

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenom/ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A valoktokogén roxaparvovek a humán VIII-as alvadási faktor B-domén deletált SQ formáját (hFVIII-SQ) expresszáló génterápiás gyógyszer. Nem replikálódó, rekombináns, az adeno-asszociált vírus AAV5-ös szerotípusán alapuló vektor, amely a humán VIII-as alvadási faktor B-domén deletált SQ formájának májspecifikus promoter irányítása alatt álló cDNS-ét tartalmazza.

A valoktokogén roxaparvoveket *Spodoptera frugiperda* sejtekből (az Sf9-sejtvonalból) származó bakulovírus-expressziós rendszerben állítják elő, rekombináns DNS-technológiával.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

A valoktokogén roxaparvovek infúziós oldata milliliterenként 2×10^{13} vektorgenomot tartalmaz.

Minden injekciós üveg 16×10^{13} valoktokogén roxaparvovek vektorgenomot tartalmaz 8 ml oldatban.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer 29 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Átlátszó, színtelen vagy halvány sárga színű oldat, amelynek pH-ja 6,9–7,8, míg ozmolaritása 364–445 mOsm/l.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A ROCTAVIAN súlyos A típusú *haemophilia* (örökletes VIII-as faktor hiány) kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik anamnézisében nincs VIII-as faktor-inhibitor, valamint akik szervezetében nem mutatható ki 5-ös szerotípusú adeno-asszociált vírus (AAV5) elleni antitest.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a *haemophilia* és/vagy a vérzési rendellenességek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell megkezdeni. Ezt a gyógyszert olyan körülmények között kell beadni, ahol megfelelő személyzet és berendezések állnak rendelkezésre az infúzióval kapcsolatos mellékhatások azonnali kezelésére (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A ROCTAVIAN csak olyan betegeknél alkalmazandó, akiknél validált vizsgálattal igazolták az AAV5 elleni antitestek hiányát.

Adagolás

A ROCTAVIAN ajánlott adagja testtömegkilogrammonként 6×10^{13} vektorgenom (vg/ttkg), amelyet egyszeri intravénás infúzióként adnak be.

A beteg dózisének (milliliter, ml) és a szükséges injekciós üvegek számának kiszámítása

- A beteg dózismennyiségének kiszámítása milliliterben:

$$\text{testtömeg (kg)} \times 3 = \text{dózis (ml)}$$

A háromszoros szorzó jelentése: kilogrammonkénti dózis (6×10^{13} vg/ttkg) osztva a vektorgenomok milliliterenkénti mennyiségével a ROCTAVIAN oldata esetében (2×10^{13} vg/ml).

- A felolvasztandó injekciós üvegek számának kiszámítása:

beteg dózismennyisége (ml) / 8 = felolvasztandó injekciós üvegek száma (felkerekítve a következő egész számú injekciós üvegre)

A nyolcszoros osztó jelentése: egyetlen injekciós üvegből minimálisan kinyerhető ROCTAVIAN mennyisége (8 ml).

1. táblázat: Példa a beteg dózismennyiségére és a felolvasztandó injekciós üvegek számára

Beteg testtömege	Beteg dózismennyisége (ml) (testtömege \times 3)	Felolvasztandó injekciós üvegek száma (beteg dózismennyisége osztva 8-cal, majd felkerekítve)
70 kg	210 ml	27 injekciós üveg (26,25-ről felkerekítve)

A VIII-as faktor-koncentrátumok / haemostaticus szerek alkalmazásának leállítása

A VIII-as faktor-koncentrátumok / haemostaticus szerek abbahagyásakor az orvosoknak a következőket kell figyelembe venniük:

- A beteg VIII-as faktor aktivitási szintje elegendő a spontán vérzéses epizódok megelőzéséhez.
- A VIII-as faktor-koncentrátumok / haemostaticus szerek hatásának időtartama.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A valoktokogén roxaparvovek biztonságosságát és hatásosságát májbetegségben szenvedő betegek esetében nem igazolták. A valoktokogén roxaparvovek ellenjavallt akut vagy kontrollálatlan krónikus hepaticus fertőzésben szenvedő betegeknél, vagy ismert jelentős *hepaticus fibrosisban* vagy májcirrhosisban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont). A gyógyszer alkalmazása nem ajánlott egyéb májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A vesekárosodásban szenvedő betegek számára nincs javasolt dózismódosítás.

Idős betegek

Az idős betegek számára nincs javasolt dózismódosítás. A 65 éves és idősebb betegekről korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

Gyermekek és serdülők

A ROCTAVIAN biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A ROCTAVIAN-t intravénás infúzióban kell beadni. Ne alkalmazza intravénás lökésként vagy bolusként.

A gyógyszert olyan körülmények között kell beadni, ahol megfelelő személyzet és berendezések állnak rendelkezésre az infúzióval kapcsolatos mellékhatások azonnali kezelésére (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A ROCTAVIAN alkalmazásának megkezdése történhet 1 ml/perc infúziós sebességgel, ami 30 percnként további 1 ml/perc-cel növelhető, legfeljebb 4 ml/perc sebességig. Az infúziós sebesség csökkenthető vagy az infúzió abbahagyható, ha a betegnél infúzióval kapcsolatos mellékhatás jelentkezik (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer elkészítésére, alkalmazására és megsemmisítésére vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Akut illetve nem kontrollált krónikus aktív fertőzések, vagy ismert jelentős *hepaticus fibrosissal* élő vagy *cirrhosisos* betegek (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Az AAV5 vektor kapszidja elleni antitestekkel már rendelkező betegek

Az AAV5 vektor kapszidjával szemben már meglévő antitestekkel rendelkező betegek esetében korlátozottak a tapasztalatok. A 270-201 és 270-301 vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a szűréskor kimutatható AAV5-ellenes antitestek voltak (lásd 5.1 pont).

Az AAV5-ellenes antitestképződés természetes expozíciót követően is bekövetkezhet. Mivel még nem ismert, hogy a valoktokogén roxaparvovok biztonságosan és hatásosan alkalmazható-e, illetve milyen körülmények között alkalmazható anti-AAV5 antitestek jelenlétében, ez a gyógyszer nem javallott olyan betegeknél, akiknél kimutatható anti-AAV5 antitestek jelenléte. A beadás előtt megfelelően validált vizsgálattal kell igazolni az AAV5 elleni antitestek hiányát (lásd 4.1 és 4.2 pont).

Hepaticus reakciók, valamint a májbetegségek vagy a hepatotoxicus anyagok potenciális hatása

Májbetegségek és hepatotoxicus anyagok

Korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre olyan betegeket illetően, akik májbetegségben szenvednek, vagy *hepatotoxicus* készítményt szednek (lásd 5.1 pont). A ROCTAVIAN biztonságosságát és hatásosságát ilyen betegeknél nem igazolták. A valoktokogén roxaparvovek hatásossága a hFVIII-SQ hepatocelluláris expresszióján alapul. Nem ismert, hogy a transzdukálható májsejtek számának csökkenése (pl. a cirrhosis következtében) vagy elvesztése (pl. aktív hepatitis vagy *hepatotoxicus* szerek expozíciója következtében) az idő folyamán milyen változást okoz a valoktokogén roxaparvovek hatásosságában.

A valoktokogén roxaparvovek ellenjavallt akut vagy kontrollálatlan krónikus *hepaticus* fertőzésben szenvedő betegeknél, vagy ismert jelentős *hepaticus fibrosisban* vagy cirrhosisban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont). Ez a gyógyszer nem ajánlott egyéb májbetegségben szenvedő betegeknél, *hepaticus* laboratóriumi rendellenességben (GPT/ALAT, GOT/AST, GGT, vagy legalább 2 mérés alapján az ULN (*upper level of normal* - a normálérték felső határa) 1,25-szorosát meghaladó teljes bilirubin, vagy az ULN 1,4-szeresét meghaladó vagy magasabb INR), vagy olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében máj rosszindulatú daganata szerepel (lásd „Májfunkció és VIII-as faktor-aktivitás monitorozása”). A betegeket a valoktokogén roxaparvovek felírása előtt szűrni kell *hepaticus* malignitásra.

Mielőtt ezt a gyógyszert májbetegségben szenvedő vagy *hepatotoxicus* gyógyszereket szedő betegnél alkalmaznák, az orvos vegye figyelembe a csökkent terápiás hatás és a súlyosabb *hepaticus* reakciók kockázatát, valamint az egyidejűleg alkalmazott készítmények módosításának potenciális szükségességét, szükség szerint időt hagyva a kimosási időszakra (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Nem ismert, hogy az alkoholfogyasztás milyen hatással van a terápiás hatás mértékére és időtartamára. Klinikai vizsgálatokban néhány GPT-emelkedést alkoholfogyasztásnak tulajdonítottak. Javasolt, hogy a betegek a gyógyszer alkalmazása után legalább egy évig ne fogyasszanak alkoholt, ezután pedig korlátozzák alkoholfogyasztásukat.

Hepaticus reakciók

A valoktokogén roxaparvovek beadását követően a betegek többségénél (80%) *hepaticus* reakciókat tapasztaltak, amelyeket a GPT emelkedése jelzett (lásd 4.8 pont); e reakciók némelyike időlegesen a VIII-as faktor transzgen fehérje csökkent expressziójával járt együtt. Ezen reakciók hatásmechanizmusát még nem tisztázták.

A valoktokogén roxaparvovek beadása után ellenőrizni kell a GPT és a VIII-as faktor aktivitási szintjét (lásd: májfunkció és VIII-as faktor-aktivitás monitorozása), és szükség szerint kortikoszteroid-kezelést kell indítani a GPT-emelkedésekre reagálásként a *hepaticus* reakciók ellenőrzésére és a transzgen expresszió esetleges csökkenésének megakadályozására vagy mérséklésére.

A valoktokogén roxaparvovek indikációjának és beadása időzítésének megállapításakor az orvosoknak biztosítaniuk kell a beteg elérhetőségét a májlabor-paraméterek és a VIII-as faktor aktivitásának szoros ellenőrzésére a beadást követően, és ellenőrizniük kell, hogy a kortikoszteroid-kezeléssel járó kockázatok elfogadhatóak-e az adott beteg számára. Az egyéb immunuszuppresszív szereket alkalmazó kezelésekkal kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak (lásd 4.8 pont).

A VIII-as faktor vizsgálatai

A ROCTAVIAN által az emberi plazmában termelt VIII-as faktor-aktivitás magasabb, ha egyszakaszos véralvadási teszttel (*one-stage clotting assays* - OSA) mérik, mint a kromogén szubsztrát tesztekkel (*chromogenic substrate assays* - CSA). A klinikai vizsgálatokban az OSA és a CSA VIII-as faktor aktivitási szintje között magas korreláció volt mérhető az egyes vizsgálatok eredményeinek teljes tartományában. A VIII-as faktor-aktivitási szintek rutin klinikai monitorozásához mindkét vizsgálat használható. A vizsgálatok közötti becült konverziós tényező a klinikai vizsgálat

eredményei alapján: $OSA = 1,5 \times CSA$. Például egy 50 NE/dl-es VIII-as faktor aktivitási szint a CSA használatával 75 NE/dl-es szintre adódik az OSA használatával. A következő központi laboratóriumi vizsgálatokat alkalmazták klinikai vizsgálatokban: ellagsav az OSA esetében (hasonló eredményeket kaptak szilícium-dioxiddal és kaolinnal), valamint szarvasmarha IX-es faktor a CSA esetében (hasonló eredményeket kaptak humán IX-es faktorról).

Ha a valoktokogén roxaparvovek terápia előtt vérzéscsillapító készítményről (pl. emicizumab) váltanak át, az orvosoknak a vonatkozó kísérőiratokra kell hivatkozniuk, hogy elkerüljék a VIII-as faktor aktivitásvizsgálat esetleges zavarát az átmeneti időszakban.

Májfunkció és VIII-as faktor-aktivitás monitorozása

A ROCTAVIAN alkalmazását követő első évben a hepaticus állapot és a VIII-as faktor monitorozásának célja a GPT emelkedésének kimutatása, amely a VIII-as faktor csökkent aktivitásával járhat együtt, és jelezheti a kortikoszteroid-kezelés megkezdésének szükségességét (lásd 4.2 és 4.8 pont). Az alkalmazás első évét követően a máj és a VIII-as faktor monitorozásának célja a máj egészségének, illetve a vérzésveszélynek a rutinszerű felmérése.

A ROCTAVIAN adása előtt a máj állapotának alapfelmérését (beleértve a 3 hónapon belüli májfunkciós vizsgálatokat és a 6 hónapon belüli legutóbbi *fibrosisvizsgálatot*, akár képalkotó modalitással, például ultrahangos elasztográfiával, akár laboratóriumi vizsgálattal) el kell végezni. Fontolja meg legalább két GPT-mérés elvégzését a beadás előtt, vagy használja a korábbi (például 4 hónapon belüli) GPT-mérések átlagát a beteg GPT-alapértékének meghatározásához. Javasolt a májfunkciót multidiszciplináris megközelítéssel, hepatológus bevonásával kiértékelni, hogy a monitorozást a legnagyobb mértékben a beteg egyéni állapotához lehessen igazítani.

A laboratóriumok közötti eltérések hatásának minimalizálása érdekében ajánlott (amennyiben lehetséges) ugyanazt a laboratóriumot használni a májvizsgálat elvégzésére a kiindulási és az időbeli nyomon követés során, különösen a kortikoszteroid-kezelésre vonatkozó döntés meghozatalának időszaka alatt.

A beadást követően a beteg GPT- és VIII-as faktor-aktivitási szintjét a 2. táblázat szerint kell ellenőrizni. A GPT-eredmények értelmezésének elősegítése érdekében a GPT-értékek ellenőrzését az glutamát-oxalacetát-transzamináz (GOT) és a kreatin-foszfokináz (CPK) ellenőrzésével kell kiegészíteni, hogy a GPT-emelkedés alternatív okait (beleértve a potenciálisan *hepatotoxicus* készítményeket vagy szereket, az alkoholfogyasztást vagy a megerőltető testmozgást) ki lehessen zárni. A beteg GPT-emelkedése alapján kortikoszteroid-kezelésre lehet szükség (lásd „Kortikoszteroidos kezelés”). A kortikoszteroidok fokozatos csökkentése során heti, illetve klinikai javallat szerinti ellenőrzés ajánlott.

Biztosítani kell, hogy a beadást követően a betegnél gyakran monitorozni lehessen a májlabor-paramétereket és a VIII-as faktor aktivitását.

