

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorių genomų/ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Valoktokogeno roksaparvovekas yra genų terapijos vaistinis preparatas, kuris ekspresuoja žmogaus VIII krešėjimo veiksnio SQ formą su B domeno delecija (hFVIII-SQ). Tai yra nereplikuojamas rekombinantinis adenoasocijuoto viruso serotipo AAV5 pagrindo vektorius, turintis žmogaus VIII krešėjimo veiksnio SQ formos su B domeno delecija cDNR, kuris yra kontroliuojamas kepenims specifinio promotoriaus.

Valoktokogeno roksaparvovekas gaminamas bakulovirusų ekspresijos sistemoje, išgaunamoje iš *Spodoptera frugiperda* ląstelių (Sf9 ląstelių linijos) DNR rekombinantinės technologijos būdu.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename valoktokogeno roksaparvoveko infuzinio tirpalo mililitre yra 2×10^{13} vektorių genomų.

Kiekviename flakone yra 16×10^{13} valoktokogeno roksaparvoveko vektorių genomų 8 ml tirpale.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato flakone yra 29 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis ar blyškiai geltonas tirpalas, kurio pH yra 6,9–7,8, o osmolališkumas – 364–445 mOsm/l.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ROCTAVIAN skirtas sunkia hemofilija A (paveldėtąja VIII veiksnio stoka) sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, jei jiems nebuvo aptikta VIII veiksnio inhibitorių ir jie neturi aptinkamų antikūnų prieš adenoasocijuoto viruso 5 serotipą (AAV5).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint gydytojui, turinčiam hemofilijos ir (arba) kraujavimo sutrikimų gydymo patirties. Šis vaistinis preparatas turi būti naudojamas tokioje aplinkoje, kur būtų galima

nedelsiant pasitelkti personalą ir įrangą su infuzija susijusioms reakcijoms gydyti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

ROCTAVIAN galima skirti tik pacientams, kuriems patvirtintu tyrimo metodu įrodyta, kad antikūnų prieš AAV5 nėra.

Dozavimas

Rekomenduojama ROCTAVIAN dozė yra 6×10^{13} vektoriaus genomų vienam kūno masės kilogramui (vg/kg), kuri skiriama kaip vienkartinė intraveninė infuzija.

Paciento dozės mililitrais (ml) ir reikiamų flakonų skaičiaus apskaičiavimas

- Paciento dozės tūrio mililitrais apskaičiavimas:

kūno svoris kilogramais, padaugintas iš 3 = dozė mililitrais

3 dauginimo koeficientas atitinka dozę vienam kilogramui (6×10^{13} vg/kg), padalytą iš vektoriaus genomų kiekio viename ROCTAVIAN tirpalo mililitre (2×10^{13} vg/ml).

- Flakonų, kuriuos reikia atšildyti, skaičiaus apskaičiavimas:

paciento dozės tūris mililitrais, padalytas iš 8 = flakonų, kuriuos reikia atšildyti, skaičius (suapvalinkite iki kito sveikojo flakonų skaičiaus)

8 padalijimo koeficientas atitinka mažiausią ROCTAVIAN tūrį, kurį reikia ištraukti iš flakono (8 ml).

1 lentelė. Dozės tūrio ir flakonų, kuriuos reikia atšildyti, skaičiaus pavyzdys

Paciento svoris	Paciento dozės tūris (ml) (kūno svoris, padaugintas iš 3)	Flakonų, kuriuos reikia atšildyti, skaičius (dozės tūris, padalytas iš 8 ir suapvalintas)
70 kg	210 ml	27 flakonai (šis skaičius gautas suapvalinus 26,25)

VIII veiksnio koncentratų / hemostatikų vartojimo nutraukimas

Gydytojai, nutraukdami VIII veiksnio koncentratų / hemostatikų vartojimą, turi atkreipti dėmesį į toliau nurodytus dalykus.

- Ar paciento VIII veiksnio aktyvumo lygis pakankamas, kad jis būtų apsaugotas nuo savaiminio kraujavimo epizodų.
- Kokia VIII veiksnio koncentratų / hemostatikų poveikio trukmė.

Ypatingos populiacijos

Kepenų pažeidimas

Valoktokogeno roksaparvoveko saugumas ir veiksmingumas pacientams, turintiems kepenų sutrikimų, neištirti. Valoktokogeno roksaparvovekas kontraindikuotinas pacientams, sergantiems ūmiais arba nekontroliuojamomis lėtinėmis kepenų infekcijomis arba pacientams, kuriems žinoma reikšminga kepenų fibrozė arba cirozė (žr. 4.3 skyrių). Šis vaistinis preparatas nerekomenduojamas pacientams, sergantiems kitomis kepenų ligomis (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų pažeidimas

Pacientams, kurių inkstai pažeisti, dozės keisti nerekomenduojama.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės keisti nerekomenduojama. Duomenys apie 65 metų amžiaus ir vyresnius pacientus yra riboti.

Vaikų populiacija

ROCTAVIAN saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki mažiau nei 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

ROCTAVIAN reikia leisti infuzijos į veną būdu. Negalima suleisti į veną iškart arba kaip boliuso.

Šį vaistinių preparatą naudokite tokioje aplinkoje, kur būtų galima nedelsiant pasitelkti personalą ir įrangą su infuzija susijusioms reakcijoms gydyti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

ROCTAVIAN infuziją galima pradėti 1 ml/min. greičiu, o vėliau greitį galima kas 30 minučių po 1 ml/min. didinti iki didžiausio 4 ml/min. greičio. Jei pacientui pasireiškia su infuzija susijusi reakcija, infuzijos greitį galima sulėtinti arba ją išvis nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Išsamias vaistinio preparato paruošimo, skyrimo ir šalinimo instrukcijas žr. 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvios infekcijos: ūminės arba nekontroliuojamos lėtinės; arba pacientai, sergantys reikšminga kepenų fibroze arba ciroze (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Pacientai, turintys antikūnų prieš AAV5 vektoriaus kapsidę

Patirtis gydant pacientus, kurie turi antikūnų prieš AAV5 vektoriaus kapsidę, yra ribota. Pacientai, pas kuriuos atrankos metu buvo aptikta antikūnų prieš AAV5, į 270-201 ir 270-301 tyrimus nebuvo įtraukti (žr. 5.1 skyrių).

Antikūnų prieš AAV5 formavimasis gali vykti po natūralios ekspozicijos. Kadangi dar nežinoma, kokiomis sąlygomis ir ar išvis valoktokogeno roksaparvoveką galima saugiai ir veiksmingai vartoti, jei yra antikūnų prieš AAV5, šis vaistinis preparatas nėra skirtas pacientams, kuriems aptinkama antikūnų prieš AAV5. Prieš gydant reikia tinkamai patvirtintu tyrimo metodu įrodyti, kad nėra antikūnų prieš AAV5 (žr. 4.1 ir 4.2 skyrius).

Kepenų reakcijos ir galimas kepenų sutrikimų ar hepatotoksinių medžiagų poveikis

Kepenų sutrikimai ir hepatotoksinės medžiagos

Naudojimo patirtis gydant pacientus, sergančius kepenų ligomis ar vartojančius hepatotoksinius vaistinius preparatus, yra ribota (žr. 5.1 skyrių). ROCTAVIAN saugumas ir veiksmingumas tokiomis aplinkybėmis neištirti. Valoktokogeno roksaparvoveko veiksmingumas priklauso nuo hFVIII-SQ hepatoceliulinės raiškos. Nežinoma, kiek valoktokogeno roksaparvoveko terapinį poveikį gali paveikti transdukuojamų kepenų ląstelių skaičiaus sumažėjimas (pvz., dėl cirozės) arba transdukuotų kepenų ląstelių praradimas per tam tikrą laiką (pvz., dėl aktyvaus hepatito ar hepatotoksinių poveikio).

Valoktokogeno roksaparvovekas kontraindikuotinas pacientams, sergantiems ūmiomis arba nekontroliuojamomis lėtinėmis kepenų infekcijomis arba pacientams, kuriems žinoma reikšminga kepenų fibrozė arba cirozė (žr. 4.3 skyrių). Šis vaistinis preparatas nerekomenduojamas pacientams,

turintiems kitų kepenų sutrikimų, kurių kepenų laboratorinių tyrimų rodikliai pakitę (ALT, AST, GGT ar bendras bilirubino kiekis remiantis mažiausiai 2 matavimais daugiau nei 1,25 karto didesnis už VNR arba tarptautinis normalizuotas santykis [TNS] ne mažesnis kaip 1,4), arba pacientams, kurie anksčiau sirgo kepenų piktybiniais navikais (žr. „Kepenų funkcijos ir VIII veiksnio stebėseną“). Prieš skiriant valoktokogeno roksaparvoveką pacientai turi būti ištirti, ar neserga kepenų piktybiniais navikais.

Prieš šį vaistinį preparatą skirdami pacientams, turintiems bet kokių kepenų sutrikimų ar vartojantiems vaistinius preparatus, kurie gali būti hepatotoksiniai, gydytojai turi apvarstyti galimą silpnąją terapinį poveikį ir rimtesnes kepenų reakcijas bei būtinybę keisti kartu vartojamus vaistinius preparatus, prirėikus skirdami laiko išplovimo laikotarpiui (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Alkoholio vartojimo poveikis terapinio poveikio dydžiui ir trukmei nežinomas. Klinikiniuose tyrimuose kai kuriais atvejais ALT aktyvumo padidėjimas buvo siejamas su alkoholio vartojimu. Rekomenduojama, kad pacientai nevartotų alkoholio mažiausiai vienerius metus po gydymo šiuo vaistiniu preparatu, o vėliau alkoholio vartojimą apribotų.

Kepenų reakcijos

Po gydymo valoktokogeno roksaparvoveku daugumai pacientų (80 %) pasireiškė kepenų reakcijos, apie kurias buvo galima spręsti pagal padidėjusį ALT aktyvumą (žr. 4.8 skyrių). Kai kurios iš šių reakcijų buvo laikinai susijusios su sumažėjusia VIII veiksnio transgeno baltymo raiška. Šių reakcijų mechanizmas dar neištirtas.

Po gydymo valoktokogeno roksaparvoveku būtina stebėti ALT ir VIII veiksnio aktyvumo lygį (žr. „Kepenų funkcijos ir VIII veiksnio stebėseną“). Pagal poreikį, atsižvelgiant į ALT aktyvumo padidėjimą, reikia pradėti gydyti kortikosteroidais siekiant kontroliuoti kepenų reakciją ir užkirsti kelią galimam transgeno raiškos sumažėjimui ar jį sušvelninti.

Nustatydami konkretaus paciento gydymo valoktokogeno roksaparvoveku indikaciją ir laiką, gydytojai turi įsitikinti, kad po gydymo pacientas bus pasiekiamas ir bus galima atidžiai stebėti jo kepenų laboratorinius rodiklius bei VIII veiksnio aktyvumą. Jie taip pat turi įsitikinti, kad su gydymu kortikosteroidais susijusi rizika konkrečiam pacientui yra priimtina. Gydymo naudojant kitus imunosupresantus patirtis yra ribota (žr. 4.8 skyrių).

VIII veiksnio tyrimai

VIII veiksnio aktyvumas, kurį ROCTAVIAN sukelia žmogaus plazmoje, yra didesnis išmatavus vienos pakopos krešėjimo tyrimais (OSA), palyginti su chromogeninio substrato tyrimais (CSA). Klinikinių tyrimų metu atlikus OSA ir CSA tyrimus visame rezultatų intervale buvo nustatytas glaudus ryšys tarp VIII veiksnio aktyvumo lygių. Įprastinei klinikinei VIII veiksnio aktyvumo lygio stebėsenai galima naudoti bet kurį iš šių tyrimų. Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais galima taikyti tokį suderintą tyrimų perskaičiavimo koeficientą: $OSA = 1,5 \times CSA$. Pavyzdžiui, jei VIII veiksnio aktyvumo lygis naudojant CSA yra 50 TV/dl, jį perskaičiavus naudojant OSA bus gautas 75 TV/dl lygis. Per klinikinius tyrimus centrinėje laboratorijoje buvo atliekami šie tyrimai: OSA su elagine rūgštimi (panašūs rezultatai gauti ir su silicio dioksidu bei kaolinu) ir CSA su galvijų IX veiksniumi (panašūs rezultatai gauti ir su žmogaus IX veiksniumi).

Pereinant nuo hemostatikų (pvz., emicizumabo) prieš gydymą valoktokogeno roksaparvoveku gydytojai turi peržiūrėti atitinkamo vaistinio preparato informaciją, kad išvengtų galimo poveikio VIII veiksnio aktyvumo tyrimui pereinamuoju laikotarpiu.

Kepenų funkcijos ir VIII veiksnio stebėseną

Pirmaisiais metais po gydymo ROCTAVIAN kepenų ir VIII veiksnio stebėsenos paskirtis yra aptikti ALT aktyvumo padidėjimą, kuris gali pasireikšti kartu su sumažėjusiu VIII veiksnio aktyvumu ir gali reikšti, kad reikia pradėti gydymą kortikosteroidais (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Po pirmųjų gydymo metų

kepenų ir VIII veiksnio stebėseną skirta periodiškai įvertinti, atitinkamai, kepenų sveikatą ir kraujavimo riziką.

Prieš gydant ROCTAVIAN būtina gauti pradinio kepenų sveikatos įvertinimo rezultatus (įskaitant kepenų funkcijos testus 3 mėnesių laikotarpiu ir naujausią fibrozės įvertinimą naudojant vaizdinės diagnostikos metodus [kaip antai ultragarso elastografiją] arba laboratorinius tyrimus, 6 mėnesių laikotarpiu). Apsvarstykite, ar prieš gydymą nėra tikslinga atlikti mažiausiai du ALT matavimus arba naudokite ankstesnių (pavyzdžiui, 4 mėnesių) ALT matavimų vidurkį, kad nustatytumėte kiekvieno paciento pradinį ALT. Siekiant stebėseną kuo geriau pritaikyti prie konkretaus paciento būklės, kepenų funkciją rekomenduojama vertinti kartu su kelių sričių specialistais, įskaitant hepatologą.

Rekomenduojama (kai galima) naudoti tą pačią laboratoriją kepenų testams tiek gydymo pradžioje, tiek stebėsenai laikui bėgant, ypač laikotarpiu, kai priimamas sprendimas gydyti kortikosteroidais, kad būtų sumažintas kintamumo tarp laboratorijų poveikis.

Po gydymo būtina stebėti paciento ALT ir VIII veiksnio aktyvumo lygį, kaip nurodyta 2 lentelėje. Kad ALT rezultatus būtų lengviau aiškinti, kartu su ALT reikia stebėti aspartataminotransferazės (AST) ir kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumą, kad būtų galima atmesti kitas ALT aktyvumo padidėjimo priežastis (įskaitant vaistinius preparatus arba medžiagas, kurie gali būti hepatotoksiniai, alkoholi arba intensyviai treniruotes). Atsižvelgiant į paciento ALT aktyvumo lygio padidėjimą, gali būti indikuotinas gydymas kortikosteroidais (žr. „Gydymas kortikosteroidais“). Rekomenduojama stebėseną kartą per savaitę ir, jei yra klinikinių indikacijų, kortikosteroidų dozės mažinimo metu.

