skupinom.	30. lipnja 2025.
U svrhu potvrde djelotvornosti i sigurnosti lijeka ROCTAVIAN, adekvatnog režima primjene kortikosteroida i za utvrđivanje prediktivnih čimbenika za izostanak odgovora odnosno nizak odgovor u odraslih s teškom hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII), nositelj odobrenja mora dostaviti konačne rezultate ispitivanja 270-303, ispitivanja faze 3 s jednom skupinom u bolesnika koji primaju profilaktički režim primjene kortikosteroida. Također se moraju dostaviti interim podaci iz otvorenih ispitivanja 270-203 i 270-205.	30. rujna 2027.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorskih genoma/ml otopina za infuziju
valoktokogen roksaparvovek

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 16×10^{13} vektorskih genoma valoktokogen roksaparvoveka u 8 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: E339, E421, poloksamer 188, natrijev klorid i voda za injekcije. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti zamrznuto na temperaturi ≤ -60 °C.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati uspravno.

Odmrznut lijek nemojte ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.

Zbrinuti u skladu s nacionalnim smjericama o farmaceutskom otpadu.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1668/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorskih genoma/ml otopina za infuziju
valoktokogen roksaparvovek
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

8 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorskih genoma/ml otopina za infuziju valoktokogen roksaparvovek

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, vidi dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidi dio 4.
- Liječnik će Vam dati karticu za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute na kartici.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je ROCTAVIAN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite ROCTAVIAN
3. Kako primjenjivati ROCTAVIAN
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ROCTAVIAN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ROCTAVIAN i za što se koristi

Što je ROCTAVIAN

ROCTAVIAN je lijek za gensku terapiju koji sadrži djelatnu tvar valoktokogen roksaparvovek. Lijek za gensku terapiju djeluje tako što isporučuje gen u tijelo kako bi se ispravio genetski nedostatak.

Za što se koristi ROCTAVIAN

Ovaj lijek koristi se za liječenje teške hemofilije A u odraslih koji trenutno nemaju, niti su imali inhibitore na faktor VIII i koji nemaju protutijela na virusni vektor AAV5.

Hemofilija A je stanje u kojem ljudi nasljeđuju izmijenjeni oblik gena koji je potreban za stvaranje faktora VIII, bitnog proteina potrebnog za zgrušavanje krvi i zaustavljanje krvarenja. Osobe s hemofilijom A ne mogu proizvoditi faktor VIII i sklone su epizodama unutarnjeg ili vanjskog krvarenja.

Kako ROCTAVIAN djeluje

Djelatna tvar u lijeku ROCTAVIAN temelji se na virusu koji ne uzrokuje bolest u ljudi. Taj virus je izmijenjen tako da se ne može širiti u tijelu, ali može isporučiti djelatnu kopiju gena za faktor VIII u stanice jetre. To omogućuje stanicama jetre da proizvode protein faktor VIII i povećaju razine djelatnog faktora VIII u krvi. Zauzvrat, to pomaže da se krv zgrušava na normalniji način i sprječava krvarenje ili smanjuje epizode krvarenja.

2. Što morate znati prije nego primite ROCTAVIAN

ROCTAVIAN nećete primati

- ako ste alergični na valoktokogen roksaparvovek ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate aktivnu infekciju ili ako imate kroničnu (dugotrajnu) infekciju koja nije kontrolirana lijekovima koje uzimate, ili ako imate ožiljke na jetri (značajnu fibrozu jetre ili cirozu), jer to može utjecati na to da Vaše tijelo uopće odgovori na ROCTAVIAN.
- ako imate protutijela na vrstu virusa koja se koristi za proizvodnju ovog lijeka. Vaš liječnik će Vas prethodno testirati kako bi utvrdio je li to slučaj.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni u nešto od navedenog, obratite se svom liječniku prije nego primite ROCTAVIAN.

