

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenomer/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Valoktogenroksparovvec er et genterapilegemiddel som uttrykker B-domeneslettet SQ-form av human koagulasjonsfaktor VIII (hFVIII SQ). Det er en ikke-replikerende rekombinant adenoassosiert virus serotype AAV5-basert vektor som inneholder cDNA fra B-domeneslettet SQ-form av human koagulasjonsfaktor VIII-gen under kontroll av en leverspesifikk promotor.

Valoktogenroksparovvec produseres i et bakulovirusuttrykkssystem som er avledet fra celler av *Spodoptera frugiperda* (Sf9-cellelinje) med rekombinant DNA-teknikk.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver ml valoktogenroksparovvec infusjonsvæske, oppløsning inneholder 2×10^{13} vektorgenomer.

Hvert hetteglass inneholder 16×10^{13} vektorgenomer av valoktogenroksparovvec i 8 ml oppløsning.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 29 mg natrium per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

En klar, fargeløs til svakt gul oppløsning med en pH på 6,9–7,8 og en osmolaritet på 364–445 mOsm/l.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ROCTAVIAN er indisert for behandling av alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) hos voksne pasienter uten tidligere faktor VIII-hemmere og uten påviselige antistoffer til adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal iverksettes under oppsyn av en lege med erfaring fra behandling av hemofili og/eller blødersykdommer. Dette legemidlet skal administreres i et miljø der personell og utstyr er umiddelbart tilgjengelig for å behandle infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8).

ROCTAVIAN skal kun administreres til pasienter som har vist fravær av antistoffer til AAV5 ved en validert analyse.

Dosering

Den anbefalte dosen av ROCTAVIAN er 6×10^{13} vektorgenomer per kilogram (vg/kg) kroppsvekt, administrert som en enkelt intravenøs infusjon.

Beregning av pasientens dose i milliliter (ml) og antall hetteglass som kreves

- Beregning av pasientens dosevolum i ml:

Kroppsvekt i kg ganget med 3 = dose i ml

Multiplikasjonsfaktoren 3 representerer dosen per kilogram (6×10^{13} vg/kg) delt på mengden vektorgenomer per ml av ROCTAVIAN-oppløsningen (2×10^{13} vg/ml).

- Beregning av antall hetteglass som skal tines:

Pasientens dosevolum (ml) delt på 8 = antall hetteglass som skal tines (rund av oppover til neste hele antall hetteglass).

Divisjonsfaktoren 8 representerer minstevolumet av ROCTAVIAN som kan trekkes opp fra et hetteglass (8 ml).

Tabell 1: Eksempel på dosevolum og antall hetteglass som skal tines

Pasientens vekt	Pasientens dosevolum (ml) (kroppsvekt ganget med 3)	Antall hetteglass som skal tines (dosevolum delt på 8, deretter rundet av oppover)
70 kg	210 ml	27 hetteglass (rundet av oppover fra 26,25)

Seponering av faktor VIII-konsentrater / hemostatika

Ved seponering av faktor VIII-konsentrater / hemostatika skal legen ta følgende i betraktning:

- Pasientens faktor VIII-aktivitetsnivå er tilstrekkelig til å hindre episoder med spontan blødning.
- Virkningsvarigheten av faktor VIII-konsentrater / hemostatika.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av valoktogenroksparovec hos pasienter med leversykdommer har ikke blitt fastslått. Valoktogenroksparovec er kontraindisert hos pasienter med akutte eller ukontrollerte kroniske leverinfeksjoner, og hos pasienter med kjent signifikant leverfibrose, eller cirrhose (se pkt. 4.3). Dette legemidlet er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med andre leversykdommer (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Ingen dosejustering er anbefalt hos eldre pasienter. Det er begrenset mengde tilgjengelige data for pasienter over 65 år.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av ROCTAVIAN hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

ROCTAVIAN må administreres via intravenøs infusjon. Det skal ikke infunderes som en intravenøs push eller bolus.

Dette legemidlet skal administreres i et miljø der personell og utstyr er umiddelbart tilgjengelig for å behandle infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8).

Administrering av ROCTAVIAN kan begynne med en infusjonshastighet på 1 ml/min, som kan økes hvert 30. minutt med 1 ml/min til en maksimal hastighet på 4 ml/min. Infusjonshastigheten kan reduseres eller avbrytes hvis pasienten utvikler en infusjonsrelatert reaksjon (se pkt. 4.4).

For detaljerte instruksjoner om klargjøring, administrasjon og destruksjon av legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive infeksjoner, enten akutte eller ukontrollerte kroniske, eller pasienter med kjent signifikant leverfibrose, eller cirrhose (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Pasienter med eksisterende antistoffer til AAV5-vektorkapsid

Det er begrenset erfaring hos pasienter med eksisterende antistoffer til AAV5-vektorkapsid. Studiene 270-201 og 270-301 utelukket pasienter med påviselige anti-AAV5-antistoffer ved screening (se pkt. 5.1).

Dannelse av anti-AAV5-antistoffer kan finne sted etter naturlig eksponering. Da det foreløpig ikke er kjent om eller under hvilke forhold valoktogenroksparovec sikkert og effektivt kan administreres ved tilstedeværelse av anti-AAV5-antistoffer, er dette legemidlet ikke indisert for bruk hos pasienter med påviselige anti-AAV5-antistoffer. Før administrasjon av valoktogenroksparovec må fravær av antistoffer til AAV5 ha vært påvist med en egnet validert analyse (se pkt. 4.1 og 4.2).

Hepatiske reaksjoner og potensiell virkning av leversykdommer eller hepatotoksiske stoffer

Leversykdommer og hepatotoksiske stoffer

Det er begrenset erfaring med bruk av dette legemidlet hos pasienter med leversykdommer eller som får potensielt hepatotoksiske legemidler (se pkt. 5.1). Sikkerhet og effekt av ROCTAVIAN under disse omstendighetene har ikke blitt fastslått. Effektiviteten til valoktogenroksparovec avhenger av hepatocellulært uttrykk av hFVIII-SQ. Det er ikke kjent i hvilken grad et redusert antall transduserbare leverceller (f.eks. på grunn av cirrhose) eller tap av transduserbare leverceller over tid (f.eks. på grunn av aktiv hepatitt eller eksponering for hepatotoksiske stoffer) kan påvirke den terapeutiske virkningen av valoktogenroksparovec.

Valoktogenroksparovvec er kontraindisert hos pasienter med akutte eller ukontrollerte kroniske leverinfeksjoner, og hos pasienter med kjent signifikant leverfibrose, eller cirrhose (se pkt. 4.3). Dette legemidlet er ikke anbefalt hos pasienter med andre leversykdommer, hepatiske laboratorieanomaliteter (ALAT, ASAT, GGT eller totalt bilirubin over 1,25 ganger ULN basert på minst to målinger, eller INR på 1,4 eller mer), eller hos pasienter med tidligere hepatisk malignitet (se Leverfunksjon og faktor VIII-overvåking). Pasientene skal screenes for hepatisk malignitet før foreskriving av valoktogenroksparovvec.