2. táblázat: Májfunkció és VIII-as faktor-aktivitás monitorozása

	Mérések	Időkeret	Ellenőrzési gyakoriság^a
Az alkalmazás előtt	Májfunkciós vizsgálatok	Az infúziót megelőző 3 hónapon belül	Alapszintű mérés
	A fibrosis legújabb értékelése	Az infúziót megelőző 6 hónapon belül	

	Mérések	Időkeret	Ellenőrzési gyakoriság ^a
Az alkalmazás után	GPT és VIII-as faktor-aktivitás ^b	Az első 26 hét	Hetente
		26–52. hét (1. év)	2–4 hetente
		1. évtől a 2. év végéig	<ul style="list-style-type: none"> 3 havonta azon betegeknél, ahol a VIII-as faktor aktivitási szintje > 5 NE/dl Azoknál a betegeknél, ahol a VIII-as faktor aktivitási szintje ≤ 5 NE/dl, fontolja meg a gyakoribb ellenőrzést, és vegye figyelembe a VIII-as faktor szintjének stabilitását és a vérzésre utaló jeleket.
		A 2. év után	<ul style="list-style-type: none"> 6 havonta azoknál a betegeknél, ahol a VIII-as faktor aktivitási szintje > 5 NE/dl Azoknál a betegeknél, ahol a VIII-as faktor aktivitási szintje ≤ 5 NE/dl, fontolja meg a gyakoribb ellenőrzést, és vegye figyelembe a VIII-as faktor szintjének stabilitását és a vérzésre utaló jeleket.

^a A kortikoszteroidok fokozatos csökkentése során heti, illetve klinikai javallat szerinti ellenőrzés ajánlott. Az adott helyzet függvényében a monitorozás gyakoriságának a módosítására is szükség lehet.

^b A GPT monitorozását a GOT és CPK monitorozásának kell kísérnie, hogy kizárjuk a GPT emelkedésének alternatív okait (beleértve a potenciálisan májkárosító gyógyszereket vagy szereket, az alkoholfogyasztást vagy a megerőltető testmozgást).

Ha a beteg visszatér a VIII-as faktor-koncentrátumok / *haemostaticus* szerek *prophylacticus* használatához a vérzéscsillapítás kontrollja érdekében, fontolja meg az e szerekre vonatkozó utasításoknak megfelelő nyomon követést és kezelést. Az éves egészségügyi vizsgálatnak májfunkciós vizsgálatokat is tartalmaznia kell.

A VIII-as faktor-aktivitás variabilitása

Beadás után eltérő VIII-as faktor-aktivitási szinteket figyeltek meg a betegek között, de nem azonosítottak potenciális variabilitási tényezőket. A 270-301-es vizsgálatban a betegek közötti eltéréseket nem lehetett megmagyarázni a betegek kiindulási jellemzőivel, demográfiai jellemzőivel vagy egyéb prediktív tényezőkkel. Előfordulhat, hogy bár egyes betegeknél a ROCTAVIAN-kezelést követően alacsony a VIII-as faktor aktivitási szintje, az exogén VIII-as faktor szükségességének és az évesített vérzési rátának (*annualised bleeding rates* - ABR) a csökkenésével mégis klinikai előnyük származik belőle. A vizsgált populáción belül a fekete bőrű betegeknél alacsonyabb VIII-as faktor-aktivitási szinteket figyeltek meg. Tekintettel a kis mintanagyságra, a fekete bőrű betegeket a teljes populációhoz képest korlátozott számban felvett helyszínekre, a potenciális zavaró tényezők meglétére és a többszörös *post-hoc* elemzésekre, ez a tendencia nem volt elegendő ahhoz, hogy érdemi következtetéseket lehessen levonni a válaszadási arányok faji vagy egyéb, a VIII-as faktor

expresszióját befolyásoló tényezőkön alapuló különbségeiről a valoktokogén roxaparvovek infúziót követően. A VIII-as faktor aktivitási szintjében mutatkozó különbségek ellenére az ABR és az évesített VIII-as faktor-felhasználás hasonló volt az egyes rasszoknál.

Kortikoszteroidos kezelés

A 270-301-es vizsgálatban GPT-emelkedés észlelésekor kortikoszteroidokat kezdtek alkalmazni az esetleges gyulladáshoz vezető reakciók és a VIII-as faktor expressziójának esetleges csökkenése miatt. A jelenlegi klinikai tapasztalatok alapján meghatározott javasolt kortikoszteroid-kezelési rend megadásra került. A kockázatokra és a szükséges óvintézkedésekre vonatkozóan ajánlott a kortikoszteroid termékismertetőre való hivatkozás.

Ha a beteg GPT-értéke 1,5-szeres kiindulási érték (a kiindulási érték definícióját lásd feljebb, a „Májfunkció és VIII-as faktor-aktivitás monitorozása” című részben) vagy ULN feletti értékre emelkedik, javasolt értékelni a GPT-emelkedés alternatív okait (beleértve a potenciálisan májkárosító készítményeket vagy szereket, az alkoholfogyasztást vagy a megerőltető testmozgást). Meg kell fontolni a GPT laboratóriumi vizsgálatának 24–48 órán belüli megismétlését, és ha klinikailag indokolt, további vizsgálatok elvégzését az alternatív etiológiák kizárása érdekében (lásd 4.5 pont). A GPT-emelkedés más okának hiányában 2 héti napi 60 mg prednizon (vagy ezzel egyenértékű más kortikoszteroid) dózissal azonnal kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni. A napi kortikoszteroid-adag fokozatosan csökkenthető a 3. táblázat szerint. A > ULN és $1,25 \times$ ULN közötti GPT-szintű betegeknek a 3. táblázatban leírt kortikoszteroid-kezelést kell kezdeniük, ha GPT-szintjük az 1,5-szeres kiindulási érték fölé emelkedik.

Azon betegeknél, akiknél a VIII-as faktor aktivitási szintje nem érte el a legalább 5 NE/dl-t az 5. hónapra, a kortikoszteroidok alkalmazása nem javította a VIII-as faktor expresszióját. Ebben a populációban a kortikoszteroid-kezelés indítása vagy 5 hónapon túli folytatása csak korlátozott előnyökkel jár, kivéve, ha az jelentős GPT-emelkedés vagy a máj egészségével kapcsolatos aggodalom miatt szükséges.

A ROCTAVIAN-kezelés első évét követő új kortikoszteroid-kezelés megkezdésének előnyeiről korlátozott információ áll rendelkezésre.

3. táblázat: Ajánlott kortikoszteroid-kezelés GPT-emelkedés esetén

	Kezelési rend (prednizon vagy más kortikoszteroid ezzel egyenértékű dózisa)
Kezdő dózis^a	60 mg naponta 2 hétig
Csökkentés^b	40 mg naponta 3 hétig 30 mg naponta 1 hétig 20 mg naponta 1 hétig 10 mg naponta 1 hétig

^a Ha a GPT továbbra is emelkedik, vagy ha 2 hét után sem javul, emelje a kortikoszteroid adagját legfeljebb 1,2 mg/ttkg-ig, a GPT-emelkedés alternatív okainak kizárása után.

^b A kortikoszteroidok adagjának csökkentése 2 hét után kezdhető meg, ha a GPT-szint stabil marad, és/vagy korábban, ha a GPT-szint csökkenni kezd. A csökkentés a májfunkció alakulása alapján egyénre szabható, figyelembe véve a beteg egészségi állapotát, a kortikoszteroid-toleranciát és a megvonási tünetek lehetőségét.

Ha a kortikoszteroid-kezelés ellenjavallt, megfontolható más immunszuppresszív kezelés. Javasolt multidiszciplináris konzultációt tartani, hepatológus közreműködésével, hogy a kortikoszteroid helyett alkalmazott kezelést és a monitorozást a legnagyobb mértékben a beteg egyéni állapotához lehessen igazítani. Az orvosoknak fontolóra kell venniük a kortikoszteroidok abbahagyását olyan esetekben is, amikor a kortikoszteroidok hatástalanok vagy nem tolerálhatók. Az alternatív immunszuppresszánsok

alkalmazásával kapcsolatban korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre (lásd 4.8 pont). Ha a GPT a maximális kortikoszteroid adag 4 hetes szedése ellenére sem javul, és $3 \times \text{ULN}$ felett van, alternatív immunszuppresszánsok alkalmazását, valamint a GPT-emelkedés alternatív okainak feltárását célzó további alapos kivizsgálást lehet fontolóra venni.

Folyamatban vannak az optimális kortikoszteroid-kezelés megállapítását célzó vizsgálatok.

Ki kell értékelni, hogy képes-e a beteg olyan kortikoszteroid alkalmazására, amelynek szedésére hosszú időn át szükség lehet. Meg kell róla győződni, hogy az adott kezeléssel járó kockázatok elfogadhatók-e lehetnek a konkrét beteg számára.

Infúzióval kapcsolatos mellékhatások

A valoktokogén roxaparvovek infúzióval kapcsolatos mellékhatásai többféleképpen jelenhetnek meg (pl. bőr-, nyálkahártya-, légzőszervi, gyomor- és bélrendszeri, *cardiovascularis* tünetek, valamint láz), ami miatt az infúzió sebességének csökkentésére, az infúzió megszakítására, farmakológiai beavatkozásra és a megfigyelés meghosszabbítására lehet szükség (lásd 4.2 és a 4.8 pont).

Az infúzió alatt és azt követően a beteget monitorozni kell az infúzió kiváltotta akut reakciók tekintetében (lásd 4.8 pont). A beteget elbocsátásakor utasítani kell arra, hogy kérjen orvosi segítséget, ha új vagy visszatérő mellékhatást tapasztal.

Thromboticus események kockázata

A VIII-as faktor-aktivitás növekedése emelheti a beteg egyéni, többtényezős kockázatát a vénás és artériás thromboticus események terén. Nincs tapasztalat olyan betegeket illetően, akik anamézisében vénás vagy artériás *thromboticus/thromboemboliás* események, illetve ismert *thrombophilia* szerepel.

Bizonyos betegeknél a megemelkedett VIII-as faktor-aktivitás meghaladta az ULN-t (lásd 4.8 pont).

A valoktokogén roxaparvovek alkalmazása előtt és után a betegeket fel kell mérni a thrombosis és az általános *cardiovascularis* rizikó szempontjából. Az elért VIII-as faktor-aktivitási szint és a betegek egyedi állapota alapján el kell látni őket tanácsokkal. Utasítani kell a betegeket arra, hogy azonnal kérjenek orvosi segítséget, ha *thromboticus* események jeleit vagy tüneteit észlelik.

Fogamzásgátlás az ondóba kerülő transzgén DNS-sel összefüggésben

A férfi betegeket tájékoztatni kell róla, hogy mind nekik, mind fogamzóképes női partnereiknek fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

Vér, szerv, szövet vagy sejt adása

Az AAV-vektoralapú génterápiát követően nincs tapasztalat vér, szerv, szövet vagy sejt átültetéshez való felajánlását illetően. Ezért az ezzel a gyógyszerrel kezelt betegek nem adhatnak vért, szervet, szövetet vagy sejtet átültetéshez. Ezt az információt a betegkártya tartalmazza, amelyet a kezelés után a betegnek át kell adni.

Immunkompromittált betegek

A preregisztrációs klinikai vizsgálatokba nem vontak be immunkompromittált betegeket, ideértve olyanokat is, akik a valoktokogén roxaparvovek infúziója előtt 30 napon belül immunszuppresszív kezelést kaptak. A gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát ilyen betegeknél nem igazolták. Az immunkompromittált betegeknél történő alkalmazás a kezelőorvos megítélésén alapul, figyelembe véve a beteg általános egészségi állapotát és a valoktokogén roxaparvovek kezelés utáni kortikoszteroid-használat lehetőségét.

HIV-pozitív betegek

A klinikai vizsgálatok keretében csak néhány HIV-fertőzött beteget kezeltek valoktokogén roxaparvovekkel. Közülük egy betegnél a májenzimek emelkedését tapasztalták, ami a beteg HIV-kezelési sémájában szereplő efavirenzzel való kölcsönhatásra utal. Tekintettel a hepatotoxicitás kockázatára és/vagy a VIII-as faktor expresszióját érintő hatásra, a HIV-beteg aktuális antiretrovívusos terápiás rendjét a valoktokogén roxaparvovek-kezelés indítása előtt, valamint a kezelés után gondosan értékelni kell. A HIV-fertőzést kezelő orvossal konzultálni kell annak mérlegelése érdekében, hogy rendelkezésre áll-e kevésbé *hepatotoxicus* antiretrovívusos terápiás séma, amely alkalmas a beteg számára, és ha indokolt, a beteget lehetőség szerint át kell állítani az új antiretrovívusos terápiás sémára (lásd 4.5 pont).

Aktív fertőzésben szenvedő betegek

Nincs tapasztalat a ROCTAVIAN használatával olyan betegeknél, akik akut (pl. akut respiratorikus fertőzések vagy akut hepatitisz), illetve nem kontrollált krónikus fertőzésben (pl. aktív Hepatitis B) szenvednek. Lehetséges, hogy az ilyen fertőzések befolyásolják a valoktokogén roxaparvovekre adott választ, csökkentik annak hatásosságát, és/vagy nemkívánatos reakciókat okoznak. Ezért az ilyen fertőzésben szenvedő betegeknél a gyógyszer használata ellenjavallott (lásd 4.3 pont). Ha akut vagy kontrollálatlan krónikus aktív fertőzés jelei vagy tünetei észlelhetők, a kezelést el kell halasztani, amíg a fertőzés meg nem szűnik, vagy kontroll alá nem vonják.

VIII-as faktor-inhibitorral rendelkező betegek és az inhibitorok monitorozása

Azokat a betegeket, akik VIII-as faktor-inhibitorral (neutralizáló antitestekkel) rendelkeztek, kizártuk a klinikai vizsgálatokból. Nem ismert, hogy az ilyen inhibitorok hatással vannak-e a valoktokogén roxaparvovek biztonságosságára és hatásosságára, és ha igen, milyen mértékben.

Minden beteg negatív maradt a VIII-as faktor-inhibitorok tekintetében az infúzió után végzett minden vizsgálatban.

A ROCTAVIAN nem javallott olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében VIII-as faktor-gátló hatás szerepel.

A valoktokogén roxaparvovek alkalmazása után megfelelő klinikai megfigyelésekkel és laboratóriumi vizsgálatokkal monitorozza a betegeket, hogy nem termelődnek-e szervezetükben VIII-as faktor-inhibitorok.

A VIII-as faktor-koncentrátumok vagy *haemostaticus* szerek alkalmazása a valoktokogén roxaparvovek-kezelés után

A valoktokogén roxaparvovek alkalmazása után:

- invazív beavatkozások, műtétek, trauma vagy vérzések esetén VIII-as faktor-koncentrátumokat / *haemostaticus* szereket kell alkalmazni, a *haemophilia* kezelésére vonatkozó aktuális kezelési irányelvekkel összhangban, és a beteg aktuális VIII-as faktor-aktivitási szintje alapján;
- ha a beteg VIII-as faktor-aktivitási szintje tartósan 5 NE/dl alatt van, és a betegnél ismétlődő spontán vérzések epizódok jelentkeztek, az orvosoknak fontolóra kell venniük a VIII-as faktor-koncentrátumok / *haemostaticus* szerek alkalmazását az ilyen epizódok minimalizálása érdekében, összhangban a *hemophilia* kezelésére vonatkozó jelenlegi kezelési irányelvekkel. A célizületeket a vonatkozó kezelési irányelveknek megfelelően kell kezelni.