Reikia užtikrinti, kad pacientas po gydymo būtų pasiekiamas dažnai atliekamai laboratorinių kepenų rodiklių bei VIII veiksnio aktyvumo stebėsenai.

2 lentelė. Kepenų funkcijos ir VIII veiksnio aktyvumo stebėseną

	Matavimai	Laikotarpis	Stebėsenos dažnis^a
Prieš gydymą	Kepenų funkcijos testai	Per 3 mėnesius prieš infuziją	Pradinės būklės matavimas
	Naujausias fibrozės įvertinimas	Per 6 mėnesius prieš infuziją	
Po gydymo	ALT ir VIII veiksnio aktyvumas ^b	Pirmosios 26 savaitės	Kas savaitę
		Nuo 26 iki 52 savaitės (1 metai)	Kas 2–4 savaites
		Nuo 1 metų iki 2 metų pabaigos	<ul style="list-style-type: none"> Kas 3 mėnesius pacientams, kurių VIII veiksnio aktyvumo lygis > 5 TV/dl Apsvarstykite, ar stebėsenos nereikia atlikti dažniau, jei pacientų VIII veiksnio lygis ≤ 5 TV/dl, ir atsižvelkite į VIII veiksnio stabilumo lygį bei kraujavimo požymius.
		Po 2 metų	<ul style="list-style-type: none"> Kas 6 mėnesius pacientams, kurių VIII veiksnio aktyvumo lygis > 5 TV/dl Apsvarstykite, ar stebėsenos nereikia atlikti dažniau, jei pacientų VIII veiksnio lygis ≤ 5 TV/dl, ir atsižvelkite į VIII veiksnio stabilumo lygį bei kraujavimo požymius.

^a Rekomenduojama kassavaitinė stebėseną arba, jei yra klinikinių indikacijų, kortikosteroidų dozės mažinimo metu. Atsižvelgiant į konkrečią situaciją taip pat gali tekti pakoreguoti stebėsenos dažnį.

^b Kartu su ALT reikia stebėti AST ir CPK aktyvumą, kad būtų galima atmesti kitas ALT aktyvumo padidėjimo priežastis (įskaitant vaistinius preparatus arba medžiagas, kurie gali būti hepatotoksiniai, alkoholių arba intensyvias treniruotes).

Jei pacientas vėl pradeda profilaktiškai vartoti VIII veiksnio koncentratų / hemostatikus hemostazei kontroliuoti, apsvarstykite tolesnės stebėsenos ir gydymo tikslingumą remdamiesi šių medžiagų instrukcijomis. Į metinį sveikatos tikrinimą turi įeiti kepenų funkcijos testai.

VIII veiksnio aktyvumo kintamumas

Po gydymo tarp pacientų buvo pastebėtas VIII veiksnio aktyvumo kintamumas, nenustačius galimų kintamumo veiksnių. 270-301 tyrime kintamumas tarp pacientų negalėjo būti paaiškintas pacientų pradinėmis charakteristikomis, demografija ar kitais prognozuojamaisiais veiksniais. Nors kai kuriems pacientams po gydymo ROCTAVIAN VIII veiksnio aktyvumo lygis gali būti mažas, tačiau jie vis tiek gali gauti klinikinės naudos, nes bus galima sumažinti reikiamą egzogeninio VIII veiksnio dozę ir sumažės metinis kraujavimo dažnis. Žemesnio VIII veiksnio aktyvumo lygio tendencija buvo nustatyta tyrimo populiacijos juodaodžiams pacientams. Dėl mažo imties dydžio, riboto centrų, įtraukiančių juodaodžius pacientus, skaičiaus, lyginant su visa populiacija, galimų iškraipiančiųjų

veiksnių įtakos ir daugelio *post-hoc* analizių ši tendencija buvo nepakankama, kad būtų galima daryti reikšmingas išvadas apie atsako dažnio skirtumus pagal rasę arba kitus veiksnius, turinčius įtakos VIII veiksnio raiškai po valoktokogeno roksaparvoveko infuzijos. Nepaisant VIII veiksnio aktyvumo lygio skirtumų, visų rasių MKD ir VIII veiksnio metinio vartojimo rodikliai buvo panašūs.

Gydymas kortikosteroidais

270-301 tyrime nustačius ALT aktyvumo padidėjimą, gydymas kortikosteroidais buvo pradėtas galimoms uždegiminėms reakcijoms ir susijusiam galimam VIII veiksnio raiškos sumažėjimui slopinti. Pateikiamas rekomenduojamas gydymas kortikosteroidais, pagrįstas dabartine klinicine patirtimi. Informacijos apie riziką ir būtinas atsargumo priemones rekomenduojama ieškoti informacijoje apie kortikosteroidą.

Jei paciento ALT aktyvumas padidėja 1,5 karto virš pradinio lygio (žr. sąvokos „pradinis lygis“ apibrėžtį pirmiau pateiktame skyriuje „Kepenų funkcijos ir VIII veiksnio stebėseną“) arba viršija VNR, rekomenduojama įvertinti kitas ALT padidėjimo priežastis (įskaitant vaistinius preparatus arba medžiagas, kurie gali būti hepatotoksiniai, alkoholių arba intensyviais treniruotes). Reikia apsvarstyti pakartotinio ALT testavimo laboratorijoje po 24 arba 48 valandų ir, jei yra klinikinių indikacijų, papildomų testų atlikimo tikslumą, kad būtų atmesta alternatyvi etiologija (žr. 4.5 skyrių). Jei kitos ALT aktyvumo padidėjimo priežasties nėra, gydymas kortikosteroidais turi būti nedelsiant pradėtas 2 savaites skiriant 60 mg prednizono (arba lygiavertę kito kortikosteroido) paros dozę. Kasdienė kortikosteroido dozė gali būti laipsniškai mažinama žingsniais, kaip nurodyta 3 lentelėje. Pacientams, kurių pradinis ALT aktyvumas yra nuo > VNR iki $1,25 \times$ VNR, turi būti pradėtas gydymas kortikosteroidais, kaip aprašyta 3 lentelėje, jei jų ALT aktyvumas padidėja daugiau kaip 1,5 karto, lyginant su pradiniu.

Pacientams, kurių VIII veiksnio aktyvumo lygis per 5 mėnesius nepasiekė bent 5 TV/dl, gydymas kortikosteroidais VIII veiksnio raiškos nepagerino. Naujo kortikosteroidų kurso skyrimo arba dabartinio kortikosteroidų kurso pratęsimo ilgiau nei 5 mėnesius nauda šiai populiacijai yra ribota, išskyrus atvejus, kai tai atliekama siekiant suvaldyti reikšmingą ALT aktyvumo padidėjimą arba kilus susirūpinimui dėl kepenų sveikatos.

Informacijos apie naudą pradėjus naują kortikosteroidų kursą po pirmųjų gydymo ROCTAVIAN metų yra nedaug.

3 lentelė. Rekomenduojamas gydymas kortikosteroidais, atsižvelgiant į ALT aktyvumo padidėjimą

	Gydymo režimas (prednizono arba lygiavertė kito kortikosteroido dozė)
Pradinė dozė ^a	60 mg kasdien 2 savaites
Dozės mažinimas ^b	40 mg kasdien 3 savaites 30 mg kasdien 1 savaitę 20 mg kasdien 1 savaitę 10 mg kasdien 1 savaitę

^a Jei ALT aktyvumas ir toliau didėja arba nepakito po 2 savaitžių, atmetę kitas ALT aktyvumo padidėjimo priežastis didinkite kortikosteroido dozę iki maksimalios 1,2 mg/kg dozės.

^b Kortikosteroidų dozę galima pradėti mažinti po 2 savaitžių, jei ALT aktyvumas lieka stabilus, ir (arba) anksčiau, kai ALT aktyvumas pradeda mažėti. Dozės mažinimas gali būti individualiai pritaikytas remiantis kepenų funkcijos kitimu, atsižvelgiant į paciento sveikatos būklę, kortikosteroidų toleravimą ir galimus nutraukimo simptomus.

Jei kortikosteroidai yra kontraindikuotini, galima apsvarstyti gydymą kitais imunosupresantais. Siekiant kortikosteroidų alternatyvą ir stebėseną kuo geriau pritaikyti prie konkretaus paciento būklės, rekomenduojama jas aptarti su kelių sričių specialistais, įskaitant hepatologą. Gydytojai turi taip pat

apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą kortikosteroidais, kai kortikosteroidai neveiksmingi arba netoleruojami. Alternatyvių imunosupresantų naudojimo patirtis yra ribota (žr. 4.8 skyrių). Jei skyrus maksimalią kortikosteroidų dozę ALT aktyvumas nepagerėjo ir viršija $3 \times \text{VNR}$ net ir po 4 savaičių vartojimo, galima apsvarstyti gydymą alternatyviais imunosupresantais ir taip pat apsvarstykite tolesnius kitų ALT aktyvumo padidėjimo priežasčių tyrimus.

Šiuo metu atliekami tyrimai, skirti optimaliam kortikosteroidų režimui nustatyti.

Reikia įvertinti paciento gebėjimą vartoti kortikosteroidus, kurių gali prireikti ilgesnį laiką. Reikia užtikrinti, kad su aprašytu režimu susijusi rizika konkrečiam pacientui būtų greičiausiai priimtina.

Su infuzija susijusios reakcijos

Su valoktokogeno roksaparoveko infuzija susijusios reakcijos gali būti įvairios (pvz., odos, gleivinės, kvėpavimo sistemos, virškinimo trakto ir širdies bei kraujagyslių pažeidimai bei karščiavimas). Dėl jų gali tekti sumažinti infuzijos greitį, ją pertraukti arba imtis farmakologinės intervencijos ar taikyti ilgesnę stebėseną (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Infuzijos metu ir po jos pacientai turi būti stebimi dėl galimų ūminių reakcijų į infuziją (žr. 4.8 skyrių). Pacientą išrašant jam būtina nurodyti kreiptis į gydytoją, jei pasireikštų nauja ar pasikartojanti reakcija.

Trombozės reiškinių rizika

Dėl padidėjusio VIII veiksnio aktyvumo gali padidėti nuo kelių veiksnių priklausanti konkretaus paciento venų ir arterijų trombozės reiškinių rizika. Patirties gydant pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė venų ar arterijų trombozės / tromboembolijos reiškiniai ar trombofilija, nėra.

Kai kuriems pacientams pasireiškė VIII veiksnio aktyvumo padidėjimas iki didesnio nei VNR lygio (žr. 4.8 skyrių).

Prieš gydymą valoktokogeno roksaparoveku ir po jo būtina įvertinti pacientų trombozės ir bendruosius kardiovaskulinės rizikos veiksnius. Remiantis pasiektu VIII veiksnio aktyvumo lygiu, pacientams būtina suteikti patarimų atsižvelgiant į individualią būklę. Pacientai, pastebėję galimo trombozės reiškinio požymių ar simptomų, turi nedelsdami kreiptis į gydytoją.

Kontracepcijos priemonės, susijusios su transgeno DNR išsiskyrimu spermoje

Pacientus vyrus reikia informuoti apie kontracepcijos priemonių poreikį jiems ir jų vaisingo amžiaus partnerėms (žr. 4.6 skyrių).

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Trūksta patirties, susijusios su kraujo ar organų, audinių ir ląstelių donoryste transplantacijai po AAV vektoriais pagrįstos genų terapijos. Todėl šiuo vaistiniu preparatu gydyti pacientai negali būti kraujo ar organų, audinių arba ląstelių donorais transplantacijai. Ši informacija pateikiama paciento kortelėje, kuri turi būti duota pacientui po gydymo.

Pacientai, kurių imunitetas silpnas

Nė vienas pacientas, kurio imunitetas silpnas (įskaitant pacientus, kuriems gydymas imunosupresantais atliekamas 30 dienų prieš valoktokogeno roksaparoveko infuziją), nebuvo įtrauktas į išankstinę registraciją dalyvauti klinikiniuose tyrimuose. Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas šiems pacientams neištirti. Vartojimas pacientams, kurių imunitetas silpnas, priklauso nuo vaistinį preparatą išrašančio gydytojo sprendimo, kuris turi būti priimtas atsižvelgiant į bendrą paciento sveikatos būklę ir kortikosteroidų vartojimo galimybę po gydymo valoktokogeno roksaparoveku.

ŽIV užsikrėtę pacientai

Klinikinių tyrimų metu valoktokogeno roksaparvoveku buvo gydyti tik keli ŽIV užsikrėtę pacientai. Iš jų vienam pacientui pasireiškė kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, rodantis galimą sąveiką su ŽIV gydyti skirtu efavirenu. Atsižvelgiant į hepatotoksinio poveikio riziką ir (arba) poveikį VIII veiksnio raiškai, prieš gydant valoktokogeno roksaparvoveku ir po gydymo reikia atidžiai įvertinti tuo metu taikomą ŽIV užsikrėtusio paciento gydymą antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu. Reikia pasitarti su ŽIV infekciją gydančiu gydytoju, kad jis apsvaistytų, ar pacientui nebūtų prieinami ir tinkami mažiau hepatotoksiniai antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai ir, jei yra indikacijų, pakeisti paciento gydymą naujais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, jei tai įmanoma (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, sergantys aktyviomis infekcijomis

ROCTAVIAN naudojimo gydant pacientus, kurie serga ūminėmis infekcijomis (kaip antai ūminėmis kvėpavimo takų infekcijomis arba ūminiu hepatitu) arba nekontroliuojamomis lėtinėmis infekcijomis (kaip antai lėtiniu hepatitu B), patirties nėra. Gali būti, kad tokios infekcijos turi įtakos atsakui į valoktokogeno roksaparvoveką ir sumažina jo veiksmingumą ir (arba) sukelia nepageidaujamas reakcijas. Todėl pacientams, sergantiems tokiomis infekcijomis, šio vaistinio preparato vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Jei yra ūminių ar nekontroliuojamų lėtinių aktyvių infekcijų požymių arba simptomų, gydymą reikia atidėti, kol infekcija praeis arba bus suvaldyta.

Pacientai, kuriems nustatyta VIII veiksnio inhibitorių arba kurie stebimi dėl inhibitorių

Pacientai, kurie turi arba turėjo VIII veiksnio inhibitorių (neutralizuojančių antikūnų), į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Nežinoma, ar (arba koku mastu) tokie inhibitoriai turi įtaką valoktokogeno roksaparvoveko saugumui ar veiksmingumui.

Nė vienas pacientas nė vienu laiko momentu po infuzijos VIII veiksnio inhibitorių neturėjo.

ROCTAVIAN nėra skirtas pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta VIII veiksnio inhibitorių.

Po gydymo valoktokogeno roksaparvoveku būtina atlikti pacientų klinikinius stebėjimus ir atlikti laboratorinius tyrimus, kad būtų galima nustatyti, ar nesusidarė VIII veiksnio inhibitorių.