Før dette legemidlet brukes hos pasienter som har leversykdom eller får potensielt hepatotoksisk medisiner, må potensialet for redusert terapeutisk effekt og mer alvorlige hepatiske reaksjoner og mulig behov for endring av samtidige legemidler vurderes av legen, og tid settes av til en utfasingsperiode etter behov (se pkt. 4.5 og 4.8).

Virkingen av alkoholforbruk på størrelsen og varigheten av den terapeutiske effekten er ikke kjent. I kliniske studier er noen ALAT-forhøyninger tilskrevet alkoholforbruk. Det anbefales at pasientene avstår fra alkoholforbruk i minst ett år etter administrasjon av dette legemidlet, og deretter begrenser alkoholbruken.

Hepatiske reaksjoner

Etter administrasjon av valoktogenroksparovvec fikk flertallet av pasientene (80 %) hepatiske reaksjoner indikert av en økning i ALAT (se pkt. 4.8). Noen av disse reaksjonene opptrådte samtidig med redusert uttrykk av faktor VIII-transgenproteinet. Mekanismen til disse reaksjonene er ennå ikke fastslått.

ALAT og faktor VIII-aktivitetsnivået skal overvåkes etter administrasjon av valoktogenroksparovvec (se Leverfunksjon og faktor VIII-overvåking), og behandling med kortikosteroider skal igangsettes etter behov som svar på ALAT-forhøyninger for å kontrollere den hepatiske reaksjonen og hindre eller mildne en potensiell reduksjon av transgenuttrykk.

Når indikasjon og tidspunkt for administrasjon av valoktogenroksparovvec skal fastlegges for en individuell pasient, skal legen sikre at pasienten er tilgjengelig for tett overvåking av hepatiske laboratorieparametere og faktor VIII-aktivitet etter administrasjon, og kontrollere at risikoene forbundet med kortikosteroidbehandlingen er akseptable for den individuelle pasienten. Det er begrenset erfaring med regimer med bruk av andre immunosuppresiva (se pkt. 4.8).

Faktor VIII-analyser

Faktor VIII-aktivitet produsert av ROCTAVIAN i humant plasma er høyere hvis den måles med ettrinns koagulasjonsanalyse (OSA) sammenlignet med kromogensubstratanalyse (CSA). I kliniske studier var det en høy korrelasjon mellom faktor VIII-aktivitetsnivået ved OSA og CSA i hele resultatområdet for hver analyse. For rutinemessig klinisk overvåking av faktor VIII-aktivitetsnivå kan begge analysene brukes. Konverteringsfaktoren mellom analysene kan anslås ut fra resultater i kliniske studier til: $OSA = 1,5 \times CSA$. For eksempel beregnes et aktivitetsnivå for faktor VIII på 50 IE/dl ved bruk av CSA til et nivå på 75 IE/dl ved bruk av OSA. De følgende sentrale laborietestene ble brukt i kliniske studier: ellaginsyre for OSA (lignende resultater ble oppnådd for silika og kaolin) og bovin faktor IX for CSA (lignende resultater ble oppnådd for human faktor IX).

Ved overgang fra hemostatika (f.eks. emicizumab) før behandling med valoktogenroksparovvec skal legen se den relevante produktinformasjonen for å unngå risikoen for interferens av analysen av faktor VIII-aktivitet i overgangsperioden.

Leverfunksjon og faktor VIII-overvåking

I det første året etter administrasjon av ROCTAVIAN er formålet med hepatisk overvåking og faktor VIII-overvåking å detektere ALAT-forhøyning, som kan ledsages av nedsatt faktor VIII-aktivitet og kan gjøre det nødvendig å igangsette behandling med kortikosteroider (se pkt. 4.2 og 4.8). Etter det første året med administrasjon er det meningen at hepatisk overvåking og faktor VIII-overvåking skal være en rutinemessig vurdering av henholdsvis leverstatus og blødningsrisiko.

Det skal innhentes en vurdering av leverstatus ved baseline (inkludert leverfunksjonstester innen 3 måneder og nylig fibrosevurdering ved bruk av enten bildemodaliteter, slik som ultralydelastografi, eller laboratorie vurderinger, innen 6 måneder) før administrasjon av ROCTAVIAN. Det bør overveies å foreta minst to ALAT-målinger før administrasjon, eller det skal brukes et gjennomsnitt av tidligere ALAT-målinger (for eksempel innen 4 måneder) til å fastlegge pasientens ALAT ved baseline. Det anbefales at leverfunksjonen evalueres gjennom en tverrfaglig tilnærming med en hepatolog for best mulig å tilpasse overvåkingen til pasientens individuelle tilstand.

Det anbefales (hvis mulig) å benytte samme laboratorium til levertest ved baseline som til overvåking over tid, særlig i perioden da beslutningen om kortikosteroidbehandling skal treffes, slik at virkningen av variasjon mellom laboratorier blir så liten som mulig.

Etter administrasjon skal pasientens ALAT og faktor VIII-aktivitetsnivå overvåkes i henhold til tabell 2. Som hjelp til tolkning av ALAT-resultater skal overvåking av ALAT følges av overvåking av aspartataminotransferase (ASAT) og kreatinfosfokinase (CPK) for å utelukke alternative årsaker til ALAT-forhøyning (inkludert potensielt hepatotoksiske legemidler eller stoffer, alkoholforbruk eller anstrengende trening). Basert på pasientens ALAT-forhøyning kan kortikosteroidbehandling være indisert (se Kortikosteroidbehandling). Ukentlig overvåking anbefales, og hvis klinisk indisert, under nedtrapping av kortikosteroider.

Sikre pasientens tilgjengelighet for hyppig overvåking av hepatiske laboratorieparametere og faktor VIII-aktivitet etter administrasjon.

Tabell 2: Leverfunksjon og overvåking av faktor VIII-aktivitet

	Målinger	Tidsramme	Overvåkingsfrekvens^a
Før administrasjon	Leverfunksjonstester	Innen 3 måneder før infusjon	Baseline-måling
	Nylig fibrosevurdering	Innen 6 måneder før infusjon	
Etter administrasjon	ALAT og faktor VIII-aktivitet ^b	Første 26 uker	Ukentlig
		Uke 26 til 52 (år 1)	Hver 2. til 4. uke
		År 1 til slutten av år 2	<ul style="list-style-type: none">Hver 3. måned for pasienter med faktor VIII-aktivitetsnivå > 5 IE/dlVurder hyppigere overvåking hos pasienter med faktor VIII-aktivitetsnivå ≤ 5 IE/dl, og vurder stabiliteten av faktor VIII-nivå og evidens på blødning.