A kezelés megismétlése és hatása más AAV-mediált terápiákra

Még nem ismert, hogy a valoktokogén roxaparvovek-kezelés megismételhető-e, és ha igen, milyen körülmények között, valamint hogy a keresztreaktív antitestek milyen mértékben léphetnek kölcsönhatásba más génterápiák által használt AAV-vektorok kapszidjaival, és hogyan befolyásolhatják a hatásosságukat.

Vektorintegráció eredményeként kialakuló malignitás kockázata

Klinikai vizsgálatokban ROCTAVIAN-nal kezelt 5 beteg májmintáin végeztek integrációshely-elemzést. A mintákat körülbelül 0,5–4,1 évvel az adag után vették. Minden mintában megfigyeltek vektorintegrációt a humán genom DNS-ébe.

A ROCTAVIAN más emberi sejtek DNS-ébe is integrálódhat (ezt egy klinikai vizsgálatban ROCTAVIAN-nal kezelt beteg fültőmirigyéből származó DNS-mintákban figyelték meg). Az egyes integrációs események klinikai relevanciája jelenleg nem ismert, az azonban igen, hogy az egyes integrációs események potenciálisan hozzájárulhatnak a malignitás kockázatához (lásd 5.3 pont).

Egyelőre nem jelentettek a ROCTAVIAN-kezeléssel összefüggő malignitásokat. Malignitás kialakulása esetén az integrációshely-elemzésre szolgáló betegminták vételével kapcsolatos utasításokért fel kell venni a kapcsolatot a forgalomba hozatali engedély jogosultjával.

Hosszú távú nyomon követés

A betegeket fel kell venni egy olyan nyilvántartásba, amely a *haemophiliás* betegeket 15 éven át követi az ezen génterápia hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának igazolása céljából.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 29 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,5%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A valoktokogén roxaparvovek beadása előtt a beteg meglévő készítményeit felül kell vizsgálni annak megállapítása érdekében, hogy azokat módosítani kell-e az ebben a szakaszban leírt várható kölcsönhatások megelőzése érdekében.

A betegek egyidejűleg alkalmazott készítményeit a valoktokogén roxaparvovek beadása után, különösen az első év során figyelemmel kell kísérni, és a beteg májállapota és kockázata alapján értékelni kell a kísérő gyógyszerek megváltoztatásának szükségességét. Új gyógyszeres kezelés megkezdésekor a GPT és a VIII-as faktor aktivitási szintjének szoros nyomon követése (pl. hetente vagy kéthetente az első hónapban) ajánlott a két szintre gyakorolt lehetséges hatások felmérése érdekében.

In vivo interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Izotretinoin

Egy betegben a szisztémás izotretinoinnal való kezelés megkezdése után a valoktokogén roxaparvovek infúziót követően csökkent VIII-as faktor-aktivitást észleltek GPT-emelkedés nélkül; a VIII-as faktor aktivitása 75 NE/dl volt a 60. héten, és átmenetileg < 3 NE/dl-re csökkent a 64. héten, az izotretinoin megkezdése után. Az izotretinoin abbahagyása után a 72. héten a VIII-as faktor aktivitása a 122. hétre 46 NE/dl-re állt vissza. Az izotretinoin módosíthatja néhány gén kifejeződését. Az izotretinoin nem ajánlott a ROCTAVIAN-kezelésben részesülő betegeknél, mivel befolyásolhatja a VIII-as faktor expresszióját. Nem izotretinoin kezelések alkalmazását kell megfontolni.

Hepatotoxicus készítmények vagy anyagok

Korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a gyógyszer olyan betegek általi használatát illetően, akik *hepatotoxicus* gyógyszereket vagy anyagokat szednek. A valoktokogén roxaparvovek biztonságosságát és hatásosságát ilyen betegeknél nem igazolták (lásd 4.4 pont).

Egy efavirenzből, lamivudinból és tenofovirból álló antiretrovirozus terápia sémával kezelt HIV-pozitív betegnél a 4. héten a GPT, GOT és GGT 3. fokozatú tünetmentes CTCAE (Nemkívánatos események terminológiai kritériumai) szerinti emelkedése ($> 5,0 \times \text{ULN}$) és a szérumbilirubin 1. fokozatú emelkedése ($> \text{ULN}$ és legfeljebb $1,5 \times \text{ULN}$) jelentkezett, ami az efavirenzzel való kölcsönhatásra utal (lásd 4.4 pont). A reakció nem reagált a kortikoszteroid-kezelésre, de reagált az efavirenz megvonására, és megszűnt, miután az antiretrovirozus terápia sémát efavirenz nélküli sémára változtatták. A beteg később visszatért a VIII-as faktor-koncentrátumok / *haemostaticus* szerek *prophylacticus* használatához.

Mielőtt a valoktokogén roxaparvoveket potenciálisan *hepatotoxicus* készítményt szedő vagy más *hepatotoxicus* szerekkel (ideértve az alkoholt, valamint a potenciálisan *hepatotoxicus* gyógynövénykészítményeket és a táplálékkiegészítőket is) élő betegnél alkalmazná, valamint amikor arról dönt, hogy használhatók-e ilyen szerek a valoktokogén roxaparvovek-kezelés után, az orvos vegye figyelembe, hogy ezek csökkenthetik a valoktokogén roxaparvovek hatásosságát, és növelhetik a súlyosabb hepaticus reakciók kockázatát, különösen a valoktokogén roxaparvovek alkalmazása utáni első évben (lásd 4.4 pont).

Kölcsönhatások olyan szerekkel, amelyek csökkenthetik vagy növelhetik a kortikoszteroidok plazmakoncentrációját

A vérplazmában a kortikoszteroidok koncentrációját csökkentő (pl. a citokrom P450 3A4 anyagot indukáló vagy gátló) szerek csökkenthetik a kortikoszteroidos kezelés hatásosságát, illetve növelhetik annak mellékhatásait (lásd 4.4 pont).

Vakcináció

A valoktokogén roxaparvovek infúzió előtt győződjön meg arról, hogy a beteg vakcinációja naprakész. Előfordulhat, hogy a beteg oltási ütemtervét módosítani kell az egyidejű immunmoduláns terápia miatt (lásd 4.4 pont). Immunmoduláns terápia alatt élő vakcinákat nem szabad beadni a betegeknek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Nem végeztek célzott termékenységi/embriofoetális állatvizsgálatokat annak igazolására, hogy a fogamzóképes nőknél történő és a terhesség alatti alkalmazás károsíthatja-e az újszülött gyermeket (a vírusvektor magzati sejtekbe integrálódásának elméleti kockázata vertikális átvitel). Továbbá nem állnak rendelkezésre adatok a fogamzóképes nőknél alkalmazandó fogamzásgátlás konkrét időtartamára vonatkozó javaslatához. Ezért a ROCTAVIAN alkalmazása nem javallt fogamzóképes nőknél.

Fogamzásgátlás férfiaknál való alkalmazás után

Klinikai vizsgálatokban a ROCTAVIAN alkalmazása után ideiglenesen transzgén DNS volt kimutatható az ondóban (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A ROCTAVIAN alkalmazása után 6 hónapig

- a reprodukív potenciállal rendelkező kezelt betegeknek és fogamzóképes női partnereiknek meg kell előzniük vagy el kell halasztaniuk a terhességet kettős, barrier-eltű fogamzásgátlás használatával,
- a férfiak nem adhatnak spermát.

Terhesség

Nem állnak rendelkezésre a gyógyszer terhesség alatti használatával kapcsolatos tapasztalatok. Nem végeztek állati reprodukciós vizsgálatokat a ROCTAVIAN-nal. Nem ismert, hogy a gyógyszer terhes

nők esetén kárt okoz-e a magzatban, vagy befolyásolja-e a reprodukciós képességet. A ROCTAVIAN nem alkalmazható terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a valoktokogén roxaparvovek kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A ROCTAVIAN nem alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység

Nem végeztek klinikai vagy nem klinikai vizsgálatokat a valoktokogén roxaparvovek terhességre gyakorolt hatásának a felmérésére (lásd a „Fogamzásgátlás férfiaknál való alkalmazás után” részt).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A valoktokogén roxaparvovek kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A potenciális nemkívánatos reakciók, például az átmeneti praesyncope, szédülés, kimerültség és fejfájás miatt, amelyekről röviddel a valoktokogén roxaparvovek alkalmazása után beszámoltak, a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy fokozott óvatossággal vezessenek autót vagy kezeljenek gépeket, amíg biztosak nem lesznek abban, hogy ez a gyógyszerkészítmény nem hat rájuk negatívan (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A ROCTAVIAN leggyakoribb mellékhatásai a GPT (80 %), a GOT (67 %) és az LDH (54 %) emelkedése, valamint a hányinger (37 %) és a fejfájás (35 %) voltak.

Nemkívánatos reakciók táblázatos felsorolása

Az alábbiakban leírt mellékhatások a 270-201 és 270-301 vizsgálat összesen 141 betegen alapulnak, mindannyian 6×10^{13} vg/ttkg dózisban (lásd 5.1 pont).

A mellékhatások a MedDRA szervrendszer osztályai és gyakorisága szerint vannak felsorolva.

Az előfordulási gyakoriságokat a következő módon soroltuk be: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

4. táblázat: A valoktokogén roxaparvovekre adott nemkívánatos reakciók táblázatos listája

MedDRA szervrendszer	Nemkívánatos reakciók	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Influenzaszerű tünetek	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktor-aktivitási szintek az ULN fölött ^a	Nagyon gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenységi reakció ^b	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Szédülés ^b	Gyakori
	<i>Praesyncope</i> ^b	Nem gyakori

MedDRA szervrendszer	Nemkívánatos reakciók	Gyakoriság
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Emelkedett vérnyomás ^b	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<i>Dyspnoea</i> ^b	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger, hányás, hasi fájdalom, hasmenés	Nagyon gyakori
	Dyspepsia	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek ^c	GPT emelkedett, GOT emelkedett, GGT emelkedett, bilirubin emelkedett és LDH emelkedett	Nagyon gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés ^d , viszketés ^b	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	CPK emelkedett	Nagyon gyakori
	<i>Myalgia</i>	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság ^e	Nagyon gyakori
	Infúzióval kapcsolatos mellékhatások ^f	Gyakori

^a Egy vagy több esetben a VIII-as faktor aktivitási szintje > 170 NE/dl (a használt CSA ULN-je) vagy > 150 NE/dl (a használt OSA ULN-je). Lásd a kiválasztott mellékhatások leírását.

^b Csak az infúziót követő első 48 órában tekinthető mellékhatásnak.

^c Az ULN feletti laboratóriumi eltéréseket tükrözi.

^d A kiütés magában foglalja a *maculopapulosus* kiütést és a csalánkiütést.

^e A fáradtság magában foglalja a letargiát és a rossz közérzetet.

^f Az infúzióval kapcsolatos reakciók olyan megnyilvánulásokat foglalnak magukban, mint a bőr, a nyálkahártya és a légutak (beleértve a csalánkiütést, a viszketést, a *maculopapulosus* kiütést, a tüszögést, a köhögést, a nehézlégzést, az orrfolyást, a könnyező szemeket és a torokviszketést), gyomor-bélrendszeri (beleértve a hányingert és a hasmenést), szív- és érrendszeri (beleértve a vérnyomás-emelkedést, *hypotensiót*, *tachycardiát* és *praesyncopét*) és mozgásszervi (beleértve a *myalgiát* és a hát alsó részén jelentkező fájdalmat), valamint a *pyrexiát*, rigorozist és hidegrázást.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Tizenegy beteg (8 %; 11/141) tapasztalt infúzióval kapcsolatos reakciót. A tünetek az infúzió alatt vagy utána 6 órán belül jelentkeztek és a következő tünetek közül egy vagy több jelentkezett: bőr-, *mucosalis* és respiratorikus tünetek (urticaria, viszketés, *maculopapulosus* kiütés, tüszögés, köhögés, nehézlégzés, orrfolyás, könnyezés és zibbadás a torokban), *gastrointestinalis* tünetek (*nausea* és hasmenés), *cardiovascularis* tünetek (emelkedett vérnyomás, *hypotensio*, *tachycardia* és *praesyncope*), *musculoskeletalis* tünetek (*myalgia* és derékfájdalom), valamint *pyrexia*, rigороk és hidegrázás. Az infúzió kezdetétől számítva a mellékhatások jelentkezéséig eltelt medián idő 1 óra (tartomány: 0,25; 5,87), a medián időtartam pedig 1 óra volt. Négy betegnél jelentkeztek reakciók az infúzió alatt. Ezek közül három betegnél CTCAE 3. fokozatú túlérzékenységi reakciót tapasztaltak, és az infúzió ideiglenes megszakítására, majd lassabb ütemben történő újbóli beadására volt szükség. Az infúzióval kapcsolatos reakciókat tapasztalt valamennyi beteg befejezte az infúziót. A 11 beteg közül hét kapott egyet vagy többet a következő gyógyszerek közül: szisztémás antihisztaminok,

kortikoszteroidok és/vagy antiemetikumok. Ezenkívül 1 beteg kapott intravénás folyadékot és adrenalin. Az infúzióval kapcsolatos reakciók minden eseménye következmény nélkül lezajlott.

Hepaticus laboratóriumi eltérések

Az 5. táblázat a ROCTAVIAN beadását követő hepaticus laboratóriumi eltéréseket ismerteti. Az GPT-emelkedésre részletesebben is kitérünk, mivel az a VIII-as faktor csökkent aktivitásával járhat együtt, és a kortikoszteroid-kezelés megkezdésének szükségességét jelezheti (lásd 4.4 pont).