Upozorenja i mjere opreza

Važnost zdravlja jetre

- Jetra je organ koji proizvodi faktor VIII nakon liječenja lijekom ROCTAVIAN. O zdravlju jetre trebate voditi računa tako da funkcionira što je moguće optimalnije tako da možete proizvoditi faktor VIII i nastaviti proizvoditi faktor VIII na kontinuiranoj osnovi.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome što možete učiniti kako biste poboljšali i održavali zdravlje jetre (pogledajte u prethodnom tekstu također **ROCTAVIAN nećete primati** i, u nastavku, **Drugi lijekovi i ROCTAVIAN** i **ROCTAVIAN s alkoholom**).
- Vaš liječnik Vam može savjetovati da se ne liječite lijekom ROCTAVIAN ako imate bolest jetre koja može spriječiti djelovanje lijeka ROCTAVIAN.

Možda će biti potrebno da uzimate dodatni lijek

- Možda će biti potrebno da uzimate dodatni lijek (kortikosteroide) duže vrijeme (2 mjeseca ili duže) nakon što dobijete ROCTAVIAN kako bi zbrinuli probleme sa svojom jetrom koji su uočeni u testovima. Kortikosteroidi mogu uzrokovati nuspojave dok ih primete. Vaš liječnik Vam može savjetovati da izbjegavate ili odgodite liječenje lijekom ROCTAVIAN ako primanje kortikosteroida za Vas nije sigurno i može Vam također savjetovati koje korake je potrebno poduzeti za sigurnu uporabu ili vam dati neki drugi lijek. Pogledajte također dio 3.

Nuspojave tijekom ili kratko nakon infuzije lijeka ROCTAVIAN

- Nuspojave povezane s infuzijom mogu se pojaviti tijekom ili kratko nakon dobivanja infuzije (drip, infuzija kap po kap) lijeka ROCTAVIAN. Simptomi tih nuspojava navedeni su u dijelu 4. **Moguće nuspojave**. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri **odmah** ako primjetite ove ili bilo koje druge simptome tijekom ili kratko nakon infuzije. Ovisno o Vašim simptomima, infuzija Vam se može usporiti ili privremeno zaustaviti, ili možete dobiti lijek za liječenje simptoma. Prije otpuštanja, liječnik će Vam dati informacije o tome što učiniti u slučaju da nakon napuštanja medicinske ustanove primjetite nove nuspojave ili povratak prethodnih nuspojava.

Mogućnost stvaranja neželjenih krvnih ugrušaka kada se razina faktora VIII poboljša

- Nakon liječenja lijekom ROCTAVIAN; može Vam se povećati razina proteina faktora VIII. U nekih bolesnika, razina se može povećati iznad normalnih vrijednosti na određeno vrijeme.

Faktor VIII je protein potreban za stvaranje stabilnih ugrušaka u Vašoj krvi. Ovisno o Vašim individualnim čimbenicima rizika, poboljšanje u razinama faktora VIII može značiti povećanu mogućnost stvaranja neželjenih krvnih ugrušaka (što se naziva „tromboza”, u venama ili arterijama). Razgovarajte sa svojim liječnikom o općim čimbenicima rizika vezanim uz nastanak neželjenih krvnih ugrušaka i kardiovaskularnih bolesti, te što učiniti u vezi s tim. Također upitajte kako prepoznati simptome neželjenih krvnih ugrušaka i što učiniti ako mislite da imate ugrušak.

Izbjegavanje doniranja krvi i doniranja za transplantacije

- Nemojte donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Imunokompromitirani bolesnici ili bolesnici koji primaju imunosupresivno liječenje

- Ako ste imunokompromitirani (kada je sposobnost Vašeg imunološkog sustava da se bori protiv infekcija smanjena) ili primete imunosupresivno liječenje, obratite se svom liječniku prije početka liječenja lijekom ROCTAVIAN. Možda ćete trebati pognije praćenje ako Vaš imunološki sustav ne radi ispravno, a kako biste bili sigurni da možete primiti liječenje i druge lijekove kao što su kortikosteroidi ili ako trebate promijeniti postojeće lijekove.