	Målinger	Tidsramme	Overvåkingsfrekvens ^a
		Etter år 2	<ul style="list-style-type: none"> Hver 6. måned for pasienter med faktor VIII-aktivitet > 5 IE/dl Vurder hyppigere overvåking hos pasienter med faktor VIII-aktivitetsnivå ≤ 5 IE/dl, og vurder stabiliteten av faktor VIII-nivå og evidens på blødning.

^a Ukentlig overvåking anbefales, eller hvis klinisk indisert, under nedtrapping av kortikosteroider. Justering av overvåkingsfrekvensen kan også være indisert, avhengig av den individuelle situasjonen.

^b Overvåking av ASAT skal følges av overvåking av ASAT og CPK for å utelukke alternative årsaker til ALAT-forhøyning (inkludert potensielt hepatotoksiske legemidler eller stoffer, alkoholforbruk eller anstrengende trening).

Hvis en pasient vender tilbake til profylaktisk bruk av faktor VIII-konsentrater / hemostatika for hemostatisk kontroll, bør det vurderes å gjennomføre overvåking og håndtering i samsvar med instruksjonene for de aktuelle midlene. En årlig helsesjekk skal omfatte leverfunksjonstester.

Variasjon i faktor VIII-aktivitet

Variasjon i faktor VIII-aktivitetsnivå mellom pasienter ble observert etter administrering uten identifiserte potensielle variasjonsfaktorer. I studie 270-301 kunne variasjon mellom pasienter ikke forklares av baseline-karakteristika, demografi eller andre prediktive faktorer. Noen pasienter kunne ha lavt faktor VIII-aktivitetsnivå etter ROCTAVIAN-behandling, men kunne fortsatt oppnå klinisk nytte i form av en reduksjon av eksogen faktor VIII-behov og av årlige blødningsrater. En tendens til lavere faktor VIII-aktivitetsnivå ble observert hos pasienter med mørk hudfarge i studiepopulasjonen. På grunn av det lille utvalget, det begrensede antallet sentre som innmeldte pasienter med mørk hudfarge i forhold til den totale populasjonen, eksistensen av potensielt forstyrrende faktorer og flere post hoc-analyser var denne tendensen ikke tilstrekkelig til å trekke meningsfulle konklusjoner om forskjellene i responsrate basert på etnisk opphav eller andre faktorer som påvirker faktor VIII-uttrykk etter infusjon med valoktogenroksparvovec. Til tross for forskjeller i faktor VIII-aktivitetsnivå var ABR og årlig faktor VIII-bruk lignende mellom pasienter med forskjellig etnisk opphav.

Kortikosteroidbehandling

I studie 270-301 ble kortikosteroider igangsatt ved observert ALAT-forhøyning for å dempe mulige inflammatoriske reaksjoner og assosierte mulige reduksjoner av faktor VIII-uttrykk. Det anbefalte kortikosteroidregimet basert på gjeldende klinisk erfaring er gitt. Det anbefales å se preparatomtalen for kortikosteroidet for informasjon om risikoer og nødvendige forholdsregler.

Hvis en pasients ALAT stiger over $1,5 \times$ baseline (se definisjonen av baseline ovenfor i Leverfunksjon og faktor VIII-overvåking) eller over ULN, anbefales det å vurdere alternative årsaker til ALAT-forhøyningen (inkludert potensielt hepatotoksiske legemidler eller stoffer, alkoholforbruk eller anstrengende trening). Det bør vurderes å gjenta laboratorietest av ALAT innen 24 til 48 timer og, hvis det er klinisk indisert, å utføre ytterligere testing for å utelukke alternative etiologier (se pkt. 4.5). Hvis det ikke er en alternativ årsak til ALAT-forhøyningen, skal regimet med kortikosteroid straks startes med en daglig dose på 60 mg prednison (eller tilsvarende dose av annet glukokortikoid) i 2 uker. Den daglige kortikosteroiddosen kan gradvis nedtrappes trinnvis i henhold til tabell 3. Pasienter med baseline ALAT-nivå mellom $> ULN$ til $1,25 \times ULN$ skal starte regimet med kortikosteroid beskrevet i tabell 3 hvis ALAT øker over $1,5 \times$ baseline.

Hos pasienter som ikke har nådd et nivå for faktor VIII-aktivitet på minst 5 IE/dl innen 5 måneder, forbedret ikke administrering av kortikosteroider faktor VIII-uttrykket. Det har begrenset nytte å starte eller forlenge en kortikosteroidbehandling utover 5 måneder i denne populasjonen, med mindre det er for å håndtere betydelige ALAT-forhøyninger eller bekymring for leverstatus.

Der er begrenset informasjon om nytten ved å starte en ny kortikosteroidbehandling etter det første året med administrasjon av ROCTAVIAN.

Tabell 3: Anbefalt kortikosteroidbehandling som svar på ALAT-forhøyninger

	Regime (prednison eller tilsvarende dose av annet kortikosteroid)
Startdose^a	60 mg daglig i 2 uker
Nedtrapping^b	40 mg daglig i 3 uker 30 mg daglig i 1 uke 20 mg daglig i 1 uke 10 mg daglig i 1 uke

^a Hvis ALAT fortsetter å stige eller ikke har blitt bedre etter 2 uker, økes kortikosteroiddosen opp til maksimalt 1,2 mg/kg, etter utelukkelse av alternative årsaker til ALAT-forhøyning.

^b Nedtrapping av kortikosteroider kan starte etter 2 uker hvis ALAT-nivået holder seg stabilt og/eller tidligere når ALAT-nivået begynner å falle. Nedtrappingen kan tilpasses på grunnlag av leverfunksjonens utvikling, i det det tas hensyn til pasientens medisinske tilstand, kortikosteroidtoleranse og muligheten for seponeringssymptomer.

Hvis kortikosteroider er kontraindisert, kan annen immunsuppressiv behandling vurderes. Det anbefales å avtale en tverrfaglig konsultasjon med en hepatolog, for best mulig å tilpasse alternativet til kortikosteroider og overvåkingen til pasientens individuelle tilstand. Legen bør også vurdere å seponere kortikosteroider i tilfeller der kortikosteroider er ineffektive eller ikke tolereres. Det er begrenset erfaring med bruk av alternative immunosuppressiva (se pkt. 4.8). Hvis ALAT ikke er forbedret på tross av 4 ukers maksimal kortikosteroiddose og ligger over $3 \times \text{ULN}$, kan andre immunosuppressiva vurderes, i tillegg til ytterligere utredning med tanke på alternative årsaker til ALAT-forhøyning.

Undersøkelser pågår for å bestemme det optimale kortikosteroidregimet.

Pasientens mulighet til å få kortikosteroider som kan være påkrevd i lengre tid, skal evalueres. Det skal sikres at risikoene forbundet med det beskrevne regimet med sannsynlighet er akseptable for den individuelle pasienten.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner på valoktogenroksparovovec kan ha flere manifestasjoner (som hud-, mukosale, respiratoriske, gastrointestinale og kardiovaskulære manifestasjoner og pyreksi) og kan kreve redusert infusjonshastighet, avbrudd av infusjon, farmakologisk intervensjon og forlenget observasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Under og etter infusjon skal pasienten overvåkes for mulige akutte infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.8). Ved utskrivning skal pasienten få instruksjoner om å søke legehjelp ved en ny eller tilbakevendende reaksjon.