5. táblázat: Hepaticus laboratóriumi eltérések a 270-201 és 270-301 vizsgálatban 6×10^{13} vg/ttkg ROCTAVIAN-t kapó betegeknél

	Betegek száma (%) N = 141
GPT emelkedés > ULN	113 (80 %)
CTCAE Grade 2 ^a	28 (20 %)
CTCAE Grade 3 ^b	12 (9 %)
GOT emelkedés > ULN^c	95 (67 %)
CTCAE Grade 2 ^a	15 (11 %)
CTCAE Grade 3 ^b	9 (6 %)
GGT emelkedés > ULN^c	19 (13 %)
CTCAE Grade 2 ^a	1 (1 %)
CTCAE Grade 3 ^b	1 (1 %)
Bilirubin emelkedés > ULN^{c,d}	17 (12 %)
CTCAE Grade 2 ^e	5 (4 %)
LDH emelkedés > ULN	76 (54 %)

^a CTCAE 2. fokozat: > 3,0 és legfeljebb $5,0 \times$ ULN

^b CTCAE 3. fokozat: > $5,0 \times$ ULN

^c A kiindulási értékek a legmagasabb CTCAE-osztályon alapulnak

^d Egyetlen betegnél sem volt CTCAE 3. fokozatú emelkedés

^e CTCAE 2. fok: > 1,5 és legfeljebb $3,0 \times$ ULN

GPT-emelkedés

Az ULN feletti GPT-emelkedések többsége (50 %) az első 26 héten belül történt; a GPT-emelkedések 34 %-a a 27–52. héten történt, és a GPT-emelkedések 16 %-a a beadást követő 52. héten túl. Az ULN feletti GPT-emelkedések medián időtartama 2 hét volt. A 141 beteg közül 91 betegnél (65 %) két vagy több alkalommal fordult elő ULN feletti GPT-emelkedés.

Tizenkét betegnél (9 %) fordult elő 3. fokozatú GPT-emelkedés (összesen 15 epizód). A 3. fokozatú GPT-emelkedések tartománya 216 NE/dl és 623 NE/dl között volt. A 3. fokozatú GPT-emelkedések többsége (73 %) az első 26 héten belül történt, 3 (20 %) a 27–52. héten, 1 (7 %) pedig a beadást követő 52. héten túl. Minden 3. fokú GPT-emelkedés megszűnt kortikoszteroidok hatására, beleértve 2 beteget, akik intravénásan kaptak metilprednizolont.

Az ULN feletti GPT-emelkedést mutató betegeknél a GPT-érték kezdeti csökkenéséig (a legalább 10 E/l első csökkenése vagy $GPT \leq$ ULN) az új kortikoszteroid-kezelést vagy a kortikoszteroid adagjának emelését követő medián (tartomány) 8 (2; 71) nap volt.

Immunszuppresszánsok alkalmazása a GPT-emelkedés megelőzésére vagy mérséklésére

A 270-301-es vizsgálatban a 134 beteg közül 106 (79 %) kapott kortikoszteroid-kezelést (prednizon vagy prednizolon) a GPT-emelkedés miatt, a ROCTAVIAN beadása után átlagosan 8 héttel kezdődően. Ezen betegek többsége (93 %; 106 betegből 99) az első 26 héten belül kezdte meg a kortikoszteroid-kezelést, 6 beteg (4 %) a 26. és 52. hét között kezdte meg a kortikoszteroid-kezelést, és 1 beteg 52 hét után kezdte meg a kortikoszteroid-kezelést. A kortikoszteroidok beadásának időzítésében mutatkozó eltéréseket a betegek között az első GPT-emelkedés időpontjának

változatossága és a kortikoszteroidok beadásának GPT-küszöbértékre vonatkozó kritériumai közötti különbségek okozták, amelyek a vizsgálat során megváltoztak. A kortikoszteroid-kezelés teljes időtartamának mediánja (tartomány) (beleértve az ismételt kezelést is) 33 (3; 86) hét volt. Hosszabb kortikoszteroid-kezelést figyeltek meg azoknál a betegeknél is, akik nem érték el 5 NE/dl-t meghaladó VIII-as faktor aktivitást (kismértékben reagálók). A kortikoszteroid-kezelés időtartamának meghosszabbítása nem eredményezett szignifikáns előnyt a VIII-as faktor szintje szempontjából (lásd 4.4 pont).

A 270-301-es vizsgálatban a betegek a prednizon vagy prednizolon helyett alternatív immunszuppresszánsokat (AIS) kaptak, mivel nem tolerálták a kortikoszteroidokat vagy a kortikoszteroidok nem voltak hatásosak. Tizenhét (13 %) beteg GPT-szintje az AIS-kezelés előtt meghaladta az ULN értéket. Ezek a gyógyszerek a következők közül egyet vagy többet tartalmaztak: takrolimusz, mikofenolát és budezonid. 2 betegnél intravénásan metilprednizolont adtak 3. fokú GPT-emelkedés miatt.

VIII-as faktor-aktivitási szintek ULN felett

A 270-301 és 270-201 vizsgálatban egy vagy több esetben figyeltek meg ULN feletti VIII-as faktor-aktivitási szintet (lásd a 6. táblázatot és a 4.4 pontot). Két betegnél a VIII-as faktor aktivitásának szintje átmenetileg meghaladta a vizsgálat mennyiségi határértékét (> 463 NE/dl a CSA és > 500 NE/dl az OSA esetében). Egy beteg kapott enoxaparint vénás tromboembólia profilaxis céljából a beteg egyéni kockázati tényezői alapján. A 270-301-es vizsgálatban 38 betegből négynek (11 %), a 270-201-es vizsgálatban pedig egyetlen betegnek sem maradt a VIII-as faktor aktivitási szintje az ULN felett az adatvágás időpontjában.

6. táblázat: VIII-as faktor-aktivitási szintek ULN felett^a

	270-301-es vizsgálat ITT populáció (N = 134)		270-201-es vizsgálat 6 × 10 ¹³ vg/ttkg-os kohorsz (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Betegek aránya n (%)	38 (28 %)	16 (12 %)	4 (57 %)	2 (29 %)
Az azon mérésig eltelt idő, amikor először mutatták ki, hogy a VIII-as faktor aktivitási szintje > ULN (hetekben)				
Átlag (szórás)	15,2 (7,8)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Medián (tartomány)	13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
Azon időtartam, ameddig a mérések szerint a VIII-as faktor aktivitási szintje > ULN volt (hetekben)				
Átlag (szórás)	27,4 (29,6)	20,2 (20,6)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Medián (tartomány)	11,8 (0,7; 97,7)	13,5 (0,7; 62,9)	31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (2,0; 2,7)

^a ULN > 150 NE/dl az OSA esetében, és ULN > 170 NE/dl a CSA esetében

Immunogenitás

A 270-201-es és a 270-301-es vizsgálatban a kezelésben részesülő összes betegnek a szűrően negatív eredményt kellett produkálnia az anti-AAV5 antitestekre és a VIII-as faktor-inhibitorokra (< 0,6 BU) egy Nijmegen-módosított Bethesda-tesztben azt követően, hogy legalább 150 napos élethosszig tartó VIII-as faktor-szubsztitúciós terápián estek át (lásd 4.1 és 4.4 pont).

A ROCTAVIAN infúziója után az adatlezárás időpontjáig minden beteg negatív maradt a VIII-as faktor-inhibitorok tekintetében az infúzió után történt minden vizsgálatban.

Az alkalmazás után 8 héten belül minden beteg anti-AAV5-antitestre pozitívvá szerokonvertált. A teljes átlagos anti-AAV5-antitest-titrációk az alkalmazás utáni 36. hétre érték el a csúcst, és stabilak maradtak az utolsó teszt időpontjáig.

A ROCTAVIAN-nal kezelt betegeknek az AAV5 kapsziddal és a VIII-as faktor transzgéntermékkel szembeni sejtes immunválaszt vizsgálták IFN γ ELISpot teszttel. Az AAV5-kapszid-specifikus sejtes immunválaszokat az adag beadását követő 2. héttől kezdve észlelték, és a rendelkezésre álló adatokkal rendelkező betegek többségénél az első 52 hét során gyakran csökkentek vagy negatívvá váltak. Az AAV5-kapszid-specifikus sejtes immunválaszok magasabb átlagos GPT-értékekkel társultak a megfelelő időpontokban.

A VIII-as faktor-specifikus válaszokat kevesebb alagnál észlelték, gyakran csak szórványosan, egyetlen időpontban, és a legtöbb betegnél negatívvá váltak. Nem volt kimutatható összefüggés a VIII-as faktor sejtes immunválasza és a GPT vagy a VIII-as faktor aktivitását mérő értékek között.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nincs tapasztalat túl nagy adag véletlen infúzióját illetően. Ha szükségesnek ítélik, a túlادagolás kezelését a tünetekre és a támogatásra kell összpontosítani. A javasoltnál nagyobb adag alkalmazása nagyobb VIII-as faktor-aktivitási szinttel járhat, ami elméletileg a thromboticus események nagyobb kockázatát eredményezheti.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: <még nincs meghatározva>, ATC-kód: <még nincs meghatározva>

Hatásmechanizmus

A valoktokogén roxaparvovek egy 5. szerotípusú adeno-asszociált víruson (AAV5) alapú génterápiás vektor, amely a rekombináns humán VIII-as alvadási faktor B-domén deletált SQ formájának (hFVIII-SQ) expresszióját okozza egy máj-specifikus promóter irányítása alatt. Az expresszált hFVIII-SQ helyettesíti a hiányzó VIII-as alvadási faktort, amely a hatékony *haemostasishoz* szükséges. A valoktokogén roxaparvovek-infúziót követően a vektor DNS-t *in vivo* feldolgozzák, hogy teljes hosszúságú, episzomális transzgének alakuljanak ki, amelyek stabil DNS-formákként fennmaradnak, és támogatják a hFVIII-SQ hosszú távú termelését.

Farmakodinámiás hatások

A valoktokogén roxaparvovek farmakodinámiás hatásait a keringő VIII-as faktor aktivitási szintjei alapján mértük (lásd alább a „Klinikai hatásosság és biztonságosság” alpontot).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A 6×10^{13} vg/ttkg egyszeri intravénás infúzió hatásossága a valoktokogén roxaparvoveket egy III. fázisú, nyílt, egykarú vizsgálatban (270-301-es vizsgálat) értékelték felnőtt (18 éves vagy idősebb) férfiaknál, akik súlyos „A” típusú *haemophiliában* szenvedtek (a VIII-as faktor maradványaktivitása ≤ 1 NE/dl). A betegeket *prophylacticus* VIII-as faktorpótló terápiával kezelték a vizsgálatba való belépést megelőzően legalább 12 hónapig, és VIII-as faktor-koncentrátumnak tették ki.

A vizsgálatból kizárták az aktív hepatitis B vagy C fertőzésben szenvedő betegeket, és korábban májbiopszia jelentős fibrózist mutatott (3. vagy 4. stádium a Batts-Ludwig-skálán vagy azzal egyenértékű), ismert *májcirrhosisos* betegeket vagy azokat akinek az anamnézisében máj rosszindulatú daganat szerepelt. A Gilbert-szindrómában szenvedő 2 beteg emelkedett teljes bilirubinszintjét leszámítva a GOT, GPT, GGT, bilirubin és alkalikus foszfatáz normális vagy $1,25 \times$ ULN alatti a 270-301-es vizsgálatban. A 270-301 vizsgálatban a szűréskor kimutatható AAV5 antitestek, aktív fertőzések és/vagy az anamnézisében előforduló vénás vagy artériás *thromboticus/thromboemboliás* események (a katéterrel összefüggő *thrombosisokon* kívül) vagy ismert *thrombophilia* kizáró kritérium volt. Az immunhiányos állapotú betegek (beleértve az immunszuppresszív gyógyszeres kezelést kapó betegeket is) kizárásra kerültek. Lásd a 4.4 pontot.

A 270-301-es vizsgálatban 134 beteg (kezelési szándékú populáció; ITT), 18 és 70 év közötti (medián: 30 év; 1 beteg (0,7 %) volt ≥ 65 éves), 6×10^{13} vg/ttkg ROCTAVIAN-t kapott, a követési idő 66 és 197 hét között volt (átlag: 122 hét). A populáció 72%-a fehér (96 beteg), 14 %-a ázsiai (19 beteg), 11 %-a fekete bőrű (15 beteg) és 3 %-a egyéb vagy nem meghatározott volt. Százharmackét (132) beteg HIV-negatív volt (módosított kezelési szándékú populáció; mITT). Száztizenkét (112) beteg korábban részt vett egy nem intervenciós vizsgálatban (NIS), amely legalább 6 hónapos prospektívan gyűjtött kiindulási adatokkal rendelkezett a 270-301-es vizsgálatba való bevonás előtt. A 134 beteg közül 106 csak a GOT-emelkedés hatására kezdett kortikoszteroid-kezelést (általában 60 mg/nap adaggal kezdték, majd fokozatosan csökkentették); lásd 4.8 pont.

Az elsődleges hatásossági végpont a VIII-as faktor aktivitásának változása volt a 104. héten a ROCTAVIAN infúzió beadása után a kiindulási értékhez képest (1 NE/dl-nek számítva), CSA-val mérve. A másodlagos hatásossági végpontok az exogén VIII-as faktort igénylő ABR és az exogén VIII-as faktor éves szintű felhasználásának változása voltak a kiindulási értékhez képest.

VIII-as faktor-aktivitás

A VIII-as faktor-aktivitási szinteket (NE/dl) a ROCTAVIAN infúzió utáni időben mind a CSA, mind az OSA szerint a 7. táblázat tartalmazza. A következő központi laboratóriumi vizsgálatokat alkalmazták klinikai vizsgálatokban: ellagsav az OSA esetében (hasonló eredményeket kaptak szilícium-dioxiddal és kaolinnal), valamint szarvasmarha IX-es faktor a CSA esetében (hasonló eredményeket kaptak humán IX-es faktoral). A VIII-as faktor aktivitásának időbeli profilját általában háromfázisú válasz jellemzi, amely körülbelül az első 6 hónapban gyors növekedést, majd kezdeti csökkenést, és ezt követően fokozatosabb csökkenést mutat.

7. táblázat: VIII-as faktor aktivitási szintje (NE/dl) az idő előrehaladtával súlyos „A” típusú hemofiliában szenvedő betegeknél^a (ITT populáció; N = 134)

Időpont	Betegek száma (n)	VIII-as faktor aktivitási szintje (NE/dl) ^b	
		CSA	OSA
6. hónap			
Átlag (szórás)	134	52,6 (54,8)	80,8 (79,5)
Medián (tartomány)		38,1 (0; 367,3)	60,5 (1,8; 483,9)

Időpont	Betegek száma (n)	VIII-as faktor aktivitási szintje (NE/dl) ^b	
		CSA	OSA
12. hónap	134		
Átlag (szórás)		42,4 (45,3)	63,4 (64,5)
Medián (tartomány)		23,9 (0; 231,2)	40,2 (0; 311,1)
18. hónap	134		
Átlag (szórás)		26,1 (30,8)	38,6 (44,1)
Medián (tartomány)		13,2 (0; 167,9)	21,4 (0; 232,2)
24. hónap	134		
Átlag (szórás)		22,7 (32,8)	35,6 (47,0)
Medián (tartomány)		11,7 (0; 187,1)	21,4 (0; 271,3)
36. hónap	19		
Átlag (szórás)		15,2 (20,4)	24,6 (29,6)
Medián (tartomány)		8,4 (0; 62,2)	15,0 (0; 93,4)

^a ≤ 1 NE/dl reziduális VIII-as faktor-aktivitási szinttel rendelkező betegek az anamnéziséjük alapján.