Ponovno primanje genske terapije u budućnosti

- Nakon primanja lijeka ROCTAVIAN, Vaš imunološki sustav će stvarati protutijela na ovojnicu vektora adenoasociranog virusa (engl. *Adeno-associated Virus, AAV*). Još nije poznato može li se i pod kojim uvjetima terapija lijekom ROCTAVIAN ponoviti. Također još uvijek nije poznato može li ili pod kojim uvjetima biti moguća naknadna primjena druge genske terapije.

Primjena drugih terapija za hemofiliju

- Nakon primjene lijeka ROCTAVIAN, razgovarajte sa svojim liječnikom o tome trebate li ili kada prestati s primjenom drugih terapija za hemofiliju i napravite plan liječenja o tome što učiniti u slučaju kirurških zahvata, traume, krvarenja ili bilo kojeg drugog postupka koji bi mogao povećati rizik od krvarenja. Vrlo je važno nastaviti s praćenjem i posjetima liječniku kako biste utvrdili trebate li uzimati druge terapije za liječenje hemofilije.

Testovi praćenja

Prije liječenja lijekom ROCTAVIAN, Vaš liječnik će provesti pretrage kako bi procijenio zdravlje Vaše jetre.

Nakon liječenja lijekom ROCTAVIAN krvne pretrage će se obaviti radi provjere:

- kada je Vaša jetra počela stvarati faktor VIII, tako da znate kada možete prekinuti svoje redovito liječenje lijekovima koji sadrže faktor VIII,
- koliko faktora VIII Vaša jetra kontinuirano proizvodi,
- kako stanice Vaše jetre reagiraju na liječenje lijekom ROCTAVIAN te
- jeste li razvili inhibitore (neutralizirajuća protutijela) na faktor VIII.

Koliko često se moraju uraditi krvne pretrage, ovisi o tome kako reagirate na lijek ROCTAVIAN. Općenito, tijekom prvih 26 tjedana nakon primjene lijeka ROCTAVIAN, krvne pretrage obavljat će se svaki tjedan, a potom svaka 2 do 4 tjedna do kraja prve godine. Nakon prve godine, krvne pretrage će se obavljati rjeđe, kako Vam bude savjetovao liječnik. **Važno je da razgovarate o rasporedu tih krvnih pretraga sa svojim liječnikom kako bi se mogle obavljati onako kako budu potrebne.**

Budući da neće svi bolesnici imati odgovor na lijek ROCTAVIAN, a razlozi za to nisu utvrđeni, Vaš liječnik neće moći predvidjeti hoćete li imati potpun odgovor na liječenje. Postoji mogućnost da nećete imati koristi od lijeka ROCTAVIAN, ali ćete i dalje biti izloženi dugoročnim rizicima.

Ako odgovorite na liječenje, nije poznato koliko će učinak liječenja trajati. U nekih je bolesnika prijavljen pozitivan učinak liječenja do pet godina.

Nema planova za primjenu lijeka drugi put za bolesnike bez odgovora ili s gubitkom odgovora.

Radi provjere kontinuiranog sigurnog i djelotvornog odgovora na lijek ROCTAVIAN mogu biti potrebni dugoročni testovi praćenja.

Rizik od zloćudne bolesti potencijalno povezan s lijekom ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN se može umetnuti u DNA stanica jetre, a postoji i mogućnost da se može umetnuti i u DNA drugih tjelesnih stanica. Posljedica toga je da lijek ROCTAVIAN može doprinijeti u riziku od nastanka raka. Premda do sad nema dokaza iz kliničkih ispitivanja, to ostaje moguće zbog prirode lijeka. Stoga o tome morate razgovarati s liječnikom. Nakon

liječenja lijekom ROCTAVIAN, preporučit će Vam se da se upišete u registar kako biste pomogli u proučavanju dugoročne sigurnosti liječenja u trajanju od 15 godina, koliko dobro lijek nastavlja tijekom vremena djelovati te nuspojava koje su možda povezane s liječenjem. U slučaju raka, Vaš liječnik može uzeti uzorak za daljnju procjenu.