Risiko for trombotiske hendelser

En økning i faktor VIII-aktivitet kan bidra til pasientens individuelle multifaktorielle risiko for venøse og arterielle trombotiske hendelser. Det er ingen erfaring hos pasienter med relevante tidligere venøse eller arterielle trombotiske/tromboemboliske hendelser eller kjent tidligere trombofili.

Enkelte pasienter har fått forhøyning av faktor VIII-aktiviteten til høyere nivå enn ULN (se pkt. 4.8).

Før og etter administrasjon av valoktogenroksparvovec skal pasientene evalueres for risikofaktorer for trombose og generelle kardiovaskulære risikofaktorer. Gi pasientene råd etter deres individuelle tilstand, basert på oppnådd faktor VIII-aktivitetsnivå. Pasientene skal søke legehjelp umiddelbart hvis de observerer tegn eller symptomer som kan tyde på en trombotisk hendelse.

Prevensjonstiltak i forhold til transgen DNA-utskillelse i sæd

Mannlige pasienter bør informeres om behovet for prevensjonstiltak for dem og deres kvinnelige partnere i fertil alder (se pkt. 4.6).

Donasjon av blod, organer, vev og celler

Det er ikke tilstrekkelig erfaring med donasjon av blod eller organer, vev og celler for transplantasjon etter AAV-vektorbasert genterapi. Derfor må pasienter som behandles med dette legemidlet, ikke donere blod eller organer, vev eller celler for transplantasjon. Denne informasjonen er gitt i pasientkortet, som skal gis til pasienten etter behandling.

Immunkompromitterte pasienter

Ingen immunkompromitterte pasienter, inkludert pasienter som fikk immunsuppressiv behandling innen 30 dager før infusjon av valoktogenroksparvovec, var innmeldt i de kliniske studiene før registrering. Sikkerhet og effekt av dette legemidlet hos disse pasientene har ikke blitt fastslått. Bruk hos immunkompromitterte pasienter er basert på foreskriverens dømmekraft, i det det tas hensyn til pasientens generelle helse og potensial for kortikosteroidbruk etter behandling med valoktogenroksparvovec.

Hiv-positive pasienter

Bare noen få pasienter med hiv-infeksjon har blitt behandlet med valoktogenroksparvovec som del av de kliniske studiene. Én av disse fikk forhøyning i leverenzymene som tydet på interaksjon med efavirenz i pasientens hiv-behandlingsregime. På grunn av risikoen for hepatotoksisitet og/eller virkningen på faktor VIII-uttrykk skal hiv-pasientens eksisterende antiretrovirale behandlingsregime vurderes nøye før igangsetting av behandling og etter behandling med valoktogenroksparvovec. Legen som behandler hiv-infeksjonen, skal konsulteres for å vurdere om et mindre hepatotoksisk antiretroviralt behandlingsregime kan være tilgjengelig og egnet for pasienten. Hvis det er indisert, skal pasienten settes på det nye antiretrovirale behandlingsregimet så sant det er mulig (se pkt. 4.5).

Pasienter med aktive infeksjoner

Det er ingen erfaring med administrasjon av ROCTAVIAN hos pasienter med akutte infeksjoner (som akutte luftveisinfeksjoner eller akutt hepatitt) eller ukontrollerte kroniske infeksjoner (som kronisk aktiv hepatitt B). Det er mulig at slike infeksjoner påvirker responsen på valoktogenroksparvovec og reduserer effekten av det og/eller forårsaker bivirkninger. Dette legemidlet er derfor kontraindisert hos pasienter med slike infeksjoner (se pkt. 4.3). Hvis det er tegn eller symptomer på akutte eller ukontrollerte kroniske aktive infeksjoner, må behandlingen utsettes til infeksjonen er gått over eller blitt kontrollert.

Pasienter med faktor VIII-hemmere, overvåking for hemmere

Pasienter som har eller har hatt hemmere (nøytraliserende antistoffer) til faktor VIII ble utelukket fra deltakelse i de kliniske studiene. Det er ikke kjent om eller i hvilken grad slike hemmere påvirker sikkerheten eller effekten til valoktogenroksparvovec.

Alle pasienter forble negative for faktor VIII-hemmere på alle tidspunkter som ble evaluert etter infusjon.

ROCTAVIAN er ikke indisert for bruk hos pasienter som har hatt faktor VIII-hemmere.

Etter administrasjon av valoktogenroksparovvec skal pasienter overvåkes for utvikling av faktor VIII-hemmere ved egnede kliniske observasjoner og laboratorietester.

Bruk av faktor VIII-konsentrater eller hemostatika etter behandling med valoktogenroksparovvec

Etter administrasjon av valoktogenroksparovvec:

- Faktor VIII-konsentrater / hemostatika skal brukes ved invasive prosedyrer, kirurgi, traume eller blødninger i samsvar med gjeldende retningslinjer for håndtering av hemofili, og basert på pasientens gjeldende faktor VIII-aktivitetsnivå.
- Hvis pasientens faktor VIII-aktivitetsnivå er konsekvent under 5 IE/dl og pasienten har hatt gjentatte episoder med spontan blødning, skal legen vurdere bruk av faktor VIII-konsentrater / hemostatika for å minimere slike episoder i samsvar med gjeldende retningslinjer for håndtering av hemofili. Målledd skal behandles i samsvar med relevante retningslinjer for behandling.

Gjentatt behandling og virkning på andre AAV-medierte terapier

Det er foreløpig ikke kjent om eller under hvilke forhold behandling med valoktogenroksparovvec kan gjentas, og i hvilken grad kryssreagerende antistoffer kan interagere med kapsidene til AAV-vektorer som brukes av andre genterapier, og eventuelt påvirke effekten av dem.

Risiko for malignitet som følge av vektorintegrasjon

Analyser av integreringssted ble utført på leverprøver fra 5 pasienter behandlet med ROCTAVIAN i kliniske studier. Prøver ble samlet ca. 0,5–4,1 år etter dose. Vektorintegrasjon i humant genomisk DNA ble observert i alle prøver.

ROCTAVIAN kan også settes inn i DNA fra andre menneskekroppsceller (som observert i parotis kjertel-DNA-prøver fra en pasient behandlet med ROCTAVIAN i en klinisk studie). Den kliniske relevansen av individuelle integrasjonshendelser er ikke kjent til dags dato, men det erkjennes at individuelle integrasjonshendelser kan bidra til en risiko for malignitet (se pkt. 5.3).

Det er hittil ikke rapportert tilfeller av malignitet forbundet med ROCTAVIAN-behandling. I tilfelle det oppstår en malignitet, bør man kontakte innehaveren av markedsføringstillatelsen for å få instruksjoner om innsamling av pasientprøver for integrasjonsstedanalyse.