^b A 6. hónap 23–26. hetében, a 12. hónap 49–52. hetében, a 18. hónap 76. hete körüli 4 hetes ablakban, a 24. hónap 104. hete körüli 4 hetes ablakban és a 36. hónap 156. hetében mért VIII-as faktor aktivitási szint mediánja alapján.

A VIII-as faktor aktivitási küszöbértékeit elérő betegek arányát évenként a 8. táblázatban mutatjuk be mind a CSA, mind az OSA szerint. A betegek többsége (95%-a), akik elérik a VIII-as faktor ≥ 5 NE/dl aktivitási szintjét, ezt az infúziót követő 5 hónapon belül teszik meg.

8. táblázat: A 270-301-es vizsgálatban a VIII-as faktor aktivitási küszöbértékeit elérő betegek évenként (ITT-populáció; N = 134)

A VIII-as faktor aktivitási küszöbértékének elérése vizsgálatonként ^a	1. év N = 134 n (%)	2. év N = 134 n (%)	3. év N = 19 n (%)
CSA			
> 150 NE/dl	7 (5 %)	2 (1 %)	0 (0 %)
40 – ≤ 150 NE/dl	42 (31 %)	18 (13 %)	3 (16 %)
15 – < 40 NE/dl	46 (34 %)	35 (26 %)	1 (5 %)
5 – < 15 NE/dl	23 (17 %)	46 (34 %)	8 (42 %)
3 – < 5 NE/dl	3 (2 %)	13 (10 %)	2 (11 %)
< 3 NE/dl ^b	13 (10 %)	20 (15 %)	5 (26 %)
OSA			
> 150 NE/dl	13 (10 %)	5 (4 %)	0 (0 %)
40 – ≤ 150 NE/dl	55 (41 %)	30 (22 %)	4 (21 %)
15 – < 40 NE/dl	43 (32 %)	47 (35 %)	6 (32 %)
5 – < 15 NE/dl	13 (10 %)	32 (24 %)	4 (21 %)
1 – < 5 NE/dl	8 (6 %)	12 (9 %)	2 (11 %)
< 1 NE/dl ^b	2 (1 %)	8 (6 %)	3 (16 %)

^a Az 1. év esetében a VIII-as faktor aktivitási szintjét a 49–52. hét alatt mért értékek mediánja, a 2. év esetében a 104. hét körüli 4 hetes ablak, a 3. év esetében a 156. hét körüli 6 hetes ablak alapján.

^b 3 NE/dl a használt CSA alsó mennyiségi határa és 1 NE/dl a használt OSA alsó mennyiségi határa.

Évesített vérzési ráta (ABR) és az exogén VIII-as faktor évesített felhasználása

A 9. táblázat ismerteti a 270-301-es vizsgálatban a korábban a nem intervenciós vizsgálatba bevont betegek ROCTAVIAN-kezelést követő ABR- és exogén VIII-as faktor-használati eredményeit.

9. táblázat: ABR és évesített VIII-as faktor-felhasználás a kiindulási és a VIII-as faktor-profilaxist követő időszakban

		270-301-es vizsgálat	
		Nem intervenciós vizsgálatban (NIS) részt vevő betegek N = 112	
		Kiindulás	VIII-as faktor-profilaxis utáni időszak
Az adatgyűjtés időtartama (hét)	Átlag (szórás)	36,5 (9,4)	108,8 (10,4)
	Medián (tartomány)	32,9 (26; 68)	105,6 (91; 143)
ABR (vérzések/év) az exogén VIII-as faktor-szubsztitúcióval kezelt vérzéseknél			
Összesen^a	Átlag (szórás)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Medián (tartomány)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 17,3)
	Változás a kiindulási értékhez képest		
	Átlag (szórás)		-4,1 (6,6)
	95 % CI		-5,3; -2,9
	0 vérzéssel rendelkező betegek	32%	74%
Ízületi vérzések	Átlag (szórás)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Medián (tartomány)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 12,3)
	0 vérzéssel rendelkező betegek	44%	83%
Célzott ízületi vérzések^b	Átlag (szórás)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)
	Medián (tartomány)	0 (0; 9,2)	0 (0; 3,2)
	0 vérzéssel rendelkező betegek	88%	96%
Spontán vérzések	Átlag (szórás)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Medián (tartomány)	0 (0; 21,3)	0 (0; 12,8)
	0 vérzéssel rendelkező betegek	55%	83%
Évesített VIII-as faktor-felhasználás			
Infúziós ráta (infúzió/év)	Átlag (szórás)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Medián (tartomány)	128,6 (39,5; 363,8)	0 (0; 59,8)
	Változás a kiindulási értékhez képest		
	Átlag (szórás)		-133,3 (52,0)
	95% CI		-143,0; -123,5
Felhasználási ráta (NE/kg/év)	Átlag (szórás)	3961 (1751)	70 (209)
	Medián (tartomány)	3754 (1296; 11 251)	0 (0; 1480)
	Változás a kiindulási értékhez képest		
	Átlag (szórás)		-3891 (1761)
	95 % CI		-4221; -3562
Nulla darab VIII-as faktor-infúziót kapó betegek		0%	61%

^a Műtétek/műtétek miatti vérzések nem tartoznak ide.

^b A vizsgálat által értékelt kiindulási célizületeket a szűrővizsgálaton határozták meg.

A 270-301 vizsgálat betegeinél (ITT-populáció) az exogén VIII-as faktorpótlással kezelt vérzések ABR-értéke [medián (tartomány): 0 (0; 27,3) vérzés/év] és az éves VIII-as faktor-felhasználás [medián (tartomány): 0 (0; 50,7) infúzió/év] hasonló volt a 9. táblázatban leírt, korábban az NIS-be felvett betegekéhez a ROCTAVIAN-kezelés után a VIII-as faktor-profilaxist követő időszakban. A VIII-as faktor-koncentrátumok *prophylacticus* használatának abbahagyásáig eltelt idő mediánja (tartomány) 4 (0,1; 16,7) hét volt, a 134 betegből 131-en 8 héten belül abbahagyták.

A 134 beteg közül 128 (96 %) nem kapott profilaxist a ROCTAVIAN-kezelés után; 6 beteg tért vissza a VIII-as faktor/egyéb vérvérszűrlők folyamatos *prophylacticus* alkalmazására (tartomány: 58; 165 hét).

Hosszú távú hatás

Ebben a szakaszban még korlátozottan állnak rendelkezésre a kezelés tartósságával kapcsolatos adatok. A 207-301-es vizsgálatban már legalább 2 évnyi tartóssági adat áll rendelkezésre. Ezenfelül a 207-201-es vizsgálatban a 6×10^{13} vg/ttkg javasolt dózist kapó 7 betegről származóan is rendelkezésre áll 5 évnyi utánkövetési adat, és a betegeknél továbbra is a kezelésre adott klinikailag jelentős válasz volt megfigyelhető.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a ROCTAVIAN vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az A típusú haemophilia kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A valoktokogén roxaparovok transzgén DNS-szintjét (a vektor-DNS teljes mennyisége) különböző szövetekben (nem klinikai vizsgálatokban értékelve), vérben és lehasadási mátrixokban kvantitatív polimeráz láncreakció (qPCR) segítségével határozták meg. Ez a vizsgálat érzékeny a transzgén DNS-re, ideértve a degradált DNS fragmentumait is. Nem jelzi, hogy a DNS jelen van-e a vektor kapszidjában, a sejtekben vagy a mátrix folyadékszakaszában (pl. vérplazma, ondófoladék), vagy hogy az érintetlen vektor van-e jelen. A 270-201-es és a 270-301-es vizsgálatban a plazma- és ondómátrixok további értékelésére a 270-301-es és 270-201-es vizsgálatban immunprecipitációs kvantitatív PCR-módszerrel történt a enkapszulált (potenciálisan fertőző) vektor-DNS mérése.

Klinikai farmakokinetika és lehasadás (shedding)

A ROCTAVIAN alkalmazása kimutatható vektor DNS-t eredményezett minden vizsgált vérmintában és lehasadási mátrixban; a csúcskoncentrációkat az alkalmazás után 1–9 nappal észleltük. A csúc vektor-DNS-koncentrációkat a vérben észleltük, amit a nyál, ondó, széklet és vizelet követett. Az eddig megfigyelt csúc koncentráció a 270-201-es és 270-301-es vizsgálatban a vérben mért $1,8 \times 10^{11}$ vg/ml volt. A maximális koncentráció bármely lehasadási mátrixban 1×10^{10} vg/ml volt. Miután egy mátrixban eléri a maximális szintet, a transzgén DNS-koncentráció egyenletesen csökken.

A 270-201-es és a 270-301-es vizsgálat 141 értékelhető betegénél a ROCTAVIAN beadása után 10 héttel a plazmában még 10 hétig kimutatható volt a vektor-DNS enkapszulált (potenciálisan fertőző) része.

A 270-201-es és 270-301-es vizsgálatok 140 értékelhető betegénél a vektor-DNS ondóból való kiürülését minden betegnél sikerült elérni, a kiürülésig eltelt maximális idő 36 hét volt. A 270-201-es és 270-301-es vizsgálatok 138 értékelhető betegénél a enkapszulált (potenciálisan fertőző) vektor-DNS-nek az ondóból való kiürüléséig eltelt maximális idő 12 hét volt.

Mindkét vizsgálatban az összes beteg vizeletben, 140 (99 %) beteg nyálban és 119 (84 %) beteg székletben tiszta lett az adatok levágásának időpontjáig. A maximális kiürülési idő vizelet esetében 8 hét, nyál esetében 26 hét, széklet esetében pedig 88 hét volt.

A lehasadás (shedding) mértéke és időtartama függetlennek tűnik a betegeknek elért VIII-as faktor-aktivitásától.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Különleges betegcsoportokban nem végeztünk farmakokinetikai vizsgálatokat a valoktokogén roxaparvovekkel.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxicitás

Max. 2×10^{14} vg/ttkg dózisu valoktokogén roxaparvovek egyszeri intravénás alkalmazása ép koagulációval rendelkező, immunkompetens hím egereknél (CD1 egerek), amit max. 26 hetes megfigyelési időszak követett, kimutatta ahFVIII-SQ fehérje plazmaszintjeinek és a VIII-as faktor plazmában való általános aktivitásának dózissal való kapcsolatát. Transzgen DNS-t elsősorban a lépben és a májban észleltek, alacsonyabb DNS-szintet pedig a vizsgálat végén (182. nap) a tüdőben, a bélfodri nyirokcsomóban, a vesében, a szívben, a herékben és az agyban. A vektor RNS-átiratokat szintén túlnyomórészt a májban mutatták ki, a vizsgálat végén (182. nap) a tüdőben, a szívben, az agyban, a vesében, a nyirokcsomókban, a lépben és a herében még mindig alacsony RNS-szinteket észleltek.

A valoktokogén roxaparvoveknek a CD1 egerekben 26 héten keresztül egyszeri, legfeljebb 2×10^{14} vg/ttkg adagot követően megfigyelt toxicitása nem volt, kivéve a vérzések, nekrozisok és fibrosisok mintázatát, amelyek elsősorban a szívben, a tüdőben, a mellékherében és a csecsemőmirigyben jelentkeztek, és amelyek összhangban voltak a valószínűleg a kifejezett hFVIII-SQ ellen irányuló antitestek képződése által okozott koagulopátiával, amelyek keresztreakáltak az egér VIII-as faktor-fehérjével is.

Az NHP-n nem GLP szerint végzett vizsgálatokban 6×10^{13} vg/ttkg-ig adagolva az AAV5 kapszidra specifikus immunválaszt és a heterológ hFVIII-SQ fehérjére specifikus immunválaszt figyeltek meg, amely a nem emberi főemlősök egy rész alkalmazásában átmeneti APTT-meghosszabbodással járt.

Genotoxicitás

Vektorintegrációt találtak 12 nem emberi főemlős májmintájának értékelése után, amelyeket 26 hétig gyűjtöttek a valoktokogén roxaparvovek 6×10^{13} vg/ttkg (az embereknél alkalmazott dózisszintnek megfelelő) dózisát követően (lásd 4.4 pont, „Vektorintegráció eredményeként kialakuló malignitás kockázata”).

Karcinogenitás

Nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat a valoktokogén roxaparvovekkel.

Reprodukciós és fejlődési toxicitás

A ROCTAVIAN-nal nem végeztek célzott reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatokat, beleértve embriofetális és termékenységi vizsgálatokat, mivel a ROCTAVIAN-nal kezelendő betegpopuláció többségét a férfiak teszik ki. Mivel a hFVIII-SQ-DNS a becslések szerint 6×10^{13} vg/ttkg dózis intravénás beadása után körülbelül/legalább 67 hétig perzisztál a CD1 egerek heréiben, Rag2^{-/-} egereken vizsgálták a vertikális átvitel lehetőségét az utódokra. Nem volt példa csiravonalbeli átvitelre a valoktokogén roxaparvovek dózissal kezelt hím egerek által nemzett kölykökbe, amikor qPCR segítségével vizsgálták az F1 kölykök máját hFVIII-SQ-DNS tekintetében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Dinátrium-foszfát-dihidrát (E339)
Mannitol (E421)
Poloxamer 188
Nátrium-klorid
Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát (E339)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Felolvasztás után: A tesztek szerint a kémiai és fizikai használati stabilitás felolvasztás után 25 °C-on 10 órán megmaradt, ideértve a bontatlan injekciós üvegben való tárolás, a fecskendőben való előkészítés és az infúzió beadásának idejét is (lásd 6.6 pont).

Ha szükséges, a felolvasztott bontatlan (nem átszúrt dugóval rendelkező) injekciós üvegek legfeljebb 3 napig hűtve (2 °C és 8 °C között) tárolhatók felállítva és fénytől védve (pl. az eredeti dobozukban).

Mikrobiológiai okokból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a használatban lévő készítmény tárolási ideje és használat előtti körülményei a felhasználó felelőssége alá tartoznak (lásd 6.6 pont).

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtve, –60 °C-on vagy az alatt tárolandó és szállítandó. A ROCTAVIAN-t a beteg kezelésre való felkészüléséig fagyasztva kell tartani, hogy az életképes készítmény a beteg számára rendelkezésre álljon. Felolvasztás után ne fagyassza vissza.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozában tárolandó. Álló helyzetben tárolja.

A gyógyszer felolvasztás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml-es injekciós üveg (ciklikus olefin polimer műgyanta) dugóval (klorobutil gumi fluorpolimer bevonattal), zárókupakkal (alumínium) és lepatintható kupakkal (polipropilén) 8 ml infúziós oldattal.