VIII veiksnio koncentratų arba hemostatikų vartojimas po gydymo valoktokogeno roksaparvoveku

Po gydymo valoktokogeno roksaparvoveku:

- VIII veiksnio koncentratai / hemostatikai turi būti vartojami invazinių procedūrų, operacijų, traumų ar kraujavimo atveju, laikantis dabartinių hemofilijos gydymo gairių ir atsižvelgiant į dabartinį konkretaus paciento VIII veiksnio aktyvumą;
- jei paciento VIII veiksnio aktyvumo lygis nuolat yra žemiau 5 TV/dl ir pacientas patyrė pasikartojančių savaiminio kraujavimo epizodų, gydytojai turi apsvaistyti galimybę naudoti VIII veiksnio koncentratų / hemostatikus, kad tokių epizodų būtų kuo mažiau, laikydamiesi dabartinių hemofilijos gydymo gairių. Tiksliniai sąnariai turi būti gydomi pagal atitinkamas gydymo gaires.

Pakartotinis gydymas ir poveikis kitai terapijai naudojant AVV

Kol kas nežinoma, kokiomis sąlygomis ir ar išvis valoktokogeno roksaparvoveko terapiją galima pakartoti ir kiek kryžmiškai reaguojantys antikūnai gali sąveikauti su kitai genų terapijai naudojamomis AAV vektorių kapsidėmis ir turėti įtakos jų veiksmingumui.

Piktybinių navikų rizika dėl vektorių integracijos

Klinikinių tyrimų metu buvo atlikta ROCTAVIAN gydytų 5 pacientų kepenų mėginių integracijos vietos analizė. Mėginiai buvo paimti praėjus maždaug 0,5–4,1 metų po dozės sušvirkštimo. Visuose mėginiuose buvo pastebėta vektorių integracija į žmogaus genomą DNR.

ROCTAVIAN taip pat gali įsiterpti į kitų žmogaus kūno ląstelių DNR (kaip pastebėta vieno paciento, klinikinio tyrimo metu gydyto ROCTAVIAN, paausinės seilių liaukos DNR mėginiuose). Klinikinė atskirų integracijos įvykių reikšmė iki šiol nežinoma, tačiau pripažįstama, kad atskiri integracijos įvykiai gali prisidėti prie piktybinių navikų atsiradimo rizikos (žr. 5.3 skyrių).

Iki šiol apie piktybinių navikų, susijusių su gydymu ROCTAVIAN, atvejus nebuvo pranešta. Atsiradus piktybiniam navikui, reikia kreiptis į registruotoją dėl instrukcijų, kaip paimti paciento mėginius integracijos vietos analizei.

Ilgalaikis tolesnis stebėjimas

Tikimasi, kad pacientai bus 15 metų įtraukti į registrą hemofilija sergantiems pacientams stebėti, kad būtų galima pagrįsti ilgalaikį šios genų terapijos veiksmingumą ir saugumą.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra 29 mg natrio, tai atitinka 1,5 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Prieš gydymą valoktokogeno roksaparvoveku reikia peržiūrėti paciento vartojamus vaistinius preparatus, kad būtų galima nustatyti, ar juos reikia pakeisti, kad būtų užkirstas kelias šiame skyriuje aprašytiems vaistų sąveikoms.

Pradėjus gydyti valoktokogeno roksaparvoveku reikia stebėti, kokius vaistinius preparatus pacientas vartoja kartu, ypač pirmaisiais metais, ir įvertinti poreikį kartu vartojamus vaistinius preparatus keisti atsižvelgiant į paciento kepenų būklę ir riziką. Pacientui pradėjus vartoti naują vaistinį preparatą, rekomenduojama atidžiai stebėti tiek ALT, tiek VIII veiksnio aktyvumą (pvz., kas savaitę arba kas dvi per pirmąjį mėnesį), kad būtų galima įvertinti galimą poveikį abiem lygiams.

Sąveikos tyrimų *in vivo* neatlikta.

Izotretinoinas

Vienam pacientui, kuris pradėjo gydymą sisteminiu izotretinoinu po valoktokogeno roksaparvoveko infuzijos, buvo nustatytas sumažėjęs VIII veiksnio aktyvumas be ALT padidėjimo; VIII veiksnio aktyvumas buvo 75 TV/dl 60 savaitę ir jis trumpam sumažėjo iki < 3 TV/dl 64 savaitę pradėjus vartoti izotretinoiną. Nutraukus izotretinoino vartojimą (72 savaitę) VIII veiksnio aktyvumas buvo atkurtas iki 46 TV/dl 122 savaitę. Izotretinoinas gali moduluoti kai kurių genų raišką. Izotretinoinas nerekomenduojamas pacientams, kuriems naudingas ROCTAVIAN, nes jis gali paveikti VIII veiksnio raišką. Būtina apsvarstyti gydymo be izotretinoino galimybes.

Hepatotoksiniai vaistiniai preparatai arba medžiagos

Šio vaistinio preparato naudojimo patirtis gydant pacientus, kurie vartoja hepatotoksinius vaistinius preparatus arba hepatotoksines medžiagas, yra ribota. Valoktokogeno roksaparvoveko saugumas ir veiksmingumas tokiomis aplinkybėmis neištirti (žr. 4.4 skyrių).

Vienam ŽIV užsikrėtusiam pacientui, kuris buvo gydomas atiretrovirusiniais vaistiniais preparatais efavirenu, lamivudinu ir tenofoviru pasireiškė asimptominis 3 laipsnio pagal bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) ALT, AST ir GGT ($> 5,0 \times \text{VNR}$) padidėjimas bei 1-laipsnio serumo bilirubino ($> \text{VNR}$ ir iki $1,5 \times \text{VNR}$) kiekio padidėjimas 4 savaitę, rodantis galimą sąveiką su efavirenu (žr. 4.4 skyrių). Šios reakcijos nepavyko sumažinti kortikosteroidais, tačiau ji sumažėjo nutraukus

efavirenzo vartojimą ir išnyko antiretrovirusinį gydymą pakeitus vaistiniais preparatais be efavirenzo. Pacientas vėliau vėl pradėjo profilaktiškai vartoti VIII veiksnio koncentratą / hemostatikus.

Prieš valoktokogeno roksaparvoveku gydymą pacientus, vartojančius vaistinius preparatus, kurie gali būti hepatotoksiniai, ar kitus hepatotoksikus (įskaitant alkoholį, vaistažolių preparatus ir maisto papildus, kurie gali būti hepatotoksiniai), ir sprendžiam dėl tokių vaistinių preparatų priimtumo po gydymo valoktokogeno roksaparvoveku, gydytojai turi įvertinti tai, kad jie gali sumažinti valoktokogeno roksaparvoveko veiksmingumą ir padidinti rimtesnių kepenų reakcijų riziką, ypač pirmaisiais metais po gydymo valoktokogeno roksaparvoveku (žr. 4.4 skyrių).

Sąveika su medžiagomis, kurios gali sumažinti arba padidinti kortikosteroidų koncentraciją plazmoje

Medžiagos, kurios gali sumažinti ar padidinti kortikosteroidų koncentraciją plazmoje (pvz., citochromo P450 3A4 induktoriai ar inhibitoriai), gali sumažinti kortikosteroidų veiksmingumą arba sustiprinti jų šalutinį poveikį (žr. 4.4 skyrių).

Vakcinacija

Prieš valoktokogeno roksaparvoveko infuziją įsitikinkite, kad paciento vakcinacijos yra galiojančios. Paciento vakcinacijos tvarkaraštį gali tekti pakeisti, kad būtų galima kartu taikyti imunomoduliacinę terapiją (žr. 4.4 skyrių). Gyvų vakcinų negalima skirti pacientams, kuriems taikoma imunomoduliacinė terapija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterims

Nebuvo atlikta specifinių vaisingumo / embriono ir vaisiaus tyrimų su gyvūnais siekiant patvirtinti, ar vartojimas vaisingo amžiaus moterims ir nėštumo metu gali būti žalingas naujagimiui (teorinė viruso vektoriaus integracijos į vaisiaus ląsteles per vertikalų perdavimą rizika). Be to, nėra duomenų, leidžiančių rekomenduoti konkrečią kontracepcijos priemonių vartojimo trukmę vaisingo amžiaus moterims. Todėl ROCTAVIAN nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims.

Gydytų vyriškos lyties pacientų naudojama kontracepcija

Klinikinių tyrimų metu ROCTAVIAN gydytų pacientų spermoje buvo galima laikinai aptikti transgeno DNR (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

6 mėnesius po gydymo ROCTAVIAN:

- gydyti vaisingo amžiaus pacientai ir jų partnerės turi imtis priemonių nėštumui išvengti arba jam atidėti, naudodami dvigubo barjero kontracepciją;
- vyrai neturi būti spermų donorais.

Nėštumas

Šio vaistinio preparato vartojimo nėštumo metu patirties nėra. Su ROCTAVIAN gyvūnų reprodukcijos tyrimų neatlikta. Nežinoma, ar šis vaistinis preparatas, skiriamas nėščiosioms, gali pakenkti vaisiui, taip pat nežinoma, ar jis gali veikti reprodukciją. ROCTAVIAN nėštumo metu vartoti negalima.

Žindymas

Nežinoma, ar valoktokogeno roksaparvovekas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. ROCTAVIAN neturi būti vartojamas žindymo metu

Vaisingumas

Nėra atlikta ikiklinikinių ar klinikinių tyrimų siekiant įvertinti valoktokogeno roksaparoveko poveikį vaisingumui (žr. „Gydytų vyriškos lyties pacientų naudojama kontracepcija“).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Valoktokogeno roksaparoveko infuzija gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Kadangi netrukus po gydymo valoktokogeno roksaparoveku pasireiškė galimų nepageidaujamų reakcijų (pavyzdžiui, laikina presinkopė, svaigulys, nuovargis ir galvos skausmas), pacientams reikia patarti vairuoti ir valdyti mechanizmus atsargiai, kol įsitikins, kad šis vaistinis preparatas jiems nedaro neigiamos įtakos (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į ROCTAVIAN buvo padidėjęs ALT (80 %), AST (67 %) ir LDH (54 %) aktyvumas, pykinimas (37 %) ir galvos skausmas (35 %) (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

Toliau aprašytos nepageidaujamos reakcijos grindžiamos 270-201 ir 270-301 tyrimuose dalyvavusiu 141 pacientu; visiems jiems buvo skiriama 6×10^{13} vg/kg dozė (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis skirstomas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelė. Valoktokogeno roksaparvoveko sukeliamų nepageidaujamų reakcijų lentelė

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Simptomai, panašūs į gripo	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	VIII veiksnio aktyvumo lygis virš VNR ^a	Labai dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcija ^b	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas
	Svaigulys ^b	Dažnas
	Presinkopė ^b	Nedažnas
Širdies sutrikimai	Padidėjęs kraujospūdis ^b	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispneja ^b	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas	Labai dažnas
	Dispepsija	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai ^c	Padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs GGT aktyvumas, padidėjusi bilirubino koncentracija ir padidėjęs LDH aktyvumas	Labai dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas ^d , niežėjimas ^b	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Padidėjęs KFK aktyvumas	Labai dažnas
	Mialgija	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis ^e	Labai dažnas
	Su infuzija susijusi reakcija ^f	Dažnas

^a Vienas arba daugiau atvejų, kai VIII veiksnio aktyvumo lygis buvo > 170 TV/dl (naudotas CSA VNR) arba > 150 TV/dl (naudotas OSA VNR). Žr. „Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

^b Laikoma nepageidaujama reakcija, tik jei pasireiškė per pirmąsias 48 valandas po infuzijos.

^c Atspindi laboratorijos anomalijas virš VNR.

^d Bėrimas apima makulopapulinį bėrimą ir dilgėlinę.

^e Nuovargis apima letargiją ir negalavimą.

^f Su infuzija susijusios nepageidaujamos reakcijos apima tokius požymius kaip odos, gleivinės ir kvėpavimo takų pažeidimai (įskaitant dilgėlinę, niežėjimą, makulopapulinį išbėrimą, čiaudulį, kosulį, dusulį, rinorėją, ašarojimą ir dilgčiojimą gerklėje), virškinimo trakto pažeidimai (įskaitant pykinimą ir viduriavimą), širdies ir kraujagyslių pažeidimai (įskaitant padidėjusį kraujospūdį, hipotenziją, tachikardiją ir presinkopę) ir skeleto bei raumenų pažeidimai (įskaitant mialgiją ir apatinės nugaros dalies skausmą), taip pat karščiavimą, šaltkrėtį, drebulį.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusios reakcijos

Vienuolikai pacientų (8 %, 11 iš 141) pasireiškė su infuzija susijusios reakcijos, kurių simptomai atsirado infuzijos metu arba per 6 valandas po jos, įskaitant vieną ar kelis iš šių simptomų: odos, gleivinės ir kvėpavimo takų pažeidimai (įskaitant dilgėlinę, niežėjimą, makulopapulinį išbėrimą, čiaudulį, kosulį, dusulį, rinorėją, ašarojimą ir dilgčiojimą gerklėje), virškinimo trakto pažeidimai (įskaitant pykinimą ir viduriavimą), širdies ir kraujagyslių pažeidimai (įskaitant padidėjusį kraujospūdį, hipotenziją, tachikardiją ir presinkopę) ir skeleto bei raumenų pažeidimai (įskaitant mialgiją ir apatinės nugaros dalies skausmą), taip pat karščiavimas, šaltkrėtis ir drebulys. Pradžios laiko mediana buvo 1 valanda (intervalas: 0,25; 5,87) nuo infuzijos pradžios, o vidutinė trukmė – 1 valanda. Keturiems pacientams reakcija pasireiškė infuzijos metu. Trims iš šių pacientų pasireiškė 3 laipsnio pagal CTCAE padidėjusio jautrumo reakcija ir infuziją teko laikinai nutraukti, o po to vėl pradėti mažesniu greičiu. Infuzija buvo baigta visiems pacientams, kuriems pasireiškė su infuzija susijusios reakcijos. Septyniems iš 11 pacientų buvo skirta vienas ar keli iš šių vaistinių preparatų: sisteminių antihistamininių preparatų, kortikosteroidų ir (arba) antiemetikų. Be to, 1 pacientui buvo skirta intraveninių skysčių ir epinefrino. Visi su infuzija susiję nepageidaujami reiškiniai išnyko be pasekmių.

Kepenų laboratorinių tyrimų rodiklių pakitimai

5 lentelėje aprašyti kepenų laboratorinių tyrimų rodiklių pakitimai po gydymo ROCTAVIAN. ALT padidėjimas apibūdinamas išsamiau, nes jis gali pasireikšti kartu su sumažėjusiu VIII veiksnio aktyvumu ir gali reikšti, kad reikia pradėti gydymą kortikosteroidais (žr. 4.4 skyrių).