Langsiktig oppfølging

Pasientene forventes å bli innmeldt i et register for oppfølging av hemofilipasienter i 15 år for å dokumentere langsiktig effekt og sikkerhet av denne genterapien.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 29 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Før administrasjon av valoktogenroksparovvec skal pasientens eksisterende legemidler gjennomgås for å avgjøre om den skal endres for å hindre forventede interaksjoner som er beskrevet i dette avsnittet.

Pasientenes samtidige legemidler skal overvåkes etter at de har fått valoktogenroksparovec, særlig det første året, og behovet for å endre samtidig medisinerings basert på pasientens leverstatus og -risiko skal evalueres. Når en ny medisinerings startes, anbefales tett overvåking av både ALAT- og faktor VIII-aktivitetsnivå (f.eks. ukentlig til annenhver uke den første måneden) for å vurdere potensielle effekter på begge nivåer.

Ingen *in vivo*-interaksjonsstudier har blitt utført.

Isotretinoin

Hos én pasient ble nedsatt faktor VIII-aktivitet uten ALAT-forhøyning oppdaget etter start av behandling med systemisk isotretinoin (etter infusjon av valoktogenroksparovec); faktor VIII-aktiviteten var 75 IE/dl ved uke 60 og gikk forbigående ned til < 3 IE/dl ved uke 64, etter igangsetting av isotretinoin. Etter seponering av isotretinoin (ved uke 72) gikk faktor VIII-aktiviteten opp igjen til 46 IE/dl ved uke 122. Isotretinoin kan modulere uttrykket av enkelte gener. Isotretinoin er ikke anbefalt hos pasienter som har nytte av ROCTAVIAN, da det kan påvirke faktor VIII-uttrykket. Bruk av behandlinger uten isotretinoin bør vurderes.

Hepatotoksiske legemidler eller hepatotoksiske stoffer

Det er begrenset erfaring med bruk av dette legemidlet hos pasienter som får hepatotoksisk medisinerings eller bruker hepatotoksiske stoffer. Sikkerhet og effekt av valoktogenroksparovec under disse omstendighetene har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4).

Én hiv-positiv pasient som ble behandlet med et antiretroviralt behandlingsregime bestående av efavirenz, lamivudin og tenofovir, fikk asymptomatiske CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) grad 3-forhøyninger av ALAT, ASAT og GGT ($> 5,0 \times \text{ULN}$) og en grad 1-forhøyning av serumbilirubin ($> \text{ULN}$ og opptil $1,5 \times \text{ULN}$) ved uke 4, noe som tyder på en interaksjon med efavirenz (se pkt. 4.4). Reaksjonen responderte ikke på kortikosteroidbehandling, men responderte på seponering av efavirenz og gikk over etter at det anti-retrovirale behandlingsregimet ble endret til et regime uten efavirenz. Pasienten gikk senere tilbake til profylaktisk bruk av faktor VIII-konsentrater / hemostatika.

Før valoktogenroksparovec brukes hos pasienter som får potensielt hepatotoksiske legemidler eller som bruker andre hepatotoksiske stoffer (inkludert alkohol, potensielt hepatotoksiske urteprodukter og kosttilskudd) og når det skal avgjøres om slike stoffer er akseptable etter behandling med valoktogenroksparovec, skal legen ta hensyn til at de kan redusere effekten av behandlingen og øke risikoen for mer alvorlige leverreaksjoner, særlig det første året etter administrasjon av valoktogenroksparovec (se pkt. 4.4).

Interaksjoner med stoffer som kan redusere eller øke plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider

Stoffer som kan redusere eller øke plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider (f.eks. stoffer som induserer eller hemmer cytokrom P450 3A4), kan redusere effekten av kortikosteroidregimet eller øke bivirkningene av dem (se pkt. 4.4).

Vaksinasjoner

Før infusjon av valoktogenroksparovec skal det sikres at pasientens vaksinasjoner er oppdatert. Pasientens vaksinasjonsplan må kanskje justeres slik at det blir mulig å få samtidig immunmodulerende behandling (se pkt. 4.4). Levende vaksiner må ikke administreres til pasienter mens de er under immunmodulerende behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Det har ikke blitt gjennomført egne fertilitets-/embryoføtale studier på dyr for å avgjøre om bruk hos fertile kvinner og under graviditet kan være skadelig for det nyfødte barnet (teoretisk risiko for viral vektorintegrasjon i føtale celler gjennom vertikal overføring). Dessuten er det ingen tilgjengelige data som kan anbefale en spesifikk varighet av prevensjonstiltak hos fertile kvinner. Derfor er ROCTAVIAN ikke anbefalt til fertile kvinner.

Prevensjon etter administrasjon til menn

I kliniske studier var transgen-DNA midlertidig påviselig i sæd etter administrasjon av ROCTAVIAN (se pkt. 4.4 og 5.2).

I 6 måneder etter administrasjon av ROCTAVIAN

- må behandlede fertile pasienter og deres fertile kvinnelige partnere forhindre eller utsette graviditet ved å bruke dobbel barriereprevensjon, og
- menn må ikke donere sæd.

Graviditet

Erfaring med bruk av dette legemidlet under graviditet er ikke tilgjengelig. Reproduksjonsstudier på dyr har ikke blitt utført med ROCTAVIAN. Det er ikke kjent om dette legemidlet kan forårsake fosterskader ved administrasjon til en gravid kvinne, eller om det kan skade forplantningsevnen. ROCTAVIAN skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om valoktogenroksparovec blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. ROCTAVIAN skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Ingen prekliniske eller kliniske studier er utført for å evaluere effekten av valoktogenroksparovec på fertilitet (se Prevensjon etter administrasjon til menn).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Infusjon av valoktogenroksparovec kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av potensielle bivirkninger som midlertidig presynkope, svimmelhet, fatigue og hodepine som har oppstått kort tid etter administrasjon av valoktogenroksparovec, skal pasientene rådes til å utvise forsiktighet ved kjøring og bruk av maskiner til de er sikre på at dette legemidlet ikke påvirker dem negativt (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene av ROCTAVIAN var økning i ALAT (80 %), ASAT (67 %), LDH (54 %), kvalme (37 %) og hodepine (35 %) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Følgende beskrevne bivirkninger er basert på totalt 141 pasienter fra studie 270-201 og 270-301, alle dosert ved 6×10^{13} vg/kg (se pkt. 5.1).