Egy doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A gyógyszerkészítmény kezelése vagy beadása előtt teendő óvintézkedések

Minden egyes injekciós üveg egyszeri felhasználásra szolgál.

Ez a gyógyszer géntechnológiailag módosított szervezeteket (GMO) tartalmaz.

Az elkészítés, a beadás és a megsemmisítés során a valoktokogén roxaparvovek oldat és az oldattal érintkező anyagok (szilárd és folyékony hulladékok) kezelésénél egyéni védőfelszerelést (beleértve köpenyt, védőszemüveget, maszkot és kesztyűt) kell viselni.

A ROCTAVIAN nem tehető ki UV-fertőtlenítő lámpa fényének.

A ROCTAVIAN-t aseptikus módszerrel kell előkészíteni.

Az infúziós rendszer összeállításakor gondoskodni kell arról, hogy a komponensek ROCTAVIAN oldattal érintkező felülete a 10. táblázatban felsorolt, kompatibilis anyagokból álljon.

10. táblázat: Az infúziós rendszer komponenseinek kompatibilis anyagai

Komponens	Kompatibilis anyagok
Infúziós pumpához való fecskendő	Polipropilén henger műkaucsuk dugattyúheggyel
Fecskendőkupak	Polipropilén
Infúziós csővezeték ^a	Polietilén
Beépített szűrő	Polivinilidén-fluorid szűrő polivinil-klorid házzal
Infúziós katéter	Poliuretán alapú polimer
Elzárócsapok	Polikarbonát
Tűk az oldat injekciós üvegekből való felszívásához	Rozsdamentes acél

^a A csővezetékek hosszabbításai nem haladhatják meg a kb. 100 cm hosszt.

A ROCTAVIAN-t szabályozható áramlási sebességű fecskendőpumpával javasolt beadni.

Készítse elő a következő fecskendőket:

- ROCTAVIAN-t tartalmazó fecskendő (a fecskendő száma a beteg dózismennyiségétől függ);
- egy fecskendő nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekcióval az infúziós vezeték átöblítéséhez a ROCTAVIAN infúziójának befejezése után.

Az infúzióhoz olyan nagy átteresztő képességű, beépített, alacsony fehérjemegkötő tulajdonságú szűrők szükségesek, amelyek pórusmérete 0,22 mikron, és maximális üzemi nyomásuk megfelel a fecskendőpumpának vagy a pumpa beállításainak. Biztosítani kell, hogy a szűrők maximálisan átszűrt folyadékmennyiségének megfelelő számú csereszűrő álljon rendelkezésre.

Felolvasztás és ellenőrzés

- A ROCTAVIAN-t szobahőmérsékleten kell felolvasztani. Ne olvassza fel és ne melegítse az injekciós üveget semmilyen más módon. A felolvasztási idő kb. 2 óra.
- Mindegyik injekciós üveget tartsa a dobozában, amíg készen nem áll a felolvasztásukra. A ROCTAVIAN érzékeny a fényre.
- Vegye ki a szükséges számú injekciós üveget a dobozából.
- Ellenőrizze, hogy az injekciós üvegek vagy kupakjuk nem sérültek-e. Ha igen, ne használja őket.
- Állítsa függőleges helyzetbe az injekciós üvegeket. Az optimális felolvasztáshoz ossza el őket egyenletesen, vagy helyezze őket szobahőmérsékletű állványra.
- Ellenőrizze vizuálisan, hogy minden injekciós üveg felolvadt-e. Az oldatban nem lehet látható jég. Nagyon óvatosan fordítson meg minden egyes injekciós üveget 5 alkalommal, hogy összekeverje. Fontos, hogy a habzás a lehető legkisebb legyen. A folytatás előtt hagyja az oldatot kb. 5 percig ülepedni.
- Ezután szemrevételezéssel ellenőrizze a teljesen felolvasztott injekciós üvegeket. Ne használja az injekciós üveget, ha a benne lévő oldat nem átlátszó, színtelen vagy halvány sárga, vagy ha látható részecskék vannak benne.

A mikrobiológiai biztonság érdekében a felolvasztott oldatot tartsa az injekciós üvegekben, amíg készen áll nem arra, hogy felszívja őket a fecskendőbe az infúzióhoz.

A további előkészítés és kezelés időkerete

A felolvasztás után az oldatot a 25 °C-on garantált 10 órás használati stabilitási idején belül be kell adni infúzióban (lásd a 6.3 pontot). Az infúzió időtartama az infúzió mennyiségétől és sebességétől, valamint a beteg reagálásától függ; például 2–5 óra vagy több is lehet egy 100 kg testtömegű beteg esetén.

Felszívás fecskendőbe

18–21-es hegyes tűvel lassan szívja ki a ROCTAVIAN teljes számított adagját az injekciós üvegekből a fecskendőbe.

A beépített szűrő hozzáadása és az infúziós rendszer feltöltése

- Helyezze be a beépített szűrőt az infúziós helyhez közel.
- Töltse fel a csővezetékét és a szűrőt ROCTAVIAN-nal.
- Amikor az infúzió alatt szűrőt cserél, használjon nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót a feltöltéshez és az átöblítéshez.

Alkalmazás

- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, amíg az oldat el nem éri a szobahőmérsékletet.
- Az oldatot egy megfelelő perifériás vénán keresztül adja be egy infúziós katéter és egy programozható fecskendőpumpa segítségével.
- 1 ml/perc sebességgel indítsa el az infúziót. Ha a beteg jól viseli, a sebesség 30 percenként 1 ml/perccel növelhető egészen 4 ml/percig (lásd 4.2 pont). Ha infúzióval kapcsolatos mellékhatás miatt klinikailag indokolt, csökkentse a sebességet, vagy állítsa le az infúziót, és szükség szerint alkalmazzon szisztémás antihisztamint, kortikoszteroidot és intravénás folyadékot, így kezelve az infúzió kiváltotta reakciót az infúzió újraindítása előtt. Az infúzió újraindításakor kezdje 1 ml/perc sebességgel, és törekedjen a korábban tolerált sebesség elérésére az infúzió hátralévő részében.
- Annak érdekében, hogy a beteg megkapja a teljes dózist, az utolsó ROCTAVIAN-t tartalmazó injekciós üveg infúziója után adjon be megfelelő mennyiségű nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9 %) oldatos injekciót ugyanazon a csövön és szűrőn keresztül, és ugyanazon az infúziós sebességen.
- Tartsa fenn a vénás hozzáférést a későbbi megfigyeléshez (lásd 4.4 pont).

Véletlen expozíció esetén követendő intézkedések

A valoktokogén roxaparvovek minden kiömlött anyagát nedvszívó gézbetétrel kell letörölni, a kiömléssel érintett területet pedig fehérítőoldattal, majd alkoholos törlővel fertőtleníteni kell.

A gyógyszer megsemmisítése során alkalmazandó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszerkészítményt és a ROCTAVIAN-nal érintkezésbe került hulladékot (szilárd és folyékony hulladék) a gyógyszeripari hulladékokra vonatkozó helyi útmutatónak megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork

P43 R298
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1668/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. augusztus 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Novato Campus
46 Galli Drive
Novato, CA 94949
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy mielőtt bevezetné a ROCTAVIAN-t az egyes tagállamokban, képzési programot hoz létre kommunikációs anyagokkal, terjesztési módokkal és a program más részeivel együtt, és megszerzi az illetékes nemzeti hatóság jóváhagyását a program tartalmához és formájához.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, amelyben a ROCTAVIAN-t forgalmazzák, minden egészségügyi szakember és beteg, valamint azok a gondozók és megfigyelők, akik várhatóan felírják, végrehajjtják vagy felügyelik a ROCTAVIAN alkalmazását, hozzáférjen az alábbi összetevőkből álló képzési csomaghoz, vagy megkapja azt. Ezeket a dokumentumokat le kell fordítani a helyi nyelvre, így biztosítva, hogy az orvosok és betegek megértsék a javasolt kockázatcsökkentési intézkedéseket:

- Orvosoknak szóló képzési anyagok
- Betegtájékoztató csomag

Az orvosoknak szóló képzési anyagok kötelező tartalma:

- Alkalmazási előírás
- Útmutató az egészségügyi szakemberek számára
- Betegútmutató
- Betegkártya

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató:

- Betegek kiválasztása: A ROCTAVIAN-nal kezelendő betegeket megfelelően hitelesített vizsgálattal kimutatott AAV5-antitest-hiány alapján, valamint a máj laboratóriumi és képalkotó vizsgálati adatok alapján értékelt egészségi állapota alapján kell kiválasztani.
- Tájékoztatót kell nyújtani a hepatotoxicitás azonosított, fontos kockázatáról, a horizontális és csírvonalbeli átvitel fontos potenciális kockázatairól, a VIII-as faktor-gátlók kialakulásáról, a vektorgenom integrálódásával összefüggő malignitásokról, thromboemboliáról, valamint arról, hogy ezek a kockázatok hogyan minimalizálhatók.
- A kezelésre vonatkozó döntés meghozatala előtt, a ROCTAVIAN mint kezelési lehetőség megvitatása során az egészségügyi szakembernek meg kell beszélnie a beteggel a ROCTAVIAN kockázatait, előnyeit és bizonytalanságait, köztük az alábbiakat:
 - o Nem azonosítottak prediktív tényezőket a nem, illetve csak kis mértékben reagálókra vonatkozóan. A nem reagáló betegek is ki vannak téve a hosszú távú kockázatoknak.
 - o A kezelés hosszú távú hatása nem jelezhető előre.
 - o Nem tervezik a gyógyszer újbóli alkalmazását a nem reagálóknál, illetve azoknál, akiknél megszűnt a válasz.
 - o Emlékeztetni kell a betegeket annak fontosságára, hogy a hosszú távú hatások nyomon követése érdekében regisztráltassák magukat egy nyilvántartásba.
 - o A ROCTAVIAN alkalmazásakor a legtöbb esetben kortikoszteroid együttes alkalmazása is szükséges a gyógyszer által lehetségesen kiváltott májkárosodás kezelésére. Ez a betegek megfelelő monitorozását és a többi egyidejűleg alkalmazott gyógyszer alapos megfontolását igényli, hogy minimálisra csökkentsék a hepatotoxicitás, valamint annak kockázatát, hogy a ROCTAVIAN terápiás hatása csökken.

A betegtájékoztató csomag kötelező tartalma:

- Betegtájékoztató
- Betegútmutató
- Betegkártya

A betegútmutatóban:

- Fontos teljes mértékben megérteni a ROCTAVIAN-kezelés előnyeit és kockázatait, valamint azt, hogy mi ismert és mi nem ismert a hosszú távú hatásokkal kapcsolatban, mind a biztonságosság, mind a hatásosság tekintetében.

- Ezért a kezelés elindítására vonatkozó döntés meghozatala előtt a kezelőorvosnak meg kell beszélnie a beteggel a következőket:
 - o Nem feltétlenül minden betegnek származik előnye a ROCTAVIAN-kezelésből, és ennek okát egyelőre még nem állapították meg. A kezelésre nem reagáló betegek is ki vannak téve a hosszú távú kockázatoknak.
 - o A ROCTAVIAN alkalmazásakor a legtöbb esetben kortikoszteroid együttes alkalmazása is szükséges a gyógyszer által lehetségesen kiváltott májkárosodás kezelésére, és a kezelőorvosnak meg kell róla győződnie, hogy a betegeknél lehetőség van rendszeres vérvizsgálatok végzésére a ROCTAVIAN-ra adott válasz ellenőrzése és a máj egészségi állapotának felmérése érdekében. A betegeknek tájékoztatniuk kell az egészségügyi szakembert, ha aktuálisan kortikoszteroidot vagy más immunszuppresszánt alkalmaznak. Ha a beteg nem szedhet kortikoszteroidot, a kezelőorvos más gyógyszereket javasolhat a májproblémák kezelésére.
 - o A ROCTAVIAN vírusvektor összetevőt tartalmaz, és a malignitások fokozott kockázatával járhat.
 - o Részletesen el kell mondani, hogyan ismerhető fel, és hogyan minimalizálható a kezelőorvos által javasolt rendszeres monitorozással a májtoxicitás fontos, azonosított kockázata, valamint a következő fontos, lehetséges kockázatok: horizontális és csírvonalbeli átvitel, VIII-as faktor-gátlók kialakulása, a vektorgenom integrálódásával összefüggő malignitások, valamint *thromboembolia*.
 - o A betegek kapnak egy betegkártyát, amelyet orvosi ellátás esetén minden orvosnak, illetve ápolónak meg kell mutatni.
 - o Fontos, hogy a betegek a hosszú távú, 15 évig tartó követés érdekében regisztráltassák magukat a betegnyilvántartásban.

A betegkártyán:

- A kártya célja az egészségügyi szakemberek tájékoztatása arról, hogy a beteg ROCTAVIAN-t kapott haemophilia A-ra.
- A betegnek orvosi ellátás esetén meg kell mutatnia a betegkártyát az orvosnak, illetve az ápolónak.
- A kártyán fel kell tüntetni a következőkkel kapcsolatos kockázatok csökkentését célzó konkrét intézkedéseket: májtoxicitás, horizontális és csírvonalbeli átvitel, VIII-as faktor-gátlók kialakulása, a vektorgenom integrálódásával összefüggő malignitások, valamint *thromboembolia*.
- A kártyának figyelmeztetnie kell az egészségügyi szakembereket, hogy a beteg valószínűleg kortikoszteroid-kezelést kap a ROCTAVIAN melletti májtoxicitás kockázatának minimálisra csökkentése érdekében.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A súlyos <i>haemophilia A</i> -s (örökletes VIII-as faktor-hiányos), kórelőzményükben VIII-as faktor-gátlóval nem rendelkező és AAV5 elleni antitestek detektálható szintjét nem mutató felnőtteknél alkalmazott ROCTAVIAN hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzésére a forgalomba hozatali engedély tulajdonosának el kell végeznie a klinikai vizsgálatokba beválasztott betegek utánkövető vizsgálatát, a 270-401-es vizsgálatot, és be kell nyújtania annak végleges eredményeit.	2038. július 31.