5 lentelė. Pacientų, gydytų 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN, kepenų laboratorinių tyrimų pakitimai 270-201 ir 270-301 tyrimuose

	Pacientų skaičius (%) N = 141
ALT padidėjimas > VNR	113 (80 %)
2-laipsnis pagal CTCAE ^a	28 (20 %)
3-laipsnis pagal CTCAE ^b	12 (9 %)
AST padidėjimas > VNR^c	95 (67 %)
2-laipsnis pagal CTCAE ^a	15 (11 %)
3-laipsnis pagal CTCAE ^b	9 (6 %)
GGT padidėjimas > VNR^c	19 (13 %)
2-laipsnis pagal CTCAE ^a	1 (1 %)
3-laipsnis pagal CTCAE ^b	1 (1 %)
Bilirubino kiekio padidėjimas > VNR^{c,d}	17 (12 %)
2-laipsnis pagal CTCAE ^e	5 (4 %)
LDH aktyvumo padidėjimas > VNR	76 (54 %)

^a 2-laipsnis pagal CTCAE: > 3,0 ir iki $5,0 \times$ VNR

^b 3-laipsnis pagal CTCAE: > $5,0 \times$ VNR

^c Reikšmės po pradinių grindžiamos didžiausiu laipsniu pagal CTCAE

^d Nė vienam pacientui nepasireiškė 3-laipsnio pagal CTCAE padidėjimas

^e 2-laipsnis pagal CTCAE: > 1,5 ir iki $3,0 \times$ VNR

ALT padidėjimas

Dauguma ALT padidėjimo virš VNR (50 %) atvejų įvyko per pirmąsias 26 savaites; 34 % ALT padidėjimo atvejų įvyko nuo 27 iki 52 savaitės, o 16 % ALT padidėjimo atvejų įvyko po 52 savaitės po gydymo. ALT padidėjimo virš VNR vidutinė trukmė buvo 2 savaitės. Devyniasdešimt vienam iš 141 paciento (65 %) pasireiškė du arba daugiau ALT padidėjimo virš VNR epizodų.

Dvylika (9 %) pacientų patyrė 3-laipsnio ALT padidėjimo epizodų (iš viso 15 epizodų). 3-laipsnio ALT padidėjimo intervalas buvo nuo 216 TV/dl iki 623 TV/dl. Dauguma 3-laipsnio ALT padidėjimo epizodų (73 %) įvyko per pirmąsias 26 savaites, 3 (20 %) įvyko nuo 27 iki 52 savaitės, o 1 (7 %) – po 52 savaičių po gydymo. Visi 3-laipsnio ALT padidėjimo atvejai išgydyti kortikosteroidais, įskaitant 2 pacientus, kurie buvo gydomi IV metilprednizolonu.

Pacientų, kurių ALT buvo padidėjęs virš VNR, laiko iki pradinio ALT sumažinimo (apibrėžiamo kaip pirmasis sumažėjimas mažiausiai 10 U/L arba $ALT \leq VNR$) mediana (intervalas) po naujo kortikosteroidų kurso arba kortikosteroidų dozės padidinimo buvo 8 (2; 71) dienos.

Imunosupresantų vartojimas siekiant užkirsti kelią ALT padidėjimui arba jį sušvelninti

270-301 tyrime 106 iš 134 pacientų (79 %) buvo gydomi kortikosteroidais (prednizonu arba prednizolonu), atsižvelgiant į ALT padidėjimą, pradėdant nuo 8 savaičių medianos po gydymo ROCTAVIAN. Daugumos šių pacientų (93 %; 99 iš 106) gydymas kortikosteroidais pradėtas per pirmąsias 26 savaites, 6 pacientų (4 %) gydymas kortikosteroidais pradėtas tarp 26 ir 52 savaitės, o 1 paciento gydymas kortikosteroidais pradėtas po 52 savaičių. Gydymo kortikosteroidais pradžios laiko intervalas buvo parinktas pagal pacientų pirmojo ALT aktyvumo padidėjimo kitimą ir apibrėžtos gydymo kortikosteroidais pradžios ALT ribos kriterijų skirtumus, kurie keitėsi tyrimo metu. Viso kortikosteroidų vartojimo vidutinė trukmė (intervalas) (įskaitant pakartotinį gydymą) buvo 33 (3, 86) savaitės. Ilgesnė kortikosteroidų vartojimo trukmė taip pat buvo pastebėta tais atvejais, kai pacientai nepasiekė > 5 TV/dl VIII veiksnio aktyvumo lygio (tiriamieji, kuriems pasireiškė nedidelis atsakas). Gydymo kortikosteroidais pratęsimas VIII veiksnio kiekio reikšmingai nepadidino (žr. 4.4 skyrių).

270-301 tyrime pacientai buvo gydomi ne prednizonu ar prednizolonu, o alternatyviais imunosupresantais (AIS) dėl kortikosteroidų netoleravimo arba kortikosteroidų neveiksmingumo. Septyniolikos (13 %) pacientų ALT aktyvumas viršijo VNR prieš gydant AIS. Šie vaistiniai preparatai buvo vienas ar keli iš šių: takrolimusas, mikofenolatas ir budezonidas. IV metilprednizolonas buvo skiriamas 2 pacientams dėl 3-laipsnio ALT aktyvumo padidėjimo.

VIII veiksnio aktyvumo lygis virš VNR

270-301 ir 270-201 tyrimuose buvo pastebėtas vienas arba daugiau VIII veiksnio aktyvumo lygio virš VNR atvejų (žr. 6 lentelę ir 4.4 skyrių). Dviem pacientams VIII veiksnio aktyvumo lygis laikinai pakilo virš tyrimo kiekybinio nustatymo ribos (> 463 TV/dl CSA ir > 500 TV/dl OSA). Vienas pacientas buvo gydomas enoksaparinu venų tromboembolijos profilaktikai remiantis to paciento individualiais rizikos veiksniais. Keturių iš 38 (11 %) pacientų 270-301 tyrime ir nulių pacientų 270-201 tyrime VIII veiksnio aktyvumo lygis liko virš VNR duomenų rinkimo nutraukimo momentu.

6 lentelė. VIII veiksnio aktyvumo lygis virš VNR^a

	270-301 tyrimas ITT populiacija (N = 134)		270-201 tyrimas 6 × 10 ¹³ vg/kg dozės grupė (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Pacientų dalis N (%)	38 (28 %)	16 (12 %)	4 (57 %)	2 (29 %)
Laikas iki pirmo karto, kai išmatuotas VIII veiksnio aktyvumo lygis > VNR (savaitėmis)				
Vidurkis (SN)	15,2 (7,8)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Mediana (intervalas)	13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
Trukmė, kai išmatuotas VIII veiksnio aktyvumo lygis > VNR (savaitėmis)				
Vidurkis (SN)	27,4 (29,6)	20,2 (20,6)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Mediana (intervalas)	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 VNR > 150 TV/dl naudojant OSA ir VNR > 170 TV/dl naudojant CSA.

Imunogeniškas

270-201 ir 270-301 tyrimuose buvo reikalaujama, kad visų gydomų pacientų antikūnų prieš AAV5 atrankos testai būtų neigiami ir taip pat būtų neigiami (< 0,6 BV) VIII veiksnio inhibitorių atrankos testai; Nijmegeno modifikuotas Bethesda tyrimas turėjo būti atliktas nuo pakaitinės VIII veiksnio terapijos praėjus ne mažiau kaip 150 dienų (žr. 4.1 ir 4.4 skyrius).

Iki duomenų rinkimo nutraukimo nė vienas pacientui nė vienu laiko momentu po ROCTAVIAN infuzijos VIII veiksnio inhibitoriai nenustatyti.

Visiems pacientams per 8 savaites nuo gydymo įvyko serokonversija į antikūnus prieš AAV5. Vidutinis bendras antikūnų prieš AAV5 titras pasiekė aukščiausią tašką praėjus 36 savaitėms nuo gydymo ir išliko stabilus iki paskutinio tyrimo laiko.

ROCTAVIAN gydytiems pacientams buvo tirtas ląstelių imuninis atsakas prieš AAV5 kapsidę ir VIII veiksnio transgeno preparatą naudojant „IFN-γ ELISpot“ testą. AAV5 kapsidei būdinga ląstelių imuninė reakcija buvo aptikta nuo 2 savaitės nuo dozės suvartojimo ir daugeliui pacientų, kurių duomenys prieinami, per pirmąsias 52 savaites dažnai sumažėjo arba tapo neigiama. AAV5 kapsidei būdinga ląstelių imuninė reakcija buvo susieta su aukštesnėmis vidutinėmis ALT reikšmėmis atitinkamais laiko momentais.

Specifinis atsakas į VIII veiksnį buvo aptiktas mažesniai skaičiui tiriamųjų (dažnai sporadiškai tik vienu laiko momentu), kuris daugeliui pacientų vėl tapdavo neigiamas. Ryšio tarp ląstelių imuninio atsako į VIII veiksnį ir ALT arba VIII veiksnio aktyvumo rodiklių nustatyti nepavyko.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nėra patirties, susijusios su atsitiktine per didelio dozės tūrio infuzija. Jei manoma esant būtina, perdozavus reikia taikyti simptominį ir palaikomąjį gydymą. Jei buvo suleista didesnė dozė, nei

rekomenduojama, gali padidėti VIII veiksnio aktyvumas, kuris teoriškai gali būti susijęs su padidėjusia trombozės reiškinų rizika.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – <dar nepriskirta>, ATC kodas – <dar nepriskirtas>

Veikimo mechanizmas

Valoktokogeno roksaparvovekas yra adenoasocijuoto viruso 5 serotipo (AAV5) pagrindu sukurtas genų terapijos vektorius, kuris sukelia rekombinantinio žmogaus VIII veiksnio SQ formos su pašalintu B domenu (hFVIII-SQ) raišką ir yra kontroliuojamas kepenims specifinio promotoriaus. Po ekspresijos hFVIII-SQ pakeičia trūkstamą VIII krešėjimo veiksni, kurio reikia veiksmingai hemostazei. Po valoktokogeno roksaparvoveko infuzijos vektoriaus DNR apdorojama *in vivo*, kad suformuotų viso ilgio epizomalinius transgenus, išliekančius kaip stabilios DNR formos, kurios palaiko ilgalaikį hFVIII-SQ formavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Farmakodinaminis valoktokogeno roksaparvoveko poveikis buvo vertinamas pagal cirkuliuojančio VIII veiksnio aktyvumo lygį (žr. toliau pateikiamą skyriaus dalį „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vienkartinės 6×10^{13} vg/kg intraveninės infuzijos veiksmingumas buvo vertinamas 3 fazės atvirojo vienos grupės tyrimo (270-301 tyrimas) metu su vyrais (18 metų amžiaus arba vyresniais), sergančiais sunkia hemofilija A (VIII veiksnio likutinis aktyvumas ≤ 1 TV/dl). Pacientai buvo gydomi pagal poreikį skiriama profilaktine pakaitine VIII veiksnio terapija bent 12 mėnesių prieš įtraukimą į tyrimą ir vartojo VIII veiksnio koncentratų.

Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie sirgo aktyvia hepatito B arba C infekcija, ankstesne kepenų biopsija patvirtinta reikšminga fibroze (3 arba 4 stadijos pagal Battso-Ludwigo ar lygiavertę skalę), sirgo kepenų ciroze arba kepenų piktybiniais navikais. Išskyrus 2 pacientams, sergantiems Gilberto sindromu, padidėjusį bendrą bilirubino kiekį, ALT, AST, GGT, bilirubino ir šarminės fosfatazės rodikliai buvo normalūs arba mažesni nei $1,25 \times \text{VNR}$ 207-301 tyrime. Aptinkami antikūnai prieš AAV5 atrankos metu, aktyvios infekcijos, venų ar arterijų tromboziniai ir (arba) tromboemboliniai reiškiniai (išskyrus su kateteriais siejamas trombozes) arba trombofilija buvo 270-301 tyrimo neįtraukimo kriterijai. Pacientai, kurių imunitetas buvo silpnas (įskaitant pacientus, kurie vartojo imunosupresantus), nebuvo įtraukti. Žr. 4.4 skyrių.

270-301 tyrime 134 pacientai (ketinama gydyti populiacija; ITT), kurių amžius svyravo nuo 18 iki 70 metų (mediana: 30 metų; 1 pacientas (0,7 %) buvo ≥ 65 metų), buvo gydyti 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN doze su tolesne nuo 66 iki 197 savaičių (vidurkis: 122 savaitės) priežiūra. Populiaciją sudarė 72 % baltųjų (96 pacientai), 14 % azijiečių (19 pacientų), 11 % juodaodžių (15 pacientų) ir 3 % kitos arba nenurodytos rasės pacientų. Šimtas trisdešimt du (132) pacientai ŽIV nebuvo užsikrėtę (pakeista ketinamų gydyti pacientų [mITT] populiacija). Šimtas dvylika (112) pacientų anksčiau dalyvavo neintervenciniame tyrime (NIS) su mažiausiai 6 mėnesių perspektyviai surinktais pradiniais duomenimis prieš įtraukiant į 270-301 tyrimą. Šimtui šešiams iš 134 pacientų gydymas kortikosteroidais pradėtas tik atsižvelgiant į ALT aktyvumo padidėjimą (paprastai iš pradžių po 60 mg per parą, vėliau dozę palaipsniui mažinant); žr. 4.8 skyrių.

Pirminė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo VIII veiksnio aktyvumo 104 savaitę po ROCTAVIAN infuzijos pokytis, palyginti su pradiniu (nustatytas kaip 1 TV/dl), matuojant CSA

tyrimu. Antrinės vertinamosios veiksmingumo baigtys buvo MKD, kai reikia egzogeninio VIII veiksnio, pokytis, palyginti su pradiniu, ir metinis egzogeninio VIII veiksnio vartojimas po VIII veiksnio profilaktinio laikotarpio.

VIII veiksnio aktyvumas

VIII veiksnio aktyvumo lygis (TV/dl) per tam tikrą laiką po ROCTAVIAN infuzijos matuojant tiek CSA, tiek OSA tyrimu, pateiktas 7 lentelėje. Per klinikinius tyrimus centrinėje laboratorijoje buvo atliekami šie tyrimai: OSA su elagine rūgštimi (panašūs rezultatai gauti ir su silicio dioksidu bei kaolinu) ir CSA su galvijų IX veiksniumi (panašūs rezultatai gauti ir su žmogaus IX veiksniumi). VIII veiksnio aktyvumo laiko profiliui paprastai būdingas trifazis atsakas: spartus aktyvumo didėjimas per maždaug pirmuosius 6 mėnesius, pirminis mažėjimas, o tada labiau laipsniškas mažėjimas.

7 lentelė. Pacientų, sergančių sunkia hemofilija A, VIII veiksnio aktyvumo lygis (TV/dl)^a (ITT populiacija; N = 134)

Laiko momentas	Pacientų skaičius (N)	VIII veiksnio aktyvumo lygis (TV/dl) ^b	
		CSA	OSA
6 mėnuo			
Vidurkis (SN)	134	52,6 (54,8)	80,8 (79,5)
Mediana (intervalas)		38,1 (0; 367,3)	60,5 (1,8; 483,9)
12 mėnuo			
Vidurkis (SN)	134	42,4 (45,3)	63,4 (64,5)
Mediana (intervalas)		23,9 (0; 231,2)	40,2 (0; 311,1)
18 mėnuo			
Vidurkis (SN)	134	26,1 (30,8)	38,6 (44,1)
Mediana (intervalas)		13,2 (0; 167,9)	21,4 (0; 232,2)
24 mėnuo			
Vidurkis (SN)	134	22,7 (32,8)	35,6 (47,0)
Mediana (intervalas)		11,7 (0; 187,1)	21,4 (0; 271,3)
36 mėnuo			
Vidurkis (SN)	19	15,2 (20,4)	24,6 (29,6)
Mediana (intervalas)		8,4 (0; 62,2)	15,0 (0; 93,4)

^a Pacientai, kurių likutinis VIII veiksnio kiekis, ligos istorijos duomenimis, ≤ 1 TV/dl.