Bivirkninger er oppført nedenfor etter MedDRA-organklasser og etter frekvens. Frekvensene er kategorisert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 4: Liste over bivirkninger av valoktogenroksparovoc i tabellform

MedDRA-organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influensalignende symptomer	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII-aktivitetsnivåer over ULN ^a	Svært vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjon ^b	Vanlige
Neurologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Svimmelhet ^b	Vanlige
	Presynkope ^b	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Økt blodtrykk ^b	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné ^b	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, magesmerter, diaré	Svært vanlige
	Dyspepsi	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier ^c	Forhøyet ALAT, forhøyet ASAT, forhøyet GGT, forhøyet bilirubin og forhøyet LDH	Svært vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ^d , pruritus ^b	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Økt CPK	Svært vanlige
	Myalgi	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue ^e	Svært vanlige
	Infusjonsrelaterte reaksjoner ^f	Vanlige

^a En eller flere forekomster av faktor VIII-aktivitetsnivåer > 170 IE/dl (ULN for brukt CSA) eller > 150 IE/dl (ULN for brukt OSA). Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

^b Anses som en bivirkning bare i de første 48 timene etter infusjon.

^c Gjenspeiler laboratorieanomaliteter over ULN.

^d Utslett inkluderer makulopapulært utslett og urtikaria.

^e Fatigue inkluderer letargi og ubehag.

^f Infusjonsrelaterte reaksjoner inkluderer manifestasjoner som for eksempel hud-, mukosale og luftveismanifestasjoner (inkludert urtikaria, pruritus, makulopapulært utslett, nysing, hosting, dyspné, rhinoré, rennende øyne og kriblende hals), gastrointestinale manifestasjoner (inkludert kvalme og diaré), kardiovaskulære manifestasjoner (inkludert økt blodtrykk, hypotensjon, takykardi og presynkope) og muskuloskeletale manifestasjoner (inkludert myalgi og smerte i korsryggen), samt pyreksi, stivhet og frysninger.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Elleve pasienter (8 %, 11/141) fikk infusjonsrelaterte reaksjoner med symptomer under eller innen 6 timer etter at infusjonen var avsluttet, inkludert ett eller flere av følgende: hud-, mukosale og luftveismanifestasjoner (inkludert urtikaria, pruritus, makulopapulært utslett, nysing, hosting, dyspné, rhinoré, rennende øyne og kriblende hals), gastrointestinale manifestasjoner (inkludert kvalme og diaré), kardiovaskulære manifestasjoner (inkludert økt blodtrykk, hypotensjon, takykardi og presynkope) og muskuloskeletale manifestasjoner (inkludert myalgi og smerte i korsryggen), samt pyreksi, stivhet og frysninger. Mediantid til debut var 1 time (område: 0,25; 5,87) fra starten av infusjonen, og medianvarigheten var 1 time. Fire pasienter hadde reaksjoner under infusjonen. Tre av disse pasientene fikk CTCAE grad 3 overfølsomhetsreaksjon, og infusjonen måtte midlertidig avbrytes og igangsettes på nytt med lavere hastighet. Alle pasientene som fikk infusjonsrelaterte infusjoner, fullførte infusjonen. Sju av de 11 pasientene fikk én eller flere av følgende legemidler: systemiske antihistaminer, kortikosteroider og/eller antiemetika. I tillegg fikk 1 pasient intravenøs væske og epinefrin. Alle hendelsene med infusjonsrelaterte reaksjoner ble løst uten sekveler.

Hepatiske laboratorieanomaliteter

Tabell 5 beskriver hepatiske laboratorieanomaliteter etter administrasjon av ROCTAVIAN. ALAT-forhøyninger er ytterligere karakterisert, da de kan ledsages av nedsatt faktor VIII-aktivitet og kan gjøre det nødvendig å igangsette behandling med kortikosteroider (se pkt. 4.4).

Tabell 5: Hepatiske laboratorieabnormaliteter hos pasienter som fikk administrert 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN i studie 270-201 og 270-301

	Antall pasienter (%) N = 141
ALAT-økninger > ULN	113 (80 %)
CTCAE grad 2 ^a	28 (20 %)
CTCAE grad 3 ^b	12 (9 %)
ASAT-økninger > ULN^c	95 (67 %)
CTCAE grad 2 ^a	15 (11 %)
CTCAE grad 3 ^b	9 (6 %)
GGT-økninger > ULN^c	19 (13 %)
CTCAE grad 2 ^a	1 (1 %)
CTCAE grad 3 ^b	1 (1 %)
Bilirubin-økninger > ULN^{c,d}	17 (12 %)
CTCAE grad 2 ^e	5 (4 %)
LDH-økninger > ULN	76 (54 %)

^a CTCAE grad 2: > 3,0 og opptil $5,0 \times$ ULN

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

^c Verdier etter baseline er basert på høyeste CTCAE-grad

^d Ingen pasienter hadde CTCAE grad 3-forhøyninger

^e CTCAE grad 2: > 1,5 og opptil $3,0 \times$ ULN

ALAT-økninger

De fleste ALAT-økningene over ULN (50 %) forekom i løpet av de første 26 ukene; 34 % av ALAT-økningene forekom innen uke 27 til 52, og 16 % av ALAT-økningene forekom mer enn 52 uker etter administrasjon. Medianvarighet av ALAT-økninger over ULN var 2 uker. Nittién av de 141 pasientene (65 %) hadde to eller flere episoder med ALAT-økninger over ULN.

Tolv (9 %) pasienter fikk grad 3 ALAT-forhøyninger (15 episoder totalt). Området for grad 3 ALAT-forhøyninger var 216 IE/dl til 623 IE/dl. Flertallet av grad 3 ALAT-forhøyninger (73 %) forekom i løpet av de første 26 ukene; 3 (20 %) forekom innen uke 27 til 52, og 1 (7 %) forekom mer enn 52 uker etter administrasjon. Alle grad 3 ALAT-forhøyninger ble løst med kortikosteroider, inkludert 2 pasienter som fikk intravenøs metylprednisolon.

Hos pasientene som hadde ALAT-økninger over ULN, var median (område) tid til initial reduksjon i ALAT (definert som første fall på minst 10 E/l eller $ALAT \leq ULN$) etter en ny kortikosteroidbehandling eller økning i kortikosteroiddosen 8 (2, 71) dager.

Bruk av immunosuppresiva for å hindre eller mildne ALAT-forhøyninger

I studie 270-301 fikk 106 av de 134 pasientene (79 %) kortikosteroidbehandling (prednison eller prednisolon) som svar på ALAT-forhøyninger fra en median på 8 uker etter administrasjon av ROCTAVIAN. Flertallet av disse pasientene (93 %; 99 av 106) begynte kortikosteroidbehandling i løpet av de første 26 ukene, 6 pasienter (4 %) begynte kortikosteroidbehandling mellom uke 26 og 52, og 1 pasient begynte kortikosteroidbehandling etter 52 uker. Intervallet i tidspunktene for igangsetting av kortikosteroider skyldes variasjonen i tidspunkt for første ALAT-forhøyning hos pasientene og forskjellige definerte ALAT-terskelkriterier for igangsetting av kortikosteroider, som ble endret i løpet av studien. Samlet medianvarighet (område) av kortikosteroidbruk (inkludert gjentatt behandling) var 33 (3, 86) uker. Et forlenget kortikosteroidregime ble også observert hos pasienter som ikke oppnådde faktor VIII-aktivitetsnivå > 5 IE/dL (pasienter med lav respons). Forlengelse av varigheten av kortikosteroidbehandling ga ingen signifikant fordel for faktor VIII-nivåer (se pkt. 4.4).