Leírás	Lejárat napja
A súlyos <i>haemophilia</i> A-s (örökletes VIII-as faktor-hiányos), kórelőzményükben VIII-as faktor-gátlóval nem rendelkező és AAV5 elleni antitestek detektálható szintjét nem mutató felnőtteknél alkalmazott ROCTAVIAN hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzésére a forgalomba hozatali engedély tulajdonosának el kell végeznie a 270-801-es vizsgálatot, a valoktokogén roxaparvovekkel kezelt betegek nyilvántartásából származó adatokon alapuló retrospektív kohorszvizsgálatot, és be kell nyújtania annak végleges eredményeit.	2044. június 30.
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie a 270-601-es vizsgálatot, és be kell nyújtania annak végleges eredményeit a készítmény hosszú távú hatásosságának további jellemzésére, valamint további adatok biztosítására a ROCTAVIAN kockázat-előny arányával kapcsolatban súlyos <i>haemophilia</i> A-s (örökletes VIII-as faktor-hiányos) felnőttek szélesebb populációjában.	2042. szeptember 30.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a(4) cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A súlyos <i>haemophilia</i> A-s (örökletes VIII-as faktor-hiányos), kórelőzményükben VIII-as faktor-gátlóval nem rendelkező és AAV5 elleni antitestek detektálható szintjét nem mutató felnőtteknél alkalmazott ROCTAVIAN hatásosságának és biztonságosságának igazolására a forgalomba hozatali engedély tulajdonosának be kell nyújtania a III. fázisú, egykaros 270-301-es vizsgálat végleges eredményeit, az 5 éves utánkövetés adataival együtt.	2025. június 30.
A súlyos <i>haemophilia</i> A-s (örökletes VIII-as faktor-hiányos) felnőtteknél alkalmazott ROCTAVIAN hatásosságának és biztonságosságának, valamint a kortikoszteroid-kezelés megfelelőségének igazolására és a semmilyen vagy csak kis mértékű választ mutatókkal kapcsolatos prediktív tényezők azonosítására a forgalomba hozatali engedély tulajdonosának be kell nyújtania a profilaktikus kortikoszteroid-kezelésben részesülő betegek részvételével végzett III. fázisú, egykaros 270-303-as vizsgálat végleges eredményeit. A 270-203-as és a 270-205-ös nyílt elrendezésű vizsgálat időközi eredményeit is be kell nyújtani.	2027. szeptember 30.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenom/ml oldatos infúzió
valoktokogén roxaparvovek

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mind egyik injekciós üveg 16×10^{13} valoktokogén roxaparvovek vektorgenomot tartalmaz 8 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: E339, E421, poloxamer 188, nátrium-klorid és víz az injekcióhoz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Mélyhűtve, –60 °C-on vagy az alatt tárolandó és szállítandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozában tárolandó.
Álló helyzetben tárolja.
Felolvasztás után ne fagyassza vissza.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer géntechnológiailag módosított szervezeteket (GMO) tartalmaz.
A gyógyszeripari hulladékokra vonatkozó helyi útmutatónak megfelelően kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1668/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D-VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenom/ml oldatos infúzió
valoktokogén roxaparvovek
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: információk a beteg számára

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenom/ml oldatos infúzió valoktokogén roxaparvovek

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd a 4. pontot.
- Kezelőorvosa egy betegkártyát ad önnek. Olvassa el figyelmesen, és kövesse a rajta lévő utasításokat.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a ROCTAVIAN, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a ROCTAVIAN alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a ROCTAVIAN-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a ROCTAVIAN-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a ROCTAVIAN, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a ROCTAVIAN?

A ROCTAVIAN egy génterápiás készítmény, amelynek hatóanyaga a valoktokogén roxaparvovek. A génterápiás készítmények úgy működnek, hogy valamilyen genetikai hiányosság kijavítására bejuttatnak egy gént a szervezetbe.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a ROCTAVIAN?

Ez a gyógyszer a súlyos A típusú hemofília kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik szervezetében jelenleg nincs és a múltban sem volt VIII-as faktor-inhibitor, valamint akik szervezetében nincs az AAV5 vírusvektor elleni antitest.

A típusú hemofília esetében az emberek megváltozott formában öröklik azt a gént, amely a VIII-as faktor, a vér megalvasához és a vérzés elállásához elengedhetetlen fehérje termeléséhez szükséges. Az A típusú hemofiliában szenvedők nem képesek VIII-as faktort termelni, ami miatt hajlamosak belső vagy külső vérzési eseményeket produkálni.

A ROCTAVIAN működése

A ROCTAVIAN hatóanyagának alapja egy vírus, amely nem okoz betegséget az emberben. Ezt a vírust úgy módosították, hogy ne legyen képes szaporodni a testen belül, de mégis képes legyen VIII-as faktor-gént juttatni a májsejtekbe. Ezáltal a májsejtek képessé válnak VIII-as faktor fehérjét termelni és növelni a működő VIII-as faktor szintjét a vérben. Ez hozzájárul a vér normál alvasához, megakadályozva a vérzést vagy csökkentve a vérzési események számát.

2. Tudnivalók a ROCTAVIAN alkalmazása előtt

Nem kaphat ROCTAVIAN-t:

- ha allergiás a valoktokogén roxaparvovekre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- amennyiben aktív fertőzése van, illetve olyan krónikus (hosszú távú) fertőzése, amelyet az Ön által szedett gyógyszerek nem kontrollálnak, vagy ha Önnél a máj hegesedése (jelentős májfibrózis vagy májsugor) van jelen, mivel ez befolyásolhatja az Ön szervezetének a ROCTAVIAN-ra adott kezdeti válaszát;
- kezelőorvosa előzetesen ellenőrzi, hogy Önnél a gyógyszer előállításához használt vírus elleni antitestek vannak-e jelen.

Ha a fentiek valamelyike érvényes vagy érvényes lehet Önre, kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadnák önnek a ROCTAVIAN-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az egészséges máj fontossága

- A máj termeli a VIII-as faktort a ROCTAVIAN-kezelést követően. Vigyáznia kell mája egészségére, hogy a lehető legoptimálisabban működjön, és képes legyen a VIII-as faktor termelésére, illetve termelésének fenntartására.
- Beszélje meg kezelőorvosával, hogyan tudja fenntartani vagy javítani mája egészségét (lásd még a fenti **Nem kaphat ROCTAVIAN-t**, valamint az alábbi **Egyéb gyógyszerek és a ROCTAVIAN** és **A ROCTAVIAN egyidejű bevétele alkohollal** pontot).
- Előfordulhat, hogy kezelőorvosa lebeszéli a ROCTAVIAN-ról, ha Ön olyan májbetegségben szenved, amely megakadályozza a ROCTAVIAN hatásos működését.

Előfordulhat, hogy más gyógyszereket kell szednie

- Előfordulhat, hogy hosszabb ideig (2 hónapig vagy még tovább) egy másik gyógyszert (például kortikoszteroidokat) kell szednie a ROCTAVIAN alkalmazása után, hogy kezelje a vizsgálati eredményekben megfigyelhető májproblémákat. A kortikoszteroidok mellékhatásokat okozhatnak a szedésük során. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa azt tanácsolja, hogy kerülje vagy halassa el a ROCTAVIAN-kezelést, ha Ön nem tudja biztonságosan szedni a kortikoszteroidokat, ezenkívül kezelőorvosa a biztonságos használatra vonatkozó tanácsokkal is elláthatja, illetve másik gyógyszert is adhat. Lásd még a 3. pontot.

Mellékhatások, amelyek a ROCTAVIAN infúziója alatt vagy röviddel azután jelentkezhetnek

- Infúzióval kapcsolatos mellékhatások jelentkezhetnek a ROCTAVIAN infúziójának (cseppinfúzió) beadása alatt vagy közvetlenül utána. Ezen mellékhatások tünetei a **4. Lehetséges mellékhatások** pontban vannak felsorolva. **Azonnal** szóljon a kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha ezeket vagy bármilyen más tünetet észlel az infúzió alatt vagy közvetlenül utána. Tüneteitől függően lassíthatják vagy ideiglenesen leállíthatják az infúziót, vagy pedig más gyógyszereket adhatnak a kezelésükre. Mielőtt elbocsátaná, kezelőorvosa tájékoztatja, mit tegyen, ha új mellékhatásokat tapasztal, vagy ha a mellékhatások visszatérnek, miután elhagyja az egészségügyi intézményt.

Nemkívánatos vérrögök kialakulásának lehetősége a VIII-as faktor szintjének emelkedésével

- A ROCTAVIAN-kezelés után nőhet vérében a VIII-as faktor fehérje szintje. Bizonyos betegekben a szint egy ideig a normál tartomány fölé emelkedhet.

A VIII-as faktor fehérje szükséges ahhoz, hogy vérében stabil rögök formálódjanak. Az egyéni kockázati tényezőitől függően a VIII-as faktor fehérje szintjének növekedése azt jelentheti, hogy nemkívánatos vérrögök (úgynevezett „trombusok”) alakulhatnak ki a vénákban vagy az artériákban. Beszélje meg kezelőorvosával általában a nemkívánatos vérrögök és a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának veszélyét, és hogy mit tehet azok elkerülése érdekében. Ezenkívül kérdezze meg azt is, hogy hogyan ismerheti fel a nemkívánatos vérrögök tüneteit, és mit tegyen, ha úgy gondolja, hogy Önnél kialakultak.

Vér- és szervadás elkerülése

- Nem adhat vért, szervet, szövetet vagy sejtet átültetéshez.

Immunkompromittált vagy immunszuppresszív kezelést kapó betegek

- Ha Ön immunkompromittált (immunrendszere csökkent mértékben képes megküzdeni a fertőzésekkel) vagy immunszuppresszív kezelést kap, a ROCTAVIAN-kezelés megkezdése előtt vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával. Előfordulhat, hogy Önt szorosabb megfigyelés alatt szükséges tartani, amennyiben immunrendszere nem működik megfelelően, biztosítva azt, hogy kaphassa a kezelést vagy egyéb gyógyszereket, például kortikoszteroidokat, vagy ha változtatni szükséges az aktuálisan szedett gyógyszerein.

Jövőbeni génterápiák lehetősége

- A ROCTAVIAN-kezelés után immunrendszere az AAV-vektor burka elleni antitesteket termel. Még nem ismert, hogy a ROCTAVIAN-kezelés megismételhető-e, és ha igen, milyen körülmények között. Még az sem ismert, hogy egy másik génterápia lehetséges-e a jövőben, és ha igen, milyen körülmények között.

Egyéb hemofiliás kezelések alkalmazása

- A ROCTAVIAN alkalmazása után beszélje meg kezelőorvosával, hogy abba kell-e hagynia, illetve mikor kell abbahagynia az egyéb hemofiliás kezeléseket, illetve egyeztessenek kezelési tervet műtétek, trauma, vérzések vagy olyan eljárások esetére, amelyek potenciálisan növelhetik a vérzés kockázatát. Nagyon fontos, hogy folytassa az ellenőrzést és az orvosi látogatásokat annak megállapítása érdekében, hogy szükség van-e más kezelésekre a hemofilia kezelésére.

Ellenőrző tesztek

A ROCTAVIAN-kezelés előtt kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni, hogy felmérje az Ön májának állapotát.

A ROCTAVIAN-kezelés után vérteszteket végeznek a következők ellenőrzésére:

- Mikor kezd el a mája termelni a VIII-as faktort? Így tudni fogja, mikor állíthatja le a hagyományos VIII-as faktor-gyógyszerekkel való kezelést.
- Mennyi VIII-as faktort termel a mája hosszú távon?
- Hogyan reagálnak májsejtjei a ROCTAVIAN-kezelésre?
- Létrejötték-e inhibitorok (neutralizáló antitestek) a VIII-as faktor ellen?

Az, hogy milyen gyakran kell vérteszteket végezni, szervezének a ROCTAVIAN-ra adott válaszától függ. Általában a kezelés után az első 26 hétben minden héten végeznek vértesztet, majd 2–4 hetente az első év végéig. Az első év után a vérvizsgálatokat az orvos tanácsára ritkábban fogják elvégezni.

Fontos, hogy kezelőorvosával közösen egyeztessék ezen vértesztek ütemezését, hogy azokat szükség szerint el lehessen végezni.

Mivel nem minden beteg reagál a ROCTAVIAN-ra, és ennek okát még nem állapították meg, kezelőorvosa nem tudja előrejelezni, hogy Ön teljes mértékben reagálni fog-e a kezelésre. Fennáll a lehetősége, hogy Önnek esetleg nem származik előnye a ROCTAVIAN-kezelésből, miközben ki van téve a hosszú távú kockázatoknak.

Ha reagál a kezelésre, nem ismert, hogy meddig tart a kezelés hatása. Egyes betegeknél akár öt éven át fennálló pozitív kezelési hatásról is beszámoltak.

Nem tervezik a gyógyszer másodszori alkalmazását azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak, illetve akiknél megszűnik a válasz.

A ROCTAVIAN-ra adott válasz biztonságosságának és hatásosságának ellenőrzésére hosszú távon utánkövető vizsgálatok lehetnek szükségesek.

Malignitások ROCTAVIAN-nal potenciálisan összefüggő kockázata

- A ROCTAVIAN beépülhet a májsejtek DNS-ébe, és fennáll a lehetsége, hogy más testi sejtek DNS-ébe is beépül. Ennek következtében a ROCTAVIAN a rák kockázatát is fokozhatja. Bár a klinikai vizsgálatokban egyelőre nem látták ennek jelét, a gyógyszer természete miatt továbbra is lehetséges. Ezért beszélje meg kezelőorvosával. A ROCTAVIAN-kezelés után javasolt bejelentkeznie egy nyilvántartásba, hogy 15 éven át segítsen tanulmányozni a kezelés hosszú távú biztonságosságát, valamint azt, hogy a későbbiekben mennyire marad fenn a hatása, és milyen mellékhatásokkal járhat. Rák kialakulása esetén kezelőorvosa mintát vehet további vizsgálatokhoz.

Gyermekek és serdülők

A ROCTAVIAN csak felnőtteknél használható. A ROCTAVIAN-t nem tesztelték gyerekekkel és serdülőkkel.

Egyéb gyógyszerek és a ROCTAVIAN

A ROCTAVIAN-kezelés előtt és után feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, ideértve a gyógynövénykészítményeket és a táplálékkiegészítőket is. Ez annak biztosítására szolgál, hogy amennyire csak lehetséges, kerüljön el mindent, ami károsíthatja a máját, vagy befolyásolhatja a kortikoszteroidokra vagy a ROCTAVIAN-ra adott választ (például az akné kezelésére használatos izotretinoint) vagy a HIV kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszereket [lásd a fenti „Immunkompromittált vagy immunszuppresszív kezelést kapó betegek” részt]). Ez különösen fontos a ROCTAVIAN-kezelés utáni első évben (lásd még a **Figyelmeztetések és óvintézkedések** részt).

Mivel a kortikoszteroidok befolyásolhatják a szervezet immunrendszerét (védekező rendszerét), orvosa módosíthatja a védőoltások időzítését, és javasolhatja, hogy ne kapjon bizonyos védőoltásokat, amíg kortikoszteroid-kezelés alatt áll. Ha bármilyen kérdése van, beszéljen orvosával.

A ROCTAVIAN egyidejű bevétele alkohollal

Az alkoholfogyasztás befolyásolhatja a máj azon képességét, hogy VIII-as faktort termeljen a ROCTAVIAN-kezelés után. A kezelést követően legalább egy évig tilos alkoholt fogyasztani. Kezelőorvosával megbeszélheti, hogy az első év után mennyi alkoholt fogyaszthat (lásd még a **Figyelmeztetések és óvintézkedések** részt).