Djeca i adolescenti

ROCTAVIAN je namijenjen samo za primjenu u odraslih osoba. ROCTAVIAN još nije ispitan za primjenu u djece ili adolescenata.

Drugi lijekovi i ROCTAVIAN

Prije i nakon liječenja lijekom ROCTAVIAN, obavijestite svog liječnika ako koristite, nedavno ste koristili ili planirate koristiti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove ili dodatke prehrani. To je zato kako biste izbjegli, koliko je to moguće, uzimanje bilo čega što bi moglo oštetiti Vašu jetru ili utjecati na odgovor na kortikosteroide ili na ROCTAVIAN (kao što je izotretinoin, lijek koji se koristi za liječenje akni) ili određene lijekove za liječenje HIV-a (vidjeti u prethodnom tekstu dio „Imunokompromitirani bolesnici ili bolesnici koji primaju imunosupresivno liječenje”).

To je posebno važno tijekom prve godine nakon liječenja lijekom ROCTAVIAN (pogledajte također

Upozorenja i mjere opreza).

Budući da kortikosteroidi mogu utjecati na imunološki (obrambeni) sustav tijela, Vaš liječnik može prilagoditi vrijeme cijepljenja i može Vam preporučiti da ne primite određena cjepiva dok ste na liječenju kortikosteroidima. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja.

ROCTAVIAN s alkoholom

Konzumiranje alkohola može utjecati na sposobnost Vaše jetre da proizvodi faktor VIII nakon liječenja lijekom ROCTAVIAN. Alkohol je potrebno izbjegavati najmanje jednu godinu nakon liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kolika količina alkohola može biti prihvatljiva za Vas nakon prve godine (pogledajte također **Upozorenja i mjere opreza**).

Trudnoća, dojenje i plodnost

ROCTAVIAN se ne preporučuje u žena koje mogu zatrudnjeti. Još nije poznato može li se lijek ROCTAVIAN primjenjivati sigurno u tih bolesnica jer učinak lijeka ROCTAVIAN na trudnoću i nerođeno dijete još nije poznat. Nadalje, nije poznato izlučuje li se lijek ROCTAVIAN u majčino mlijeko.

Nema podataka o učinku lijeka ROCTAVIAN na plodnost muškaraca ili žena.

Korištenje kontracepcije i izbjegavanje trudnoće partnerice na određeno vrijeme

- Nakon što se muški bolesnik liječi lijekom ROCTAVIAN, bolesnik i njegova partnerica moraju izbjegavati trudnoću **6 mjeseci**. Trebate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije (npr. dvije mehaničke metode kontracepcije kao što su kondom i dijafragma). Time se sprječava teoretski rizik da se gen faktora VIII iz očeve terapije lijekom ROCTAVIAN prenosi na dijete s nepoznatim posljedicama. Iz istog razloga, muški bolesnici ne smiju donirati spermu 6 mjeseci. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koje su metode kontracepcije prikladne.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon infuzije lijeka ROCTAVIAN opaženi su privremena ošamućenost (gotovo nesvjestica), omaglica, umor i glavobolje. Ako osjetite ovakav učinak lijeka, budite oprezni sve dok niste sigurni da lijek ROCTAVIAN ne utječe negativno na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome.

ROCTAVIAN sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 29 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 1,5 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu. Količina natrija koju ćete primiti ovisi o broju bočica lijeka ROCTAVIAN koje se koriste za Vašu infuziju.

3. Kako primjenjivati ROCTAVIAN

ROCTAVIAN će Vam dati liječnik koji je specijaliziran za liječenje Vašeg stanja.

Liječnik će odrediti točnu dozu za vas, na temelju Vaše tjelesne težine.

Liječenje lijekom ROCTAVIAN sastoji se od **jedne infuzije (drip) u venu**. Infuzija može potrajati nekoliko sati.

Infuziju ćete primiti u medicinskoj ustanovi. Promatrat će Vas se tijekom i nakon infuzije radi mogućih nuspojava.