^b Remiantis vidutinio VIII veiksnio aktyvumo lygio matavimais, atliktais nuo 23–26 savaitės iki 6 mėnesio, per 49–52 savaites (12 mėnuo), per 4 savaitių laikotarpį apie 76 savaitę (18 mėnuo), per 4 savaitių laikotarpį apie 104 savaitę (24 mėnuo) ir 156 savaitę (36 mėnuo).

Pacientų, pasiekusių VIII veiksnio aktyvumo lygio slenksčius pagal metus, dalis pateikta 8 lentelėje, tiek matuojant CSA, tiek OSA tyrimu. Dauguma (95 %) ≥ 5 TV/dl VIII veiksnio aktyvumo lygį pasiekusių pacientų šį rodiklį pasiekė per 5 mėnesius po infuzijos.

8 lentelė. Pacientai, pasiekę VIII veiksnio aktyvumo lygio slenksčius 270-301 tyrime pagal metus (ITT populiacija; N = 134)

Pasiektas VIII veiksnio aktyvumo lygio slenksstis, nustatytas tyrimu^a	1 metai N = 134 N (%)	2 metai N = 134 N (%)	3 metai N = 19 N (%)
CSA			
> 150 TV/dl	7 (5 %)	2 (1 %)	0 (0 %)
40 – ≤ 150 TV/dl	42 (31 %)	18 (13 %)	3 (16 %)
15 – < 40 TV/dl	46 (34 %)	35 (26 %)	1 (5 %)
5 – < 15 TV/dl	23 (17 %)	46 (34 %)	8 (42 %)
3 – < 5 TV/dl	3 (2 %)	13 (10 %)	2 (11 %)
< 3 TV/dl ^b	13 (10 %)	20 (15 %)	5 (26 %)
OSA			
> 150 TV/dl	13 (10 %)	5 (4 %)	0 (0 %)
40 – ≤ 150 TV/dl	55 (41 %)	30 (22 %)	4 (21 %)
15 – < 40 TV/dl	43 (32 %)	47 (35 %)	6 (32 %)
5 – < 15 TV/dl	13 (10 %)	32 (24 %)	4 (21 %)
1 – < 5 TV/dl	8 (6 %)	12 (9 %)	2 (11 %)
< 1 TV/dl ^b	2 (1 %)	8 (6 %)	3 (16 %)

^a Remiantis VIII veiksnio aktyvumo lygio vidurkio matavimais, atliktais nuo 49 iki 52 savaitės (1 metai), 4 savaitių laikotarpiu apie 104 savaitę (2 metai) ir 6 savaitių laikotarpiu apie 156 savaitę (3 metai).

^b 3 TV/dl yra apatinė naudota CSA kiekybinio nustatymo riba, o 1 TV/dl yra apatinė naudota OSA kiekybinio nustatymo riba.

Metinis kraujavimo dažnis (MKD) ir metinis egzogeninio VIII veiksnio vartojimas

9 lentelėje aprašyti 270-301 tyrimo metu gauti pacientų, anksčiau įtrauktų į neintervencinį tyrimą, MKD ir egzogeninio VIII veiksnio vartojimo po gydymo ROCTAVIAN rezultatai.

9 lentelė. MKD ir metinis VIII veiksnio vartojimas tyrimo pradžioje ir po VIII veiksnio profilaktikos

		270-301 tyrimas	
		Pacientai iš neintervencinio tyrimo (NIS) N = 112	
		Prad. rodikliai	Laikotarpis po VIII veiksnio profilaktikos
Duomenų rinkimo trukmė (sav.)	Vidurkis (SN)	36,5 (9,4)	108,8 (10,4)
	Mediana (intervalas)	32,9 (26; 68)	105,6 (91; 143)
MKD (kraujavimas per metus), gydytas egzogeniniu VIII veiksnio pakaitalu			
Bendras^a	Vidurkis (SN)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Mediana (intervalas)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 17,3)
	Pokytis nuo pradinio lygio		
	Vidurkis (SN)	-4,1 (6,6)	
	95 % PI	-5,3; -2,9	
	Pacientai, kurie patyrė 0 kraujavimo epizodų	32 %	74 %
Kraujavimas į sąnarius	Vidurkis (SN)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Mediana (intervalas)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 12,3)
	Pacientai, kurie patyrė 0 kraujavimo epizodų	44 %	83 %
Kraujavimas į tikslinius sąnarius^b	Vidurkis (SN)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)
	Mediana (intervalas)	0 (0; 9,2)	0 (0; 3,2)
	Pacientai, kurie patyrė 0 kraujavimo epizodų	88 %	96 %
Savaiminis kraujavimas	Vidurkis (SN)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Mediana (intervalas)	0 (0; 21,3)	0 (0; 12,8)
	Pacientai, kurie patyrė 0 kraujavimo epizodų	55 %	83 %
Metinis VIII veiksnio vartojimas			
Infuzijų dažnis (infuzijų per metus)	Vidurkis (SN)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Mediana (intervalas)	128,6 (39,5; 363,8)	0 (0; 59,8)
	Pokytis nuo pradinio lygio		
	Vidurkis (SN)	-133,3 (52,0)	
	95 % PI	-143,0; -123,5	
Suvartotas kiekis (TV/kg per metus)	Vidurkis (SN)	3 961 (1 751)	70 (209)
	Mediana (intervalas)	3 754 (1 296; 11 251)	0 (0; 1 480)
	Pokytis nuo pradinio lygio		
	Vidurkis (SN)	-3 891 (1 761)	
	95 % PI	-4 221; -3 562	
Pacientai, kuriems VIII veiksnio infuzijų nebuvo atlikta		0 %	61 %

^a Kraujavimas dėl operacijų ar procedūrų neįtrauktas.

^b Pradiniai tiksliniai sąnariai, įvertinti tyrėjo, buvo nustatyti per atrankos apsilankymą.

270-301 tyrimo metu pacientų (ITT populiacijos) MKD, kai reikėjo taikyti pakaitinę egzogeninio VIII veiksnio terapiją, (kraujavimo epizodų per metus mediana [intervalas]: 0 [0; 27,3]) ir metinis VIII veiksnio vartojimas (infuzijų per metus mediana [intervalas]: 0 [0; 50,7]) buvo panašūs pacientams, kurie anksčiau buvo įtraukti į 9 lentelėje aprašytą NIS, laikotarpiui po VIII veiksnio profilaktikos, po gydymo ROCTAVIAN. Profilaktinio VIII veiksnio koncentratų vartojimo

nutraukimo laiko mediana (intervalas) buvo 4 (0,1; 16,7) savaitės, o 131 iš 134 pacientų gydymą nutraukė per 8 savaites.

Šimtui dvidešimt aštuoniems iš 134 pacientų (96 %) po gydymo ROCTAVIAN profilaktinis gydymas toliau nebuvo skirtas; šešiams pacientams vėl buvo paskirta nuolat profilaktiškai vartoti VIII veiksnį / kitus hemostatikus (intervalas: 58, 165 savaitės).

Ilgalaikis poveikis

Šiuo metu duomenų apie gydymo ilgalaikiškumą vis dar yra nedaug. 270-301 tyrime gauti mažiausiai 2 metų ilgalaikiškumo duomenys. Be to, prieinami 7 pacientų, 270-201 tyrime vartojusių rekomenduojamą 6×10^{13} vg/kg dozę, ir pacientų, kurių atsakas į gydymą ir toliau buvo kliniškai reikšmingas, 5 metų tolesnio stebėjimo duomenys.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ROCTAVIAN tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant hemofiliją A (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Valoktokogeno roksaparvoveko transgeno DNR kiekis (bendras vektoriaus DNR kiekis) įvairiuose audiniuose (vertinta ikiklinikiniais tyrimais), kraujyje ir išsiskyrusiose matricose buvo nustatytas naudojant kiekybinės polimerazės grandininės reakcijos (kPGR) tyrimą. Šis tyrimas yra jautrus transgeno DNR, įskaitant suskaidytos DNR fragmentus. Jis neparodo, ar vektoriaus kapsidėje, ląstelėse ar skystoje matricos fazėje (pvz., kraujo plazmoje, sėklinių pūslelių skystyje) yra DNR arba ar yra nepažeistas vektorius. Plazmos ir spermos matricos buvo toliau įvertintos matuojant kapsidėje esančią (potencialiai infekcinę) vektoriaus DNR, 270-201 ir 270-301 tyrimuose naudojant imunoprecipitacijos kiekybinės PGR analizės tyrimą.

Klinikinės farmakokinetinės savybės ir išsiskyrimas

Po gydymo ROCTAVIAN kraujyje buvo nustatyta aptinkamos vektoriaus DNR; buvo įvertintos visos išsiskyrusios matricos, kurių didžiausia koncentracija buvo nustatyta po gydymo praėjus 1–9 dienoms. Didžiausia vektoriaus DNR koncentracija buvo nustatyta kraujyje, po to – seilėse, spermoje, išmatose ir šlapime. Didžiausia koncentracija, kuri buvo pastebėta kraujyje 270-201 ir 270-301 tyrimuose, buvo 2×10^{11} vg/ml. Didžiausia koncentracija bet kurioje išsiskyrusioje matricoje buvo 1×10^{10} vg/ml. Po to, kai matricoje pasiekiamą didžiausią transgeno DNR koncentraciją, ji stabiliai mažėja.

270-201 ir 270-301 tyrimuose kapsidėje esančios (potencialiai infekcinės) vektoriaus DNR buvo aptinkama 141 vertinti tinkamo paciento plazmoje iki 10 savaičių po gydymo ROCTAVIAN.

Iš 270-201 ir 270-301 tyrimuose dalyvavusių 140 vertinti tinkamų pacientų, visiems pacientams buvo pasiektas vektoriaus DNR pašalinimas iš spermos, o maksimalus pašalinimo laikas buvo 36 savaitės. 270-201 ir 270-301 tyrimuose dalyvavusių 138 vertinti tinkamų pacientų maksimalus kapsidėje esančios (potencialiai infekcinės) vektoriaus DNR pašalinimo laikas iš spermos buvo 12 savaičių.

Abiejuose tyrimuose visiems pacientams buvo pasiektas pašalinimas iš šlapimo, 140 (99 %) pacientų buvo pasiektas pašalinimas iš seilių ir 119 (84 %) pacientų – pašalinimas iš išmatų iki duomenų rinkimo nutraukimo. Maksimalus pašalinimo iš šlapimo laikas buvo 8 savaitės, iš seilių – 26 savaitės, o iš išmatų – 88 savaitės.

Panašu, kad išsiskyrimo laipsnis ir trukmė nepriklauso nuo paciento pasiektą VIII veiksnio aktyvumo.

Farmakokinetinės savybės ypatingoms populiacijoms

Valoktokogeno roksaparvoveko farmakokinetinių savybių tyrimų su ypatingomis populiacijomis neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksiškumas

Normalaus imuniteto pelių patinams (CD1 pelėms) su nepažeista koaguliacija į veną suleidus vienkartinę iki 2×10^{14} vg/kg valoktokogeno roksaparvoveko dozę ir po to iki 26 savaičių stebint nustatyta, kad išreikšto hFVIII-SQ baltymo kiekis ir bendras VIII veiksnio aktyvumas plazmoje priklauso nuo dozės. Transgeno DNR buvo aptikta daugiausia blužnyje ir kepenyse; mažesnis DNR kiekis vis dar aptiktas tyrimo pabaigoje (182 dieną) plaučiuose, pasaito limfmazgyje, inkstuose, širdyje, sėklidėse ir smegenyse. RNR vektorių transkriptų taip pat buvo aptikta daugiausia kepenyse, o mažas RNR kiekis išliko plaučiuose, širdyje, smegenyse, inkstuose, limfmazgiuose, blužnyje ir sėklidėse tyrimo pabaigoje (182 dieną).

Nenustatytas toksiškumas, susijęs su valoktokogeno roksaparvoveku, CD1 pelėms, stebėtoms 26 savaites po vienkartinės iki 2×10^{14} vg/kg dozės, išskyrus hemoragijos, nekrozės ir fibrozės modelius, pirmiausia atsirandančius širdyje, plaučiuose, sėklidės prielipe ir užkrūčio liaukoje. Tai atitiko koagulopatiją, kurią tikriausiai sukėlė antikūnų, nukreiptų prieš išreikštą hFVIII-SQ, susidarymas, kai taip pat yra kryžminė reakcija su pelių VIII veiksnio baltymu.

Atliekant ne GLP tyrimus, kurių metu NŽP buvo skiriama iki 6×10^{13} vg/kg dozė, buvo pastebėta imuninė reakcija, būdinga AAV5 kapsidei, ir imuninė reakcija, būdinga heterologiniam hFVIII-SQ baltymui, susijusi su trumpalaikiu DATL paigėjimu nežmoginių primatų pogrupyje.

Genotoksiškumas

Vektoriaus integracija nustatyta įvertinus 12 nežmoginių primatų kepenų mėginius, paimtus iki 26 savaičių po valoktokogeno roksaparvoveko dozės iki 6×10^{13} vg/kg (kuri atitinka žmonėms skiriamą dozę) (žr. 4.4 skyrių „Piktybinių navikų rizika dėl vektorių integracijos“).

Kancerogeniškumas

Valoktokogeno roksaparvoveko kancerogeniškumo tyrimas nebuvo atliktas.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Specialių ROCTAVIAN toksiškumo reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų, įskaitant embriono, vaisiaus ir vaisingumo vertinimus, neatlikta, nes didžiąją ROCTAVIAN gydomų pacientų populiacijos dalį sudaro vyrai. Kadangi buvo įvertinta, kad hFVIII-SQ DNR CD1 pelių sėklidėse po IV 6×10^{13} vg/kg dozės injekcijos išliks iki (maždaug) 67 savaitės, galimas vertikalus perdavimas palikuoniams buvo tiriamas su Rag2^{-/-} pelėmis. Vertinant F1 jauniklių kepenyse hFVIII-SQ DNR kPGR tyrimu, pelių patinų, kuriems buvo suleista valoktokogeno roksaparvoveko dozė, gonocitų linijos perdavimo jaunikliams atvejų nebuvo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfato dodekahidratas (E339)
Manitolis (E421)
Poloksameras 188
Natrio chloridas
Natrio dihidrofosfato dihidratas (E339)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Atšildytas: nustatyta, kad atšildyto vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės 25 °C temperatūroje išlieka stabilios 10 valandų, įskaitant laikymo laiką nepažeistame flakone, laiką, kurio reikia švirkštams paruošti, ir infuzijos laiką (žr. 6.6 skyrių).