Terhesség, szoptatás és termékenység

A ROCTAVIAN alkalmazása nem javallt fogamzóképes nőknél. Még nem ismert, hogy a ROCTAVIAN biztonsággal alkalmazható-e az ilyen betegeknél, mivel nem ismert a hatása a terhességre és a magzatokra sem. Nem ismert továbbá, hogy a ROCTAVIAN átjut-e az anyatejbe.

Nincsenek információk a ROCTAVIAN férfi és női termékenységre gyakorolt hatásáról.

Fogamzásgátlás időszakos alkalmazása és a partner terhességének időszakos elkerülése

- Miután egy férfi beteget ROCTAVIAN-nal kezeltek, a betegnek és annak minden női partnerének **6 hónapig** kerülnie kell a terhességet. Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia (például kettős barrier védelmet nyújtó fogamzásgátlást, úgymint óvszert és pesszáriumot együtt). Ez annak az elméleti kockázatnak a megelőzésére szolgál, hogy az apa ROCTAVIAN-kezeléséből származó VIII-as faktor génje ismeretlen következményekkel átöröklődik a gyermekekre. Ugyanezen okból a férfi betegek 6 hónapig nem adhatnak ondót. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen fogamzásgátló módszerek alkalmasak.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A ROCTAVIAN-infúzió után átmeneti szédülés (ájulás közeli állapot), szédülés, fáradtság és fejfájás jelentkezését jelentették. Ha Önt érintik ezek a tünetek, óvatosnak kell lennie addig, amíg nem biztos abban, hogy a ROCTAVIAN nem befolyásolja károsan a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Mindezt beszélje meg kezelőorvosával.

A ROCTAVIAN nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 29 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,5 %-ának felnőtteknél. Az Ön által kapott nátrium mennyisége az infúziójához használt injekciós üvegek számától függ.

3. Hogyan kell alkalmazni a ROCTAVIAN-t?

A ROCTAVIAN-t az Ön betegségének kezelésében jártas orvos fogja alkalmazni Önnél.

Kezelőorvosa az Ön testtömege alapján fogja meghatározni a helyes adagot.

A ROCTAVIAN-kezelés **egyetlen infúzió (csepp-infúzió) vénás beadását jelenti**. Az infúzió beadása több órán át tarthat.

Az infúziót egy egészségügyi intézményben fogják beadni. Az infúzió alatt és után megfigyelik Önt, hogy nem jelentkezik-e Önnél valamilyen mellékhatás.

Amint úgy döntenek, hogy nincs szükség további megfigyelésre, hazamehet (általában még ugyanazon nap).

Más gyógyszerek, amelyekre szüksége lehet

Előfordulhat, hogy a ROCTAVIAN-kezelést követően hosszabb ideig (például 2 hónapig vagy még tovább) egy másik gyógyszert (kortikoszteroidokat) kell szednie, hogy javítsa a terápiára adott válaszát. Fontos, hogy ezt a további gyógyszert az utasításoknak megfelelően szedje. Ha további gyógyszert írnak fel Önnel, olvassa el a betegtájékoztatóját, és beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen mellékhatások jelentkezhetnek, és milyen megfigyelésre van szükség.

Ha az előírtnál több ROCTAVIAN-t kap

Mivel ezt a készítményt kórházban adják be, és az adagot egészségügyi szakemberek állapítják meg és ellenőrzik, nem valószínű, hogy az előírtnál többet kap. Ha túl sok ROCTAVIAN-t kap, a szükségesnél magasabb lehet a VIII-as faktor-szintje, ami elméletileg növelheti a nemkívánatos vérrögök kialakulásának veszélyét. Ha ez történik, kezelőorvosa biztosítja a szükséges kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az infúzióval kapcsolatos mellékhatások az infúzió alatt vagy közvetlenül utána jelentkezhetnek (ezek általában 10-ből legfeljebb 1 embert érintenek). **Azonnal** szóljon a kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a következő tüneteket vagy bármilyen más tünetet észlel az infúzió alatt vagy közvetlenül utána:

- Csalán- vagy más típusú kiütések, viszketés
- Nehézlégzés, tüsszögés, köhögés, váladékozó orr, nedves szemek, zsibbadás a torokban
- Hányinger (émelygés), hasmenés
- Magas vagy alacsony vérnyomás, szapora szívverés, szédülés (ájuláshoz közeli állapot)
- Izomfájdalom, hátfájás
- Láz, hidegrázás, reszketés

Ezek a tünetek egyedül vagy együtt is jelentkezhetnek. Tüneteitől függően lassíthatják vagy ideiglenesen leállíthatják az infúziót, vagy pedig más gyógyszereket adhatnak a kezelésükre. Mielőtt

elbocsátaná, kezelőorvosa tájékoztatja, mit tegyen, ha új vagy visszatérő mellékhatást tapasztal, miután elhagyja az intézményt.

A ROCTAVIAN infúzió után a májfehérjék szintjének emelkedése következett be. Néhány esetben ezek a növekedések a VIII-as faktor szintjének csökkenésével együtt jelentkeztek. A májfehérjék szintjének vérvizsgálatokkal észlelt emelkedése okot adhat a kortikoszteroiddal történő kezelés megkezdésére.

A ROCTAVIAN-kezelés az alábbi mellékhatásokat okozhatja. Ezek közül némelyik a ROCTAVIAN infúziója alatt vagy közvetlenül utána jelentkezhet.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 embert érinthet)

- Megnövekedett májfehérjeszint vérből kimutatva
- Hányinger (émelygés)
- Fejfájás
- a normál feletti VIII-as faktor szint
- Fáradtság
- Hasmenés
- Hasfájás
- Hányás
- A kreatin-foszfokináz (CPK) fehérje (izomsérülés esetén vérbe jutó enzim) megnövekedett szintje vérből kimutatva

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet)

- Kiütés (csalán- vagy más típusú kiütések)
- Gyomorégés (*dyspepsia*)
- Izomfájdalom
- Influenzaszerű tünetek
- Szédülés
- Viszketés
- Emelkedett vérnyomás
- Allergiás reakció

Nem gyakori (100-ből legfeljebb 1 embert érinthet)

- Szédülés (ájuláshoz közeli állapot)
- Nehézlégzés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a ROCTAVIAN-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A ROCTAVIAN-t egészségügyi szakemberek tárolják az egészségügyi intézményben. Felállítva és az eredeti dobozában kell tárolni (a fénytől való védelem érdekében).

Mélyhűtve, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on vagy ez alatt kell tárolni és szállítani. Felolvasztás után, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 10 órán belül (ideértve az injekciós üvegben és a fecskendőben való tárolás és az infúzió időtartamát is) fel kell használni vagy el kell dobni. Ha szükséges, a felolvasztott bontatlan (nem átszúrt dugóval rendelkező) injekciós üvegek legfeljebb 3 napig hűtve ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ között) tárolhatók felállítva és fénytől védve (például az eredeti dobozukban).

A felolvasztott ROCTAVIAN-t nem szabad felhasználni, ha az oldat nem átlátszó és színtelen vagy halvány sárga.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a ROCTAVIAN?

- A készítmény hatóanyaga a valoktokogén roxaparvovek.
 - Egyéb összetevői: nátrium-foszfát-dihidrát (E339), mannitol (E421), poloxamer 188, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát (E339) és injekcióhoz való víz.
- A teljes nátriumtartalommal kapcsolatos információkat az „**A ROCTAVIAN nátriumot tartalmaz**” című 2. rész végén találja.

Ez a gyógyszer géntechnológiailag módosított szervezeteket (GMO) tartalmaz.

Milyen a ROCTAVIAN külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A felolvasztott ROCTAVIAN átlátszó, színtelen vagy halvány sárga színű oldatos infúzió. Injekciós üvegbe csomagoljuk.

Csomag mérete: 1 db 8 ml-es injekciós üveg

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos: A ROCTAVIAN használata előtt olvassa el az Alkalmazási előírást.

A gyógyszerkészítmény kezelése vagy beadása előtt teendő óvintézkedések

Minden egyes injekciós üveg egyszeri felhasználásra szolgál.

Ez a gyógyszer géntechnológiailag módosított szervezeteket (GMO) tartalmaz.

Az elkészítés, a beadás és a megsemmisítés során a valoktokogén roxaparvovek oldat és az oldattal érintkező anyagok (szilárd és folyékony hulladékok) kezelésénél egyéni védőfelszerelést (beleértve köpenyt, védőszemüveget, maszkot és kesztyűt) kell viselni.

A ROCTAVIAN-t nem szabad UV-fertőtlenítő lámpa fényének kitenni. A ROCTAVIAN-t aszeptikus technikával kell elkészíteni.

Az infúziós rendszer összeállításakor gondoskodni kell arról, hogy a komponensek ROCTAVIAN-oldattal érintkező felülete az Alkalmazási előírásban felsorolt, kompatibilis anyagokból álljon.

Az infúziós rendszer komponentszeinek kompatibilis anyagai

Komponens	Kompatibilis anyagok
Infúziós pumpához való fecskendő	Polipropilén henger műkaucsuk dugattyúhegygel
Fecskendőkupak	Polipropilén
Infúziós csővezeték ^a	Polietilén
Beépített szűrő	Polivinilidén-fluorid szűrő polivinil-klorid házzal
Infúziós katéter	Poliuretán alapú polimer
Elzárócsapok	Polikarbonát
Tűk az oldat injekciós üvegekből való felszívásához	Rozsdamentes acél

^a A csővezetékek hosszabbításai nem haladhatják meg a kb. 100 cm hosszt.

A ROCTAVIAN-t szabályozható áramlási sebességű fecskendőpumpával lehet beadni.

Készítse elő a következő fecskendőket:

- ROCTAVIAN-t tartalmazó fecskendők (a fecskendők száma a beteg dózismennyiségétől függ);
- egy fecskendő nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekcióval az infúziós vezeték átöblítéséhez a ROCTAVIAN infúziójának befejezése után.

Az infúzióhoz olyan nagy áteresztő képességű, beépített, alacsony fehérjemegkötő tulajdonságú szűrők szükségesek, amelyek pórusmérete 0,22 mikron, és maximális üzemi nyomásuk megfelel a fecskendőpumpának vagy a pumpa beállításainak. Biztosítani kell, hogy a szűrők maximálisan átszűrt folyadékmennyiségének megfelelő számú csereszűrő álljon rendelkezésre.

Felolvasztás és ellenőrzés

- A ROCTAVIAN-t szobahőmérsékleten kell felolvasztani. Ne olvassza fel és ne melegítse az injekciós üveget semmilyen más módon. A felolvasztási idő kb. 2 óra.
- Mindegyik injekciós üveget tartsa a dobozában, amíg készen nem áll a felolvasztásukra. A ROCTAVIAN érzékeny a fényre.
- Vegye ki a szükséges számú injekciós üveget a dobozából.
- Ellenőrizze, hogy az injekciós üvegek vagy kupajuk nem sérültek-e. Ha igen, ne használja őket.
- Állítsa függőleges helyzetbe az injekciós üvegeket. Az optimális felolvasztáshoz ossza el őket egyenletesen, vagy helyezze őket szobahőmérsékletű állványra.
- Ellenőrizze vizuálisan, hogy minden injekciós üveg felolvadt-e. Az oldatban nem lehet látható jég. Nagyon óvatosan fordítson meg minden egyes injekciós üveget 5 alkalommal, hogy összekeverje. Fontos, hogy a habzás a lehető legkisebb legyen. A folytatás előtt hagyja az oldatot kb. 5 percig ülepedni.
- Ezután szemrevételezéssel ellenőrizze a teljesen felolvasztott injekciós üvegeket. Ne használja az injekciós üveget, ha a benne lévő oldat nem átlátszó, nem színtelen vagy halvány sárga, vagy ha látható részecskék vannak benne.

A mikrobiológiai biztonság érdekében a felolvasztott oldatot tartsa az injekciós üvegekben, amíg készen áll nem arra, hogy felszívja őket a fecskendőbe az infúzióhoz.

A további előkészítés és kezelés időkerete

A felolvasztás után az oldatot a 25 °C-on garantált 10 órás használati stabilitási idején belül be kell adni infúzióban. Az infúzió időtartama az infúzió mennyiségétől és sebességétől, valamint a beteg reagálásától függ; például 2–5 óra vagy több is lehet egy 100 kg testtömegű beteg esetén.

Felszívás fecskendőbe

18-21-es hegyes tűvel lassan szívja ki a ROCTAVIAN teljes számított adagját az injekciós üvegekből a fecskendőbe.

A beépített szűrő hozzáadása és az infúziós rendszer feltöltése

- Helyezze be a beépített szűrőt az infúziós helyhez közel.
- Töltse fel a csővezetékét és a szűrőt ROCTAVIAN-nal.
- Amikor az infúzió alatt szűrőt cserél, használjon nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekciót a feltöltéshez és az átöblítéshez.

Alkalmazás

- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, amíg az oldat el nem éri a szobahőmérsékletet.
- Az oldatot egy megfelelő perifériás vénán keresztül adja be egy infúziós katéter és egy programozható fecskendőpumpa segítségével.
- 1 ml/perc sebességgel indítsa el az infúziót. Ha a beteg jól viseli, a sebesség 30 percenként 1 ml/perccel növelhető egészen 4 ml/percig. Ha infúzióval kapcsolatos mellékhatás miatt klinikailag indokolt, csökkentse a sebességet, vagy állítsa le az infúziót, és szükség szerint alkalmazzon szisztémás antihisztamint, kortikoszteroidot és intravénás folyadékot, így kezelve az infúzió kiváltotta reakciót az infúzió újraindítása előtt. Az infúzió újraindításakor kezdje 1 ml/perc sebességgel, és törekedjen a korábban tolerált sebesség elérésére az infúzió hátralévő részében.
- Annak érdekében, hogy a beteg megkapja a teljes dózist, az utolsó ROCTAVIAN-t tartalmazó injekciós üveg infúziója után adjon be megfelelő mennyiségű nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9 %) oldatos injekciót ugyanazon a csövön és szűrőn keresztül és ugyanazon az infúziós sebességen.
- Tartsa fenn a vénás hozzáférést a későbbi megfigyeléshez.

Véletlen expozíció esetén követendő intézkedések

A valoktokogén roxaparvovek minden kiömlött anyagát nedvszívó gézbetétrel kell letörölni, és a kiömlött területet fehérítőoldattal, majd alkoholtörővel fertőtleníteni kell.

A gyógyszer megsemmisítése során alkalmazandó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszerkészítményt és a ROCTAVIAN-nal érintkezésbe került hulladékot (szilárd és folyékony hulladék) a gyógyszeripari hulladékokra vonatkozó helyi útmutatónak megfelelően kell megsemmisíteni.