Nakon što se utvrdi da Vam daljnje promatranje nije potrebno, bit će Vam dopušteno da idete kući (obično kasnije istog dana).

Dodatni lijek koji će Vam možda biti potreban

Možda će biti potrebno da uzimate dodatni lijek (kortikosteroide) duže vrijeme (na primjer 2 mjeseca ili duže) nakon primjene lijeka ROCTAVIAN kako biste poboljšali odgovor svog tijela na liječenje. Važno je da uzimate ovaj dodatni lijek prema uputama koje ste dobili. Pročitajte uputu o lijeku za bilo koji dodatni lijek koji Vam je propisan i porazgovarajte sa svojim liječnikom o mogućim nuspojavama i eventualnom praćenju koje Vam može biti potrebno.

Ako primite više lijeka ROCTAVIAN nego što ste trebali

Budući da se ovaj lijek daje u bolnici, a dozu priprema i provjerava Vaš liječnički tim, malo je vjerojatno da ćete ga dobiti previše. Ako primite previše lijeka ROCTAVIAN, možete imati veće razine faktora VIII od potrebnih, što može teoretski povećati mogućnost stvaranja neželjenih krvnih ugrušaka. Ako se to dogodi, liječnik će Vas liječiti prema potrebi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave povezane s infuzijom mogu se javiti tijekom ili kratko nakon infuzije (često; mogu se javiti u do 1 na 10 osoba). Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri **odmah** ako primjetite bilo koji od sljedećih simptoma ili bilo koje druge simptome tijekom ili kratko nakon infuzije:

- koprivnjača ili drugi osip, svrbež
- otežano disanje, kihanje, kašljanje, curenje iz nosa, suzne oči, trnci u grlu
- mučnina, proljev
- visok ili nizak krvni tlak, ubrzan rad srca, ošamućenost (gotovo nesvjestica)
- bol u mišićima, bol u leđima
- vrućica, zimica, drhtanje

Ovi simptomi mogu se javiti pojedinačno ili u kombinaciji. Ovisno o Vašim simptomima, infuzija Vam se može usporiti ili privremeno zaustaviti, ili možete dobiti lijek za liječenje simptoma. Prije nego Vas otpusti, liječnik će Vam dati informacije o tome što učiniti u slučaju da nakon napuštanja medicinske ustanove primjetite nove nuspojave ili povratak prethodnih nuspojava.

Povišene razine jetrenih proteina javile su se nakon infuzije lijeka ROCTAVIAN. U nekim slučajevima, ta povećanja javila su se zajedno sa smanjenjem razina faktora VIII. Povišene razine jetrenih proteina uočene u krvnim pretragama mogu biti razlog za započinjanje liječenja kortikosteroidima.

Nuspojave u nastavku mogu se javiti s lijekom ROCTAVIAN. Neke od ovih nuspojava mogu se javiti tijekom ili kratko nakon infuzije.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Povišene razine jetrenih proteina uočene u krvnim pretragama
- Mučnina
- Glavobolja
- Razine faktora VIII iznad normale
- Umor
- Proljev
- Bol u (trbuhu) abdomenu
- Povraćanje
- Povišene razine proteina kreatin fosfokinaze (CPK) u krvi (enzim koji se oslobađa u krv kada je mišić oštećen) uočene u krvnim pretragama

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Osip (uključujući koprivnjaču ili druge oblike osipa)
- Žgaravica (dispepsija)
- Bol u mišićima
- Simptomi nalik gripi
- Omaglica
- Svrbež
- Povišen krvni tlak
- Alergijska reakcija

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Ošamućenost (gotovo nesvjestica)
- Otežano disanje

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ROCTAVIAN

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

ROCTAVIAN će čuvati zdravstveni radnici u Vašoj zdravstvenoj ustanovi. Mora se čuvati uspravljen i u originalnoj kutiji (radi zaštite od svjetlosti).