Prireikus flakoną, kuris buvo atšildytas, bet dar yra nepažeistas (su dar nepradurtu kamščiu) galima iki 3 dienų laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C), vertikaloje padėtyje, apsaugotą nuo šviesos (pvz., gamintojo dėžutėje).

Dėl mikrobiologinio užterštumo pavojaus vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis nedelsiant nesuvartojamas, už paruošto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsako vartojojas (žr. 6.6 skyrių).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti užšaldytą ≤ -60 °C. ROCTAVIAN turi likti užšaldytas tol, kol pacientas bus paruoštas gydymui, kad būtų užtikrinta, kad pacientas bus gydomas gyvybingu vaistiniu preparatu. Atšildžius negalima pakartotinai užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti vertikaloje padėtyje.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml flakonas (ciklinio olefino polimero plastiko derva) su kamščiu (chlorbutilo kaučiukas su fluoropolimero danga), apspaudžiamuoju sandarikliu (aliuminis) ir nuplėšiamuoju dangteliu (polipropilenas), kuriame yra 8 ml infuzinio tirpalo.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Kiekvienas flakonas skirtas naudoti tik vieną kartą.

Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO).

Ruošiant bei leidžiant vaistinį preparatą ir tvarkant atliekas, kai dirbama su valoktokogeno roksaparvoveko tirpalu ir medžiagomis, kurios su tirpalu turėjo sąlytį (kietomis ir skystomis atliekomis), reikia dėvėti asmenines apsaugos priemones (įskaitant chalata, apsauginius akinius, kaukes ir pirštines).

ROCTAVIAN reikia saugoti nuo ultravioletinių spindulių dezinfekavimo lempos šviesos.

ROCTAVIAN reikia paruošti taikant aseptinį metodą.

Surenkant infuzijos sistemą būtina įsitikinti, kad su ROCTAVIAN tirpalu besiliečiančių komponentų paviršius yra iš 10 lentelėje išvardytų suderinamų medžiagų.

10 lentelė. Suderinamos infuzijos sistemos komponentų medžiagos

Komponentas	Suderinamos medžiagos
Švirkštai infuzijos pompai	Polipropileno cilindras su sintetinio kaučiuko stūmoklio antgaliu
Švirkšto dangtelis	Polipropilenas
Infuzijos vamzdelis ^a	Polietilenas
Įtaisytais filtras	Polivinilidenfluorido filtras su polivinilchlorido korpusu
Infuzijos kateteris	Poliuretano pagrindu pagamintas polimeras
Čiaupai	Polikarbonatas
Adatos tirpalui iš flakonų išsiurbti	Nerūdijantis plienas

^a Ilginamieji vamzdeliai neturi būti ilgesni kaip 100 cm.

ROCTAVIAN infuziją reikia atlikti kontroliuojamo srauto greičio švirkšto pompa.

Reikia paruošti tokius švirkštus:

- švirkštus, pripildytus ROCTAVIAN (švirkštų skaičius priklausys nuo paciento dozės tūrio);
- vieną švirkštą, pripildytą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, skirto infuzijos linijai praplauti užbaigus ROCTAVIAN infuziją.

Infuzijai reikia įtaisytių didelio tūrio infuzijos filtrų, prie kurių prisijungia mažai baltymų, kurių porų dydis – 0,22 mikrono, o didžiausias darbinis slėgis yra pakankamas švirkšto pompos ar pompos nustatymams. Atsižvelgiant į filtro didžiausią filtruojamo skysčio tūrį, turi būti užtikrintas pakankamas atsarginių filtrų skaičius.

Atšildymas ir patikra

- ROCTAVIAN turi būti atšildytas kambario temperatūroje. Negalima naudoti jokių kitų būdų flakonams atšildyti. Apytikslis atšildymo laikas yra 2 valandos.
- Kiekvieną flakoną laikyti jo dėžutėje, kol bus pasiruošta jį atšildyti. ROCTAVIAN jautrus šviesai.
- Iš dėžučių išimti reikiamą skaičių flakonų.
- Patikrinti, ar flakonai arba dangteliai nepažeisti. Jei pažeisti, nenaudoti.
- Flakonus pastatyti vertikaliaje padėtyje. Flakonus tolygiai paskirstyti arba padėti ant stelažų, kurie buvo laikomi kambario temperatūroje.
- Vizualiai patvirtinti, kad visi flakonai atšildyti. Neturi būti matomo ledo. Kiekvieną flakoną labai atsargiai 5 kartus apversti, kad susimaišytų. Svarbu, kad susidarytų kuo mažiau putų. Prieš tęsiant, leisti nusistovėti apytiksliai 5 minutes.
- Tada visiškai atšildytus flakonus apžiūrėti. Flakono nenaudoti, jei tirpalas nėra skaidrus, nėra bespalvis ar blyškiai geltonos spalvos arba jei jame yra matomų dalelių.

Kad būtų užtikrintas mikrobiologinis saugumas, atšildytą tirpalą reikia laikyti flakonuose tol, kol jis bus įtrauktas į švirkštus infuzijai.

Laikas, per kurį reikia užbaigti tolesnį paruošimą ir suvartoti

Atšildyto tirpalo infuziją reikia atlikti per 10 valandų – tiek 25 °C temperatūroje laikomas tirpalas išlieka stabilus (žr. 6.3 skyrių). Infuzijos trukmė priklauso nuo infuzijos tūrio, greičio ir paciento reakcijos, pavyzdžiui pacientui, sveriančiam 100 kg, ji gali trukti 2–5 valandas ar ilgiau.

Įtraukimas į švirkštus

18–21 dydžio aštriomis adatomis visą apskaičiuotą ROCTAVIAN dozės tūrį lėtai įtraukti iš flakonų į švirkštus.

Įtaisytojo filtro įdėjimas ir infuzijos sistemos pripildymas

- Įtaisytajį filtrą įstatyti netoli infuzijos vietos.
- Vamzdelius ir filtrą pripildyti ROCTAVIAN.
- Kai filtrai keičiami infuzijos metu, pripildymui ir praplovimui reikia naudoti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą.

Suleidimas

- Prieš šį vaistinių preparatą leisdami palaukite, kol tirpalas atšils iki kambario temperatūros.
- Tirpalo infuziją atlikite į tinkamą periferinę veną, naudodami infuzijos kateterį ir programuojamą švirkšto pompą.
- Infuziją pradėkite 1 ml/min. greičiu. Jei pacientas ją gerai toleruoja, greitį galima kas 30 minučių didinti po 1 ml/min. iki didžiausio 4 ml/min. greičio (žr. 4.2 skyrių). Jei dėl su infuzija susijusios reakcijos yra klinikinių indikacijų, sumažinkite infuzijos greitį arba ją sustabdykite ir, jei reikia, infuzijos sukeltai reakcijai suvaldyti arba prieš infuziją vėl pradėdami suleiskite papildomų vaistinių preparatų (pavyzdžiui, sisteminių antihistamininių vaistinių preparatų, kortikosteroidų, intraveninių skysčių ar kt.). Infuziją vėl pradėkite 1 ml/min. greičiu ir apsvarstykite galimybę per visą likusį infuzijos laiką palaikyti anksčiau toleruotą lygį.
- Kad pacientas gautų visą dozę, suleidę paskutinio švirkšto su ROCTAVIAN tūrį per tą patį vamzdelį ir filtrą tokiu pačiu infuzijos greičiu suleiskite pakankamą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tūrį.
- Venos prieigos įtaisą palikite per tolesnį stebėjimo laikotarpį (žr. 4.4 skyrių).

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio poveikio atveju

Išsiliejusį valoktokogeno roksaparvoveką būtina nušluostyti absorbuojančios marlės tamponu ir išsiliejimo vietą būtina pirmiausia dezinfekuoti baliklio tirpalu, o po to alkoholyje suvilgytomis servetėlėmis.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis šalinant vaistinių preparatą

Nepanaudotą vaistinių preparatą ir atliekas, kurios lietsi su ROCTAVIAN (kietas ir skystas atliekas), būtina šalinti laikantis vietos farmacinių atliekų tvarkymo gairių.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1668/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2022 m. rugpjūtis 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I)
UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas ROCTAVIAN į rinką kiekvienoje valstybėje narėje registruotojas privalo su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje ROCTAVIAN parduodamas, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai, slaugytojai ir stebėtojai, kurie gali išrašyti, naudoti ar prižiūrėti ROCTAVIAN naudojimą, turėtų prieigą prie toliau nurodytos mokomosios medžiagos. Šie dokumentai bus išversti į vietos kalbą, kad gydytojai ir pacientai suprastų siūlomas rizikos mažinimo priemones:

- Gydytojo mokomoji medžiaga
- Informacijos paketas pacientui

Gydytojo mokomojoje medžiagoje turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Vadovas sveikatos priežiūros specialistams
- Vadovas pacientui
- Paciento kortelė

Vadovas sveikatos priežiūros specialistams:

- Pacientų atranka: pacientai, kurie bus gydomi ROCTAVIAN, turi būti atrenkami atsižvelgiant į tai, ar jie neturi antikūnų prieš AAV5, atliekant tinkamą patvirtintą tyrimą ir įvertinus kepenų sveikatos būklę pagal laboratorinius ir vaizdo tyrimų duomenis;
- Informuoti apie svarbią nustatytą hepatotoksinio poveikio riziką ir apie svarbią galimą horizontalaus bei gonocitų linijos perdavimo, VIII veiksnio inhibitorių susidarymo, piktybinių navikų, susijusių su vektoriaus genomo integracija, ir tromboembolijos riziką bei pateikti išsamią informaciją, kaip šią riziką galima kuo labiau sumažinti;
- Sveikatos priežiūros specialistas, prieš priimdamas sprendimą dėl gydymo ir pristatydamas galimybę gydytis ROCTAVIAN, turi su pacientu aptarti ROCTAVIAN riziką, naudą ir neaiškumus, įskaitant:
 - Tai, kad tiriamiesiems, kuriems atsakas nepasireiškė arba buvo nedidelis, nebuvo nustatyta jokių prognozuojamųjų veiksmų. Ilgalaikė rizika tenka net ir tiems pacientams, kuriems atsakas nepasireiškia;
 - Tai, kad ilgalaikio gydymo poveikio numatyti neįmanoma;
 - Tai, kad pacientams, kuriems atsakas nepasireiškė arba išnyks, vaistinio preparato pakartotinai skirti neplanuojama;
 - Priminti pacientams apie tai, kaip svarbu būti įtrauktiems į registrą ilgalaikiam poveikiui stebėti;
 - Tai, kad vartojant ROCTAVIAN daugeliu atvejų reikės kartu vartoti kortikosteroidus kepenų pažeidimui, kurį gali sukelti šis vaistinis preparatas, gydyti. Todėl pacientus reikės tinkamai stebėti ir atidžiai apsvarstyti kitus kartu vartojamus vaistus, kad būtų kuo labiau sumažinta hepatotoksinio poveikio rizika bei ROCTAVIAN terapinio poveikio susilpnėjimo tikimybė.

Informacijos pakete pacientui turi būti:

- Informacijos pacientui lapelis
- Vadovas pacientui
- Paciento kortelė

Vadovas pacientui

- Svarbu visiškai suprasti gydymo ROCTAVIAN naudą bei riziką ir tai, kas yra žinoma ir dar nežinoma apie ilgalaikį poveikį, susijusį su saugumu ir veiksmingumu.
- Todėl prieš priimdamas sprendimą pradėti gydymą gydytojas su pacientu aptars:
 - tai, kad dėl dar neištirtų priežasčių gydymas ROCTAVIAN gali būti naudingas ne visiems pacientams. Ilgalaikė rizika tenka net ir tiems pacientams, kuriems atsakas į gydymą nepasireiškia;
 - tai, kad vartojant ROCTAVIAN daugeliu atvejų reikia kartu vartoti kortikosteroidus kepenų pažeidimui, kurį šis vaistas gali sukelti, gydyti, ir kad gydytojas užtikrins, jog pacientai bus pasiekiami reguliariems kraujo stebėsenos tyrimams atlikti, siekiant patikrinti atsaką į ROCTAVIAN ir įvertinti kepenų sveikatą. Pacientai sveikatos priežiūros specialistą turi informuoti apie šiuo metu vartojamus kortikosteroidus ar kitus

- imunosupresantus. Jei pacientas kortikosteroidų negali vartoti, gydytojas gali rekomenduoti alternatyvius vaistus kepenims gydyti;
- tai, kad ROCTAVIAN sudėtyje yra viruso vektoriaus komponentas ir jis gali būti susijęs su padidėjusia piktybinių navikų rizika;
- išsamią informaciją apie tai, kaip svarbią nustatytą hepatotoksinio poveikio riziką ir svarbią galimą horizontalaus bei gonocitų linijos perdavimo, VIII veiksnio inhibitorių susidarymo, piktybinių navikų, susijusių su vektoriaus genomo integracija, ir tromboembolijos riziką galima atpažinti ir kuo labiau sumažinti reguliariai stebint pagal gydytojų rekomendacijas;
- tai, kad pacientas gaus paciento kortelę, kurią jis gydytojui ar slaugytojui turi parodyti kiekvieną kartą pas gydytoją lankydamasis;
- tai, kaip svarbu būti įtrauktiems į pacientų registrą 15 metų ilgalaikiam poveikiui stebėti.