I studie 270-301 fikk pasientene andre immunosuppresiva (AIS) enn prednison eller prednisolon på grunn av manglende evne til å tolerere kortikosteroider eller manglende virkning av kortikosteroider. 17 pasienter (13 %) hadde et ALAT-nivå over ULN før de fikk AIS. Disse legemidlene omfattet et eller flere av følgende: takrolimus, mykofenolat og budesonid. To pasienter fikk intravenøs metylprednisolon for grad 3 ALAT-forhøyninger.

Faktor VIII-aktivitetsnivåer over ULN

Én eller flere forekomster av faktor VIII-aktivitetsnivåer over ULN ble observert i studie 270-301 og 270-201 (se tabell 6 og pkt. 4.4). To pasienter hadde forbigående faktor VIII-aktivitetsnivåer over analysegrensen for kvantifisering (> 463 IE/dl for CSA og > 500 IE/dl for OSA). Én pasient fikk enoksaparin for profylakse av venetrombose basert på pasientens individuelle risikofaktorer. Fire av 38 (11 %) pasienter i studie 270-301 og ingen av pasientene i studie 270-201 hadde faktor VIII-aktivitetsnivåer over ULN på tidspunktet for datakutt.

Tabell 6: Faktor VIII-aktivitetsnivåer over ULN^a

	Studie 270-301 ITT-populasjon (N = 134)		Studie 270-201 6 × 10 ¹³ vg/kg-kohort (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Andel av pasienter n (%)	38 (28 %)	16 (12 %)	4 (57 %)	2 (29 %)
Tid til første faktor VIII-måling > ULN (uker) Gjennomsnitt (SD) Median (område)	15,2 (7,8) 13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (6,0) 18,1 (8,3; 29,1)	22,4 (8,5) 20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (4,9) 24,7 (21,3; 28,1)
Varighet av faktor VIII-målinger > ULN (uker) Gjennomsnitt (SD) Median (område)	27,4 (29,6) 11,8 (0,7; 97,7)	20,2 (20,6) 13,5 (0,7; 62,9)	34,8 (33,0) 31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (0,5) 2,4 (2,0; 2,7)

^a ULN på > 150 IE/dl for OSA og ULN på > 170 IE/dl for CSA.

Immunogenisitet

I studie 270-201 og 270-301 måtte alle pasienter som fikk behandling, screene negativt for anti-AAV5-antistoffer og negativt (< 0,6 BU) for faktor VIII-hemmere i en Nijmegen-modifisert Bethesda-analyse etter et livstidsminimum på 150 eksponeringsdager for faktor VIII-erstatningsbehandling (se pkt. 4.1 og 4.4).

Etter infusjon av ROCTAVIAN forble alle pasienter negative for faktor VIII-hemmere på alle tidspunkter som ble evaluert etter infusjon, på tidspunktet for datakutt.

Alle pasienter serokonverterte til anti-AAV5-antistoffpositiv innen 8 uker etter administrasjon. Gjennomsnittlig anti-AAV5-totalantistoff-titer nådde toppen 36 uker etter administrasjon og holdt seg stabilt til det siste testede tidspunktet.

ROCTAVIAN-behandlede pasienter ble testet for celleimmunrespons på AAV5-kapsidet og faktor VIII-transgenproduktet ved hjelp av en IFN- γ ELISpot-analyse. AAV5-kapsidsesifikk celleimmunrespons ble påvist fra uke 2 etter doseadministrasjon, ofte med nedgang eller tilbakegang til negativt i løpet av de første 52 ukene hos flertallet av pasientene med tilgjengelige data. AAV5-kapsidsesifikk celleimmunrespons var forbundet med høyere gjennomsnittlige ALAT-verdier på samsvarende tidspunkter.

Faktor VIII-spesifikk respons ble påvist hos færre pasienter, ofte sporadisk på et enkelt tidspunkt og med tilbakegang til negativt hos flertallet av pasientene. Ingen sammenheng mellom faktor VIII-celleimmunrespons og ALAT- eller faktor VIII-aktivitetsmål kunne påvises.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med utilsiktet infusjon av et for høyt dosevolum. Hvis det anses nødvendig, skal behandling av en overdosering være symptomatisk og støttende. Å få høyere dose enn anbefalt kan føre til høyere faktor VIII-aktivitetsnivå og være teoretisk forbundet med økt risiko for trombotiske hendelser.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: <ennå ikke tildelt>, ATC-kode: <ennå ikke tildelt>

Virkningsmekanisme

Valoktogenroksparovvec er en adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5)-basert genterapivektor som fører til uttrykk av den B-domeneslettede SQ-formen av en rekombinant human faktor VIII (hFVIII-SQ) under kontroll av en leverspesifikk promotor. Det uttrykte hFVIII-SQ erstatter den manglende koagulasjonsfaktor VIII som trengs for effektiv hemostase.

Etter infusjon med valoktogenroksparovvec behandles vektor-DNA *in vivo* for å danne episomale transgener i full lengde som vedvarer som de stabile DNA-formene som støtter langsiktig produksjon av hFVIII SQ.

Farmakodynamiske effekter

Den farmakodynamiske effekten av valoktogenroksparovvec ble vurdert ved sirkulerende faktor VIII-aktivitetsnivå (se underpunktet ”Klinisk effekt og sikkerhet” nedenfor).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av en enkelt intravenøs infusjon av 6×10^{13} vg/kg valoktogenroksparovvec ble evaluert i en fase 3 åpen enarmet studie (studie 270-301) hos voksne menn (18 år og eldre) med alvorlig hemofili A (gjenværende faktor VIII-aktivitet ≤ 1 IE/dl). Pasientene hadde blitt behandlet med profylaktisk faktor VIII-erstatningsbehandling i minst 12 måneder før studiestart og eksponert for faktor VIII-konsentrater.

Studien utelukket pasienter med aktiv hepatitt B- eller C-infeksjon, tidligere leverbiopsi som viste signifikant fibrose (trinn 3 eller 4 på Batts-Ludwig-skalaen eller tilsvarende), kjent hepatisk cirrhose eller tidligere hepatisk malignitet. Med unntak av forhøyet totalt bilirubin hos 2 pasienter med Gilberts syndrom, var ALAT, ASAT, GGT, bilirubin og alkalisk fosfatase normal eller under $1,25 \times$ ULN i studie 270-301. Påviselige antistoffer til AAV5 ved screening, aktive infeksjoner og/eller tidligere venøse eller arterielle trombotiske/tromboemboliske hendelser (bortsett fra kateterassosiert trombose) eller kjent trombofili var eksklusjonskriterier i studie 270-301. Pasienter med en immunkompromittert tilstand (inkludert pasienter på immunosuppressive legemidler) ble utelukket. Se pkt. 4.4.