Mora se čuvati i prevoziti zamrznut na temperaturi jednako ili manjoj od -60 °C. Odmrznut lijek se mora upotrijebiti unutar 10 sati na temperaturi od 25 °C (to uključuje vrijeme čuvanja u bočici i štrcaljki, kao i vrijeme za infuziju) ili baciti. Ako je potrebno, netaknuta bočica (čep još nije probijen) koja je odmrznuta, može se čuvati u hladnjaku (na temperaturi od 2 do 8 °C) do 3 dana, uspravljena i zaštićena od svjetlosti (tj. u originalnoj kutiji).

Odmrznut lijek ROCTAVIAN ne smije se koristiti ako otopina nije bistra i bezbojna do blijedo žuta.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ROCTAVIAN sadrži

- Djelatna tvar je valoktokogen roksaparvovek.
 - Drugi sastojci su: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat (E339), manitol (E421), poloksamer 188, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (E339) i voda za injekcije.
- Za informacije o ukupnom sadržaju natrija vijdeti **dio 2. ROCTAVIAN sadrži natrij.**

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme (GMO).

Kako ROCTAVIAN izgleda i sadržaj pakiranja

Odmrznut lijek ROCTAVIAN je bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina za infuziju. Isporučuje se u bočici.

Veličina pakiranja: 1 bočica od 8 ml

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: prije uporabe lijeka ROCTAVIAN pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka.

Svaka bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme (GMO).

Tijekom pripreme, primjene i odlaganja otopine valoktokogen roksaparvovek i materijala koji su došli u kontakt s otopinom (kruti i tekući otpad), potrebno je nositi osobnu zaštitnu opremu (uključujući ogrtač, zaštitne naočale, maske i rukavice).

Lijek ROCTAVIAN ne smije se izlagati svjetlu ili ultraljubičastom zračenju dezinfekcijske lampe. Lijek ROCTAVIAN mora se pripremiti primjenom aseptičke tehnike.

Pri sastavljanju sistema za infuziju, obavezno je osigurati da se površina komponenti koje dolaze u kontakt s otopinom lijeka ROCTAVIAN sastoji od kompatibilnih materijala navedenih u sažetku opisa svojstava lijeka.

Kompatibilni materijali komponenti sustava za infuziju

Komponenta	Kompatibilni materijali
Štrcaljke za infuzijsku pumpu	Polipropilenski cilindar s vrhom klipa od sintetičke gume
Zatvarač štrcaljke	Polipropilen
Infuzijske cijevi ^a	Polietilen
Linijski (<i>in-line</i>) filter	Poliviniliden-fluoridni filter s kućištem od polivinilklorida
Infuzijski kateter	Polimer na bazi poliuretana
Ventilni mehanizam	Polikarbonat
Igla za izvlačenje sadržaja iz bočica	Nehrđajući čelik

^a Ekstenzije cijevi ne smiju prijeći približno 100 cm duljine

ROCTAVIAN se mora infundirati korištenjem infuzijske pumpe sa štrcaljkom s kontrolom protoka.

Moraju se pripremiti sljedeće štrcaljke:

- Štrcaljke koje sadrže ROCTAVIAN (broj štrcaljki ovisit će o volumenu doze za bolesnika).
- Jedna štrcaljka koja sadrži otopinu natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju za ispiranje infuzijske linije nakon dovršetka infuzije lijeka ROCTAVIAN.

Za infuziju su potrebni visokovolumenski, linijski filteri s porama veličine od 0,22 mikrometra s niskim vezanjem proteina i maksimalnim radnim tlakom primjerenim za infuzijsku pumpu sa štrcaljkom ili postavke pumpe. Potrebno je osigurati dostupnost dovoljnog broja zamjenskih filtera prema specifikaciji filtera za maksimalni volumen filtrirane tekućine.