Paciento kortelė

- Šios kortelės paskirtis – sveikatos priežiūros specialistus informuoti, kad pacientui buvo sušvirkšta ROCTAVIAN nuo hemofilijos A.
- Pacientas paciento kortelę gydytojui ar slaugytojui turi parodyti kiekvieną kartą lankydamasis pas gydytoją.
- Kortelėje turėtų būti nurodytos rizikos, susijusios su hepatotoksiniu poveikiu, horizontalaus bei gonocitų linijos perdavimu, VIII veiksnio inhibitorių susidarymu, piktybinių navikų, susijusių su vektoriaus genomo integracija, ir tromboembolija, konkrečios mažinimo priemonės.
- Kortelėje turi būti pateiktas išpėjimas sveikatos priežiūros specialistams, kad tikėtina, jog pacientas gydomas kortikosteroidais siekiant kuo labiau sumažinti ROCTAVIAN hepatotoksinio poveikio riziką.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Siekdamas išsamiau apibūdinti ilgalaikį ROCTAVIAN veiksmingumą ir saugumą suaugusiesiems, sergantiems sunkia hemofilija A (paveldėtąja VIII veiksnio stoka), kuriems anksčiau nebuvo aptikta VIII veiksnio inhibitorių ir kurie neturi aptinkamų antikūnų prieš AAV5, registruotojas turi atlikti 270-401 tyrimą (tolesnės klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų stebėsenos tyrimą) ir pateikti galutinius rezultatus.	2038 m. liepos 31 d.
Siekdamas išsamiau apibūdinti ilgalaikį ROCTAVIAN veiksmingumą ir saugumą suaugusiesiems, sergantiems sunkia hemofilija A (paveldėtąja VIII veiksnio stoka), kuriems anksčiau nebuvo aptikta VIII veiksnio inhibitorių ir kurie neturi aptinkamų antikūnų prieš AAV5, registruotojas turi atlikti 270-801 tyrimą (retrospektyvųjį kohortinį pacientų, gydytų valoktokogeno roksaparvoveku, tyrimą, pagrįstą registro duomenimis, pagal suderintą protokolą) ir pateikti galutinius rezultatus.	2044 m. birželio 30 d.
Siekdamas išsamiau apibūdinti ilgalaikį veiksmingumą ir gauti daugiau informacijos apie ROCTAVIAN rizikos ir naudos santykį platesnei suaugusiųjų, sergančių sunkia hemofilija A (paveldėtąja VIII veiksnio stoka), populiacijai, registruotojas turi atlikti 270-601 tyrimą ir pateikti galutinius rezultatus.	2042 m. rugsėjo 30 d.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsnio 4 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekdamas patvirtinti ROCTAVIAN ir saugumą suaugusiesiems, sergantiems sunkia hemofilija A (paveldėtąja VIII veiksnio stoka), kuriems anksčiau nebuvo aptikta VIII veiksnio inhibitorių ir kurie neturi aptinkamų antikūnų prieš AAV5, registruotojas turi pateikti galutinius rezultatus, įskaitant 270-301 III fazės vienos grupės tyrimo tolesnės 5 metų trukmės stebėsenos rezultatus.	2025 m. birželio mėn. 30 d.
Siekdamas patvirtinti ROCTAVIAN veiksmingumą ir saugumą bei tinkamą gydymo kortikosteroidais režimą suaugusiesiems, sergantiems sunkia hemofilija A (paveldėtąja VIII veiksnio stoka), ir nustatyti tiriamųjų, kuriems atsakas nepasireiškia arba yra nedidelis, prognozuojamuosius veiksnius, registruotojas turi pateikti 270-303 III fazės vienos grupės tyrimo su pacientais, profilaktiškai gydomais kortikosteroidais, galutinius rezultatus. Taip pat turi būti pateikti tarpiniai 270-203 ir 270-205 atvirųjų tyrimų duomenys.	2027 m. rugsėjo mėn. 30 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektoriaus genomų/ml infuzinis tirpalas
valoktokogeno roksaparvovekas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 16×10^{13} valoktokogeno roksaparvoveko vektoriaus genomų 8 ml tirpale.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: E339, E421, poloksameras 188, natrio chloridas ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą ≤ -60 °C.
Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Laikyti vertikaliaje padėtyje.
Atšildžius negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šiame vaiste yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO). Tvarkyti laikantis vietinių farmacinių atliekų gairių.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1668/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektoriaus genomų/ml infuzinis tirpalas
valoktokogeno roksaparvovekas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

8 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektoriaus genomų/ml infuzinis tirpalas valoktokogeno roksaparvovekas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.
- Gydytojas Jums duos paciento kortelę. Atidžiai ją perskaitykite ir laikykitės joje pateiktų nurodymų.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ROCTAVIAN ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant ROCTAVIAN
3. Kaip ROCTAVIAN bus suleistas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip ROCTAVIAN laikomas
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ROCTAVIAN ir kam jis vartojamas

Kas yra ROCTAVIAN

ROCTAVIAN yra genų terapijos vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos valoktokogeno roksaparvoveko. Genų terapijos vaistas veikia perkeldamas geną į organizmą, kad ištaisytų genetinį trūkumą.

Kam ROCTAVIAN vartojamas

Šis vaistas vartojamas sunkios hemofilijos A gydymui suaugusiesiems, kurie neturi ar anksčiau neturėjo VIII veiksnio inhibitorių ir kurie neturi antikūnų prieš viruso vektorių AAV5.

Hemofilija A yra būklė, kuriai esant žmonės paveldi pakeistos formos geną, reikalingą VIII veiksniumi gaminti. VIII veiksnys yra svarbus baltymas, būtinas kraujui sukrešėti ir bet kokiam kraujavimui sustabdyti. Hemofilija A sergantiems žmonėms nesigamina VIII veiksnys, todėl jie turi polinkį į vidinį ir išorinį kraujavimą.

Kaip ROCTAVIAN veikia

Veiklioji ROCTAVIAN medžiaga pagrįsta virusu, kuris žmonėms nesukelia jokios ligos. Šis virusas buvo modifikuotas, kad negalėtų plisti organizme, bet į kepenų ląsteles galėtų nugabenti veikliąją VIII veiksnio geno kopiją. Dėl to kepenų ląstelės gali gaminti VIII veiksnio baltymą ir padidinti VIII veiksnio kiekį kraujyje. Tai savo ruožtu padeda kraujui normaliai krešėti ir apsaugo nuo kraujavimo arba sumažina kraujavimo epizodų skaičių.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant ROCTAVIAN

ROCTAVIAN Jums nebus skirtas:

- jeigu yra alergija valoktokogeno roksaparvovekui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu sergate aktyvia infekcija arba lėtine (ilgalaike) infekcija, kurios nepavyksta suvaldyti Jūsų vartojamais vaistais, arba jei Jums yra kepenų randėjimas (žymi kepenų fibrozė arba cirozė), nes tai gali paveikti pradinį jūsų organizmo atsaką į ROCTAVIAN;
- jeigu turite antikūnų prieš tokio tipo virusą, koks naudojamas šiam vaisto gaminti. Jūsų gydytojas iš anksto Jus patikrins, kad nustatytų, ar taip yra.

Jeigu atitinkate bet kurią iš pirmiau nurodytų sąlygų arba dėl to nesate tikri, prieš gydymą ROCTAVIAN pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų sveikatos svarba

- Kepenys yra organas, kuris gamina VIII veiksniį po gydymo ROCTAVIAN. Turėtumėte pasirūpinti savo kepenų sveikata, kad jos veiktų kuo optimaliau, o Jūsų organizmas toliau galėtų nuolat gaminti VIII veiksniį.
- Pasitarkite su gydytoju, kaip galėtumėte pagerinti ir palaikyti kepenų sveikatą (taip pat žr. pirmiau pateiktą skyrių **ROCTAVIAN Jums nebus skirtas** bei toliau pateiktus skyrius **Kiti vaistai ir ROCTAVIAN** ir **ROCTAVIAN vartojimas su alkoholiu**).
- Gydytojas gali patarti gydymo ROCTAVIAN netaikyti, jei sergate kepenų liga, dėl kurios ROCTAVIAN gali blogai veikti.

Jums gali tekti vartoti papildomą vaistą

- Po ROCTAVIAN infuzijos Jums prireikti ilgesnį laiką (2 mėnesius ar ilgiau) vartoti kitą vaistą (kortikosteroidus), kad būtų išspręstos kepenų problemos, nustatytos atlikus tyrimus. Kol vartosite kortikosteroidus, jie gali sukelti šalutinį poveikį. Gydytojas Jums gali patarti atsisakyti gydymo ROCTAVIAN arba jį atidėti, jei kortikosteroidų negalite saugiai vartoti, ir taip pat gali patarti, kokių veiksmų reikia imtis, kad būtų saugu vartoti, arba skirti kitą vaistą. Taip pat žr. 3 skyrių.

Šalutinis poveikis ROCTAVIAN infuzijos metu ar netrukus po jos

- Su infuzija susijęs šalutinis poveikis gali pasireikšti ROCTAVIAN infuzijos (lašelinės į veną) metu arba netrukus po jos. Tokio šalutinio poveikio simptomai išvardyti **skyriuje 4. Galimas šalutinis poveikis**. Jeigu infuzijos metu ar netrukus po jos pasireikštų šie ar bet kurie kiti simptomai, apie tai **tuojau pat** pasakykite gydytojui ar slaugytojui. Atsižvelgiant į simptomus, jūsų infuzija gali būti sulėtinta ar laikinai sustabdyta arba Jums gali būti paskirti vaistai jiems gydyti. Gydytojas, prieš Jus išleidamas, pasakys, ką daryti, jei išvykę iš medicinos įstaigos patirsite naują ar pasikartojantį šalutinį poveikį.

Nepageidaujimų kraujo krešulių susidarymo galimybė padidėjus VIII veiksnio kiekiui

- Po gydymo ROCTAVIAN gali padidėti VIII veiksnio baltymo kiekis. Kai kuriems pacientams jis kurį laiką gali viršyti normą.

VIII veiksnys yra baltymas, būtinas stabiliems krešuliams susidaryti kraujyje. Atsižvelgiant į Jūsų individualius rizikos veiksnius, dėl didesnio VIII veiksnio kiekio gali padidėti nepageidaujimų kraujo krešulių (vadinamųjų trombozių venose ar arterijose) tikimybė. Aptarkite su gydytoju nepageidaujimų krešulių (ir širdies ir kraujagyslių ligų) bendruosius rizikos veiksnius ir ko dėl jų reikėtų imtis. Taip pat paklauskite, kaip atpažinti nepageidaujimų krešulių simptomus ir ką daryti, jei manote, kad toks krešulys susidarė.

Venkite kraujo donorystės ir donorystės transplantacijai

- Neduokite kraujo ir nedovanokite organų, audinių arba ląstelių transplantacijai.

Pacientai, kurių imunitetas silpnas arba kurie gydomi imunosupresantais

- Jeigu Jūsų imunitetas silpnas (sumažėjęs Jūsų imuninės sistemos gebėjimas kovoti su infekcijomis) arba esate gydomi imunosupresantais, prieš gydymą ROCTAVIAN kreipkitės į gydytoją. Jei Jūsų imuninė sistema neveikia tinkamai, Jus gali tekti atidžiau stebėti, kad būtų

galima įsitikinti, jog galima skirti šį ir kitus vaistus (pvz., kortikosteroidus), arba nustatyti, ar Jūsų vartojamų vaistų nereikia pakeisti.

Genų terapijos pakartojimas ateityje

- Po gydymo ROCTAVIAN Jūsų imuninė sistema pagamins antikūnus prieš AAV vektoriaus apvalkalą. Kol kas nežinoma, kokiomis sąlygomis ir ar išvis gydymą ROCTAVIAN galima pakartoti. Taip pat dar nežinoma, ar vėliau gali būti taikoma kita genų terapija ir, jei taip, kokiomis sąlygomis.

Kito hemofilijos gydymo vartojimas

- Po gydymo ROCTAVIAN pasitarkite su gydytoju, ar Jums reikia arba kada reikia nutraukti kitą hemofilijos gydymą, ir sudarykite gydymo planą, ką daryti operacijų, traumų, kraujavimo ar bet kokių procedūrų, kurios gali padidinti kraujavimo riziką, atveju. Labai svarbu tęsti Jūsų stebėseną ir lankytis pas gydytoją siekiant nustatyti, ar Jums reikia kito gydymo hemofilijai suvaldyti.

Stebėsenos testai

Prieš gydymą ROCTAVIAN Jūsų gydytojas atliks tyrimus Jūsų kepenų sveikatai įvertinti.

Po gydymo ROCTAVIAN bus atliekami kraujo tyrimai, kuriais bus siekiama patikrinti:

- kada kepenys pradeda gaminti VIII veiksni, kad žinotumėte, kada galite nutraukti įprastą gydymą VIII veiksnio preparatais;
- kiek VIII veiksnio nuolat gamina jūsų kepenys;
- kaip kepenų ląstelės reaguoja į gydymą ROCTAVIAN;
- ar nesusidarė VIII veiksnio inhibitorių (neutralizuojančių antikūnų).

Kraujo tyrimų dažnumas priklausys nuo Jūsų reakcijos į ROCTAVIAN. Per pirmąsias 26 savaites po gydymo kraujo tyrimai paprastai bus atliekami kiekvieną savaitę, o tada, iki pirmųjų metų pabaigos, kas 2–4 savaites. **Po pirmųjų metų kraujo tyrimai bus atliekami rečiau, kaip patars Jūsų gydytojas. Svarbu su gydytoju aptarti šių kraujo tyrimų tvarkaraštį, kad juos būtų galima atlikti, kada reikia.**

Dėl dar neištirtų priežasčių atsakas į ROCTAVIAN pasireiškia ne visiems pacientams, todėl gydytojas negalės numatyti, ar Jums atsakas visiškai pasireišk. Gali būti, kad ROCTAVIAN Jums neduos naudos, tačiau vis tiek susidursite su ilgalaikė rizika.

Jei Jums atsakas į gydymą pasireišk, nežinoma, kaip ilgai gydymo poveikis išliks. Buvo pranešta, kad kai kuriems pacientams teigiamas gydymo poveikis išliko iki penkerių metų.

Pacientams, kuriems atsakas nepasireišk arba išnyks, vaisto skirti antrą kartą neplanuojama.

Gali prireikti ilgalaikių stebėsenos tyrimų, kad būtų galima įsitikinti, jog atsakas į ROCTAVIAN ir toliau yra saugus ir veiksmingas.

Piktybinių navikų rizika, galimai susijusi su ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN gali įsiterpti į kepenų ląstelių DNR ir yra galimybė, kad jis gali įsiterpti ir į kitų organizmo ląstelių DNR. Dėl to ROCTAVIAN gali padidinti vėžio riziką. Nors klinikinių tyrimų metu tokios rizikos įrodymų iki šiol gauta nebuvo, ji vis tiek įmanoma dėl vaisto pobūdžio. Todėl tai turite aptarti su savo gydytoju. Po gydymo ROCTAVIAN Jums bus rekomenduojama užsiregistruoti registre, kad būtų galima iširti 15 metų ilgalaikį gydymo saugumą, tolesnį veiksmingumą ir bet koki šalutinį poveikį, kuris gali būti susijęs su gydymu. Vėžio atveju gydytojas gali paimti mėginį tolesniam tyrimui.

Vaikams ir paaugliams

ROCTAVIAN skirtas tik suaugusiesiems. ROCTAVIAN poveikis vaikams ir paaugliams dar neištirtas.

Kiti vaistai ir ROCTAVIAN

Prieš gydymą ROCTAVIAN ir po jo pasakykite gydytojui, jeigu vartojate, neseniai vartojote ar planuojate vartoti kitų vaistų, įskaitant augalinius preparatus ar maisto papildus, kad, kiek įmanoma, nevartotumėte to, kas galėtų pakenkti kepenims arba paveikti atsaką į kortikosteroidus ar ROCTAVIAN (kaip antai izotretinoino – vaisto, kuris vartojamas spuogams gydyti). Taip pat pasakykite, jei vartojate kai kuriuos vaistus, skirtus ŽIV gydyti (žr. pirmiau pateiktą skyrių „Pacientai, kurių imunitetas silpnas arba kurie gydomi imunosupresantais“). Tai ypač svarbu pirmaisiais metais po gydymo ROCTAVIAN (taip pat žr. **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**).

Kadangi kortikosteroidai gali paveikti organizmo imuninę (gynybos) sistemą, Jūsų gydytojas gali pakoreguoti skiepavimo laiką ir gali Jums rekomenduoti nesiskiepyti tam tikromis vakcinomis, kol gydysitės kortikosteroidais. Jei turite bet kokių klausimų, pasitarkite su gydytoju.

ROCTAVIAN vartojimas su alkoholiu

Alkoholio vartojimas gali paveikti kepenų gebėjimą gaminti VIII veiksnį po gydymo ROCTAVIAN. Alkoholio turėtumėte vengti bent vienus metus po gydymo. Pasitarkite su gydytoju, koks alkoholio kiekis Jums gali būti priimtinas praėjus pirmiesiems metams po gydymo (taip pat žr. **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

ROCTAVIAN nerekomenduojama vartoti moterims, kurios gali pastoti. Kol kas nežinoma, ar ROCTAVIAN galima saugiai skirti tokioms pacientėms, nes jo poveikis nėštumo eigai ir negimusiam kūdikiui nežinomas. Taip pat nežinoma, ar ROCTAVIAN išsiskiria į motinos pieną.

Nėra informacijos apie galimą ROCTAVIAN poveikį vyrų ar moterų vaisingumui.

Kontracepcijos naudojimas, kad partnerė tam tikrą laiką nepastotų

- Jei pacientas vyras buvo gydomas ROCTAVIAN, jis ir jo partnerė turi imtis priemonių, kad partnerė **6 mėnesius** nepastotų. Turite naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę (kaip antai dvigubo barjero kontracepciją, pvz., prezervatyvą ir diafragmą). Šitaip siekiama išvengti teorinės rizikos, kad VIII veiksnio genas, kurį tėvas gavo gydymo ROCTAVIAN metu, bus perduotas vaikui. Tokio perdavimo pasekmės nežinomos. Dėl tos pačios priežasties pacientai vyrai 6 mėnesius negali būti spermų donorais. Aptarkite su gydytoju, kurie kontracepcijos metodai yra tinkami.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Po ROCTAVIAN infuzijos buvo pastebėtas laikinas galvos sukimasis (beveik alpimas), svaigulys, nuovargis ir galvos skausmas. Jei atsirado šie simptomai, turėtumėte elgtis atsargiai, kol įsitikinsite, kad ROCTAVIAN nepadarė neigiamos įtakos jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Pasitarkite apie tai su gydytoju.

ROCTAVIAN sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 29 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems. Jums suleistas natrio kiekis priklausys nuo to, kiek ROCTAVIAN flakonų bus naudojama infuzijai.

3. Kaip ROCTAVIAN bus suleistas

ROCTAVIAN suleis gydytojas, kurio specialybė yra Jūsų ligos gydymas.

Gydytojas pagal Jūsų svorį parinks Jums tinkamą dozę.

Gydant ROCTAVIAN **atliekama viena vienkartinė infuzija (lašelinė) į veną**. Infuzija gali trukti kelias valandas.

Infuzija Jums bus atlikta medicinos įstaigoje. Infuzijos metu ir po jos būsite stebimi, ar nepasireiškė galimas šalutinis poveikis.

Kai bus nuspręsta, kad tolesnė stebėseną nėra būtina (paprastai vėliau tą pačią dieną), Jums bus leista vykti namo.

Papildomi vaistai, kurių Jums gali prireikti

Kurį laiką po gydymo ROCTAVIAN Jums gali tekti ilgesnį laiką (pavyzdžiui, 2 mėnesius ar ilgiau) vartoti kitą vaistą (kortikosteroidus), kad būtų pagerintas organizmo atsakas į gydymą. Svarbu, kad šį papildomą vaistą vartotumėte taip, kaip buvo nurodyta. Turėtumėte perskaityti jums paskirto papildomo vaisto pakuotės lapelį ir su gydytoju aptarti galimą šalutinį poveikį bei stebėseną, kurios gali prireikti.

Ką daryti, jei gavote per didelę ROCTAVIAN dozę?

Kadangi šis vaistas bus suleistas lignoninėje, o dozę apskaičiuos ir patikrins Jūsų sveikatos priežiūros specialistų komanda, mažai tikėtina, kad gausite per didelę dozę. Jei gavote per didelę ROCTAVIAN dozę, VIII veiksnio kiekis Jūsų organizme gali būti didesnis nei reikia, todėl teoriškai gali padidėti nepageidaujamų kraujo krešulių susidarymo tikimybė. Tokiu atveju gydytojas prireikus Jus gydys.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Su infuzija susijęs šalutinis poveikis gali pasireikšti infuzijos metu arba netrukus po jos (dažnas; gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių). **Tuoju pat** pasakykite gydytojui ar slaugytojui, jeigu infuzijos metu ar netrukus po jos pasireikštų toliau nurodyti ar bet kurie kiti simptomai.

- Dilgėlinė ar kitoks bėrimas, niežėjimas
- Kvėpavimo pasunkėjimas, čiaudulys, kosulys, varvanti nosis, ašarojimas, dilgčiojimas gerklėje
- Pykinimas (blogumo pojūtis), viduriavimas
- Padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis, greitas širdies plakimas, galvos sukimasis (beveik alpimas)
- Raumenų skausmas, nugaros skausmas
- Karščiavimas, šaltkrėtis, drebulys

Šie simptomai gali pasireikšti atskirai arba kartu. Atsižvelgiant į simptomus, Jūsų infuzija gali būti sulėtinta ar laikinai sustabdyta arba Jums gali būti paskirti vaistai jiems gydyti. Gydytojas, prieš Jus išleisdamas, pasakys, ką daryti, jei išvykę iš medicinos įstaigos patirsite naują ar pasikartojantį šalutinį poveikį.

Po ROCTAVIAN infuzijos pasireiškė padidėjęs kepenų baltymų kiekis. Kai kuriais atvejais šis padidėjimas pasireiškė kartu su VIII veiksnio kiekio sumažėjimu. Dėl padidėjusio kepenų baltymų kiekio, nustatyto atlikus kraujo tyrimus, gali tekti pradėti gydyti kortikosteroidu.

Gydant ROCTAVIAN gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis. Kai kuris šalutinis poveikis gali pasireikšti infuzijos metu arba netrukus po jos.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- Padidėjęs kepenų baltymų kiekis, nustatytas kraujo tyrimais
- Pykinimas (blogumo pojūtis)
- Galvos skausmas
- Didesnis už normalų VIII veiksnio kiekis
- Nuovargis
- Viduriavimas
- Pilvo skausmas

- Vėmimas
- Padidėjęs kreatininfosfokinazės (KFK) baltymo (fermento, kuris išsiskiria į kraują esant raumenų pažeidimui) aktyvumas, nustatytas kraujo tyrimais

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Bėrimas (įskaitant dilgėlinę ir kitokį bėrimą)
- Rėmuo (dispepsija)
- Raumenų skausmas
- Simptomai, panašūs į gripo
- Svaigulys
- Niežėjimas
- Padidėjęs kraujospūdis
- Alerginė reakcija

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Galvos sukimasis (beveik apalpinimas)
- Kvėpavimo pasunkėjimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. kreipkitės į gydytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip ROCTAVIAN laikomas

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

ROCTAVIAN sveikatos priežiūros specialistai laikys sveikatos priežiūros įstaigoje. Jį reikia laikyti vertikaliaje padėtyje, gamintojo dėžutėje (kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos).

Ji reikia laikyti ir gabenti užšaldytą, –60 °C arba žemesnėje temperatūroje. Atšildytą vaistą reikia suvartoti per 10 valandų 25 °C temperatūroje (įskaitant laikymo flakone ir švirkšte laiką bei infuzijos laiką) arba išmesti. Jei reikia, flakoną, kuris buvo atšildytas, bet dar yra nepažeistas (su dar nepradurtu kamščiu) galima iki 3 dienų laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C), vertikaliaje padėtyje, apsaugotą nuo šviesos (pvz., gamintojo dėžutėje).

Atšildyto ROCTAVIAN negalima vartoti, jei tirpalas nėra skaidrus ir nėra bespalvis ar blyškiai geltonos spalvos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ROCTAVIAN sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra valoktokogeno roksaparvovekas.
- Pagalbinės medžiagos yra dinatrio fosfato dodekahidratas (E339), manitolis (E421), poloksameris 188, natrio chloridas, natrio dihidrofosfato dihidratas (E339) ir injekcinis vanduo. Informacijos apie bendrą natrio kiekį rasite **2 skyriaus „ROCTAVIAN sudėtyje yra natrio“** pabaigoje.

Šiame vaiste yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO).

ROCTAVIAN išvaizda ir kiekis pakuotėje

Atšildytas ROCTAVIAN yra skaidrus bespalvis ar blyškiai geltonos spalvos infuzinis tirpalas. Jis tiekiamas flakone.

Pakuotės dydis: vienas 8 ml flakonas

Registruotojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Svarbu: prieš naudodami ROCTAVIAN peržiūrėkite vaistinio preparato charakteristikų santrauką.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Kiekvienas flakonas skirtas naudoti tik vieną kartą.

Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO).

Ruošiant bei leidžiant vaistinį preparatą ir tvarkant atliekas, kai dirbama su valoktokogeno roksaparvoveko tirpalu ir medžiagomis, kurios su tirpalu turėjo sąlytį (kietomis ir skystomis atliekomis), reikia dėvėti asmenines apsaugos priemones (įskaitant chalata, apsauginius akinius, kaukes ir pirštines).

ROCTAVIAN reikia saugoti nuo ultravioletinių spindulių dezinfekavimo lempos šviesos.

ROCTAVIAN reikia paruošti taikant aseptinį metodą.

Surenkant infuzijos sistemą būtina įsitikinti, kad su ROCTAVIAN tirpalu besiliečiančių komponentų paviršius yra iš vaistinio preparato charakteristikų santraukoje išvardytų suderinamų medžiagų.

Suderinamos infuzijos sistemos komponentų medžiagos

Komponentas	Suderinamos medžiagos
Švirkštai infuzijos pompai	Polipropileno cilindras su sintetinio kaučiuko stūmoklio antgaliu
Švirkšto dangtelis	Polipropilenas
Infuzijos vamzdelis ^a	Polietilenas
Įtaisytasis filtras	Polivinilidenfluorido filtras su polivinilchlorido korpusu
Infuzijos kateteris	Poliuretano pagrindu pagamintas polimeras
Čiaupai	Polikarbonatas
Adatos tirpalui iš flakonų išsiurbti	Nerūdijantis plienas

^a Ilginamieji vamzdeliai neturi būti ilgesni kaip 100 cm.

ROCTAVIAN infuziją reikia atlikti kontroliuojamo srauto greičio švirkšto pompa.

Reikia paruošti tokius švirkštus:

- švirkštus, pripildytus ROCTAVIAN (švirkštų skaičius priklausys nuo paciento dozės tūrio);
- vieną švirkštą, pripildytą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, skirto infuzijos linijai praplauti užbaigus ROCTAVIAN infuziją.

Infuzijai reikia įtaisytųjų didelio tūrio infuzijos filtrų, prie kurių prisijungia mažai baltymų, kurių porų dydis – 0,22 mikrono, o didžiausias darbinis slėgis yra pakankamas švirkšto pompos ar pompos nustatymams. Atsižvelgiant į filtro didžiausią filtruojamo skysčio tūrį, turi būti užtikrintas pakankamas atsarginių filtrų skaičius.

Atšildymas ir patikra

- ROCTAVIAN turi būti atšildytas kambario temperatūroje. Negalima naudoti jokių kitų būdų flakonams atšildyti. Apytikslis atšildymo laikas yra 2 valandos.
- Kiekvieną flakoną laikyti jo dėžutėje, kol bus pasiruošta jį atšildyti. ROCTAVIAN jautrus šviesai.
- Iš dėžučių išimti reikiamą skaičių flakonų.
- Patikrinti, ar flakonai arba dangteliai nepažeisti. Jei pažeisti, nenaudoti.
- Flakonus pastatyti vertikaliaje padėtyje. Flakonus tolygiai paskirstyti arba padėti ant stelažų, kurie buvo laikomi kambario temperatūroje.
- Vizualiai patvirtinti, kad visi flakonai atšildyti. Neturi būti matomo ledo. Kiekvieną flakoną labai atsargiai 5 kartus apversti, kad susimaišytų. Svarbu, kad susidarytų kuo mažiau putų. Prieš tęsiant, leisti nusistovėti apytiksliai 5 minutes.
- Tada visiškai atšildytus flakonus apžiūrėti. Flakono nenaudoti, jei tirpalas nėra skaidrus, nėra bespalvis ar blyškiai geltonos spalvos arba jei jame yra matomų dalelių.

Kad būtų užtikrintas mikrobiologinis saugumas, atšildytą tirpalą reikia laikyti flakonuose tol, kol jis bus įtrauktas į švirkštus infuzijai.

Laikas, per kurį reikia užbaigti tolesnį paruošimą ir sunaudoti

Atšildyto tirpalo infuziją reikia atlikti per 10 valandų – tiek 25 °C temperatūroje laikomas tirpalas išlieka patvarus. Infuzijos trukmė priklauso nuo infuzijos tūrio, greičio ir paciento reakcijos, taigi pacientui, sveriančiam 100 kg, ji gali trukti 2–5 valandas ar ilgiau.

Įtraukimas į švirkštus

18–21 dydžio aštriomis adatomis visą apskaičiuotą ROCTAVIAN dozės tūrį lėtai įtraukti iš flakonų į švirkštus.

Įtaisytojo filtro įdėjimas ir infuzijos sistemos pripildymas

- Įtaisytajį filtrą įstatyti netoli infuzijos vietos.
- Vamzdelius ir filtrą pripildyti ROCTAVIAN.
- Kai filtrai keičiami infuzijos metu, pripildymui ir praplovimui reikia naudoti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą.

Suleidimas

- Prieš šį vaistinį preparatą leisdami palaukite, kol tirpalas atšils iki kambario temperatūros.
- Tirpalą infuziją atlikite į tinkamą periferinę veną, naudodami infuzijos kateterį ir programuojamą švirkšto pompą.
- Infuziją pradėkite 1 ml/min. greičiu. Jei pacientas ją gerai toleruoja, greitį galima kas 30 minučių didinti po 1 ml/min. iki didžiausio 4 ml/min. greičio. Jei dėl su infuzija susijusios reakcijos yra klinikinių indikacijų, sumažinkite infuzijos greitį arba ją sustabdykite ir, jei reikia, infuzijos sukeltai reakcijai suvaldyti arba prieš infuziją vėl pradėdami suleiskite papildomų vaistinių preparatų (pavyzdžiui, sisteminių antihistamininių vaistinių preparatų, kortikosteroidų, intraveninių skysčių ar kt.). Infuziją vėl pradėkite 1 ml/min. greičiu ir apsvastykite galimybę per visą likusį infuzijos laiką palaikyti anksčiau toleruotą lygį.
- Kad pacientas gautų visą dozę, suleidę paskutinio švirkšto su ROCTAVIAN tūrį per tą patį vamzdelį ir filtrą tokiu pačiu infuzijos greičiu suleiskite pakankamą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tūrį.
- Venos priegos įtaisą palikite per tolesnį stebėjimo laikotarpį.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio poveikio atveju

Išsiliejusį valoktokogeno roksaparvoveką būtina nušluostyti absorbuojančios marlės tamponu ir išsiliejimo vietą būtina pirmiausia dezinfekuoti baliklio tirpalu, o po to alkoholyje suvilgytomis servetėlėmis.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis šalinant vaistinį preparatą

Nepanaudotą vaistinį preparatą ir atliekas, kurios lietési su ROCTAVIAN (kietas ir skystas atliekas), būtina šalinti laikantis vietos farmacinių atliekų tvarkymo gairių.