Odmrzavanje i pregled

- ROCTAVIAN se mora odmrznuti na sobnoj temperaturi. Nemojte odmrzavati ili zagrijavati bočice na bilo koji drugi način. Vrijeme odmrzavanja je približno 2 sata.
- Svaku bočicu čuvajte u njejoj originalnoj kutiji do odmrzavanja. ROCTAVIAN je osjetljiv na svjetlost.
- Izvadite iz pakiranja potreban broj bočica.
- Pregledajte bočice za oštećenja na bočici ili zatvaraču. Nemojte koristiti bočicu ako je oštećena.
- Stavite bočice uspravno. Kako biste postigli optimalno odmrzavanje, ravnomjerno ih rasporedite ili stavite u stalke koji su držani na sobnoj temperaturi.
- Vizualno potvrdite da su sve bočice odmrznute. Ne bi trebalo biti vidljivog leda. Svaku bočicu okrenite vrlo nježno 5 puta kako bi se sadržaj izmiješao. Važno je minimizirati pjenjenje. Ostavite otopinu da se slegne oko 5 minuta prije nego nastavite.
- Potom vizualno pregledajte potpuno odmrznute bočice. Nemojte koristiti bočicu ako otopina nije bistra i bezbojna do blijedo žuta ili ako sadrži vidljive čestice.

Radi mikrobiološke sigurnosti, odmrznutu otopinu čuvajte u bočicama sve dok je nije potrebno izvući u štrcaljke za infuziju.

Vremenski okvir za daljnju pripremu i primjenu

Nakon odmrzavanja, infuziju otopine potrebno je obaviti unutar vremenske granice od 10 sati stabilnosti lijeka u primjeni na temperaturi od 25 °C (vidjeti dio 6.3). Vrijeme infuzije ovisi o volumenu infuzije, brzini i odgovoru bolesnika te može trajati, primjerice, 2 do 5 sati ili duže za bolesnika tjelesne težine 100 kg.

Ekstrakcija u štrcaljke

Pomoću oštih igala veličine 18 G do 21 G, polako izvucite cijeli izračunati volumen doze lijeka ROCTAVIAN iz bočica u štrcaljke.

Dodavanje linijskog filtra i punjenje sustava za infuziju

- Umetnite linijski filter u blizini mjesta infuzije.
- Napunite cijevi i filter lijekom ROCTAVIAN.
- Prilikom zamjene filtera tijekom infuzije, koristite natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) otopinu za injekciju za punjenje i ispiranje.

Primjena

- Nemojte primijeniti ovaj lijek prije nego što otopina dosegne sobnu temperaturu.
- Otopinu primijenite infuzijom kroz odgovarajuću perifernu venu, koristeći infuzijski kateter i programabilnu infuzijsku pumpu sa štrcaljkom.
- Infuziju započnite brzinom od 1 ml/min. Ako bolesnik dobro podnosi, brzina se može povećati svakih 30 minuta za 1 ml/min do maksimalne brzine od 4 ml/min. Ako je klinički indicirano kod reakcije povezane s infuzijom, smanjite brzinu ili zaustavite infuziju i, ako je potrebno, primijenite dodatne lijekove poput sistemskih antihistaminika, kortikosteroida i/ili intravenskih tekućina radi zbrinjavanja reakcija na infuziju ili prije ponovnog započinjanja infuzije. Kod ponovnog započinjanja infuzije, započnite primjenu brzinom od 1 ml/min i razmotrite zadržavanje prethodno podnošljive brzine do kraja infuzije.
- Kako bi se osiguralo da bolesnik primi potpunu dozu, nakon što je ubrizgan volumen zadnje štrcaljke s lijekom ROCTAVIAN, kroz istu cijev i filter te istom brzinom infuzije ubrizgajte odgovarajući volumen natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) otopine za injekciju.
- Održavajte venski pristup tijekom naknadnog razdoblja promatranja (vidjeti dio 4.4).

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

Sav proliveni valoktokogen roksaparvovek mora se obrisati upijajućom gazom, a proliveno područje mora se dezinficirati otopinom izbjeljivača, a zatim alkoholnim maramicama.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti za zbrinjavanje lijeka

Neiskorišteni lijek i otpad koji je došao u kontakt s lijekom ROCTAVIAN (kruti i tekući otpad) moraju se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama za farmaceutski otpad.