I studie 270-301 fikk 134 pasienter (intent-to-treat-populasjon; ITT) i alderen 18 til 70 år (median: 30 år; 1 pasient (0,7 %) var ≥ 65 år) 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN med oppfølging som varierte fra 66 til 197 uker (gjennomsnitt: 122 uker). Populasjonen var 72 % hvite (96 pasienter), 14 % asiater (19 pasienter), 11 % mørkhudede (15 pasienter) og 3 % andre eller ikke angitt. 132 pasienter var hiv-negative (modifisert intent-to-treat-populasjon; mITT). 112 pasienter deltok tidligere i en ikke-intervensjonell studie (NIS) med minst 6 måneders prospektivt innsamlede baselinedata før start i studie 270-301. Etthundreogseks av de 134 pasientene igangsatte kortikosteroidbehandling bare som svar på ALAT-forhøyning (generelt med start på 60 mg/dag og gradvis nedtrapping deretter); se pkt. 4.8.

Det primære effektendepunktet var endringen i faktor VIII-aktivitet ved uke 104 etter infusjon med ROCTAVIAN fra baseline (tilskrevet som 1 IE/dl), som målt med CSA. De sekundære effektendepunktene ble endret fra baseline i ABR som krevde eksogen faktor VIII og årlig bruk av eksogen faktor VIII i perioden etter profylakse med faktor VIII.

Faktor VIII-aktivitet

Nivået av faktor VIII-aktivitet (IE/dl) over tid etter infusjon av ROCTAVIAN er rapportert i tabell 7 ved både CSA og OSA. De følgende sentrale laboratorietestene ble brukt i kliniske studier: ellaginsyre for OSA (lignende resultater ble oppnådd for silika og kaolin) og bovin faktor IX for CSA (lignende resultater ble oppnådd for human faktor IX). Tidsprofilen for faktor VIII-aktivitet er generelt kjennetegnet ved en trifasisk respons med rask stigning i løpet av omtrent de første 6 månedene, fulgt av en innledende nedgang og deretter en mer gradvis nedgang.

Tabell 7: Faktor VIII-aktivitetsnivåer (IE/dl) over tid hos pasienter med alvorlig hemofili A^a (ITT-populasjon; N = 134)

Tidspunkt	Pasienter (n)	Faktor VIII-aktivitetsnivå (IE/dl) ^b	
		CSA	OSA
Måned 6 Gjennomsnitt (SD) Median (område)	134	52,6 (54,8) 38,1 (0; 367,3)	80,8 (79,5) 60,5 (1,8; 483,9)
Måned 12 Gjennomsnitt (SD) Median (område)	134	42,4 (45,3) 23,9 (0; 231,2)	63,4 (64,5) 40,2 (0; 311,1)
Måned 18 Gjennomsnitt (SD) Median (område)	134	26,1 (30,8) 13,2 (0; 167,9)	38,6 (44,1) 21,4 (0; 232,2)
Måned 24 Gjennomsnitt (SD) Median (område)	134	22,7 (32,8) 11,7 (0; 187,1)	35,6 (47,0) 21,4 (0; 271,3)
Måned 36 Gjennomsnitt (SD) Median (område)	19	15,2 (20,4) 8,4 (0; 62,2)	24,6 (29,6) 15,0 (0; 93,4)

^a Pasienter med gjenværende faktor VIII ≤ 1 IE/dl ifølge sykehistorie.

^b Basert på mediannivå av faktor VIII-aktivitet målt i uke 23 til 26 for måned 6, i uke 49 til 52 for måned 12, et 4-ukers vindu rundt uke 76 for måned 18, et 4-ukers vindu rundt uke 104 for måned 24 og i uke 156 for måned 36.

Andelen av pasienter som oppnår terskler for faktor VIII-aktivitetsnivå etter år, er rapportert i tabell 8 ved både CSA og OSA. Flertallet (95 %) av pasienter som når faktor VIII-aktivitetsnivå på ≥ 5 IE/dl, gjør dette innen 5 måneder etter infusjon.

Tabell 8: Pasienter som når terskler for faktor VIII-aktivitet i studie 270-301, etter år (ITT-populasjon; N = 134)

Faktor VIII-aktivitetsterskel nådd ved analyse^a	År 1 N = 134 n (%)	År 2 N = 134 n (%)	År 3 N = 19 n (%)
CSA			
> 150 IE/dl	7 (5 %)	2 (1 %)	0 (0 %)
40 – ≤ 150 IE/dl	42 (31 %)	18 (13 %)	3 (16 %)
15 – < 40 IE/dl	46 (34 %)	35 (26 %)	1 (5 %)
5 – < 15 IE/dl	23 (17 %)	46 (34 %)	8 (42 %)
3 – < 5 IE/dl	3 (2 %)	13 (10 %)	2 (11 %)
< 3 IE/dl ^b	13 (10 %)	20 (15 %)	5 (26 %)
OSA			
> 150 IE/dl	13 (10 %)	5 (4 %)	0 (0 %)
40 – ≤ 150 IE/dl	55 (41 %)	30 (22 %)	4 (21 %)
15 – < 40 IE/dl	43 (32 %)	47 (35 %)	6 (32 %)
5 – < 15 IE/dl	13 (10 %)	32 (24 %)	4 (21 %)
1 – < 5 IE/dl	8 (6 %)	12 (9 %)	2 (11 %)
< 1 IE/dl ^b	2 (1 %)	8 (6 %)	3 (16 %)

^a Basert på mediannivå av faktor VIII-aktivitet målt i uke 49 til 52 for år 1, et 4-ukers vindu rundt uke 104 for år 2 og et 6-ukers vindu rundt uke 156 for år 3.

^b 3 IE/dl er den nedre grensen for kvantifisering for brukt CSA, og 1 IE/dl er den nedre grensen for kvantifisering for brukt OSA.

Årlig blødningsfrekvens (ABR) og årlig bruk av eksogen faktor VIII

Tabell 9 beskriver ABR og resultater av eksogen faktor VIII-bruk etter ROCTAVIAN-behandling i studie 270-301 for pasientene som tidligere var innmeldt i ikke-intervensjonsstudien.

Tabell 9: ABR og årlig faktor VIII-bruk ved baseline og post-faktor VIII-profylakse

		Studie 270-301	
		Pasienter fra ikke-intervensjonsstudie (NIS) N = 112	
		Baseline	Post-faktor VIII-profylakseperiode
Varighet av datainnsamling (uke)	Gjennomsnitt (SD)	36,5 (9,4)	108,8 (10,4)
	Median (område)	32,9 (26; 68)	105,6 (91; 143)
ABR (blødninger/år) for blødninger behandlet med eksogen faktor VIII-erstatning			
Totalt^a	Gjennomsnitt (SD)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Median (område)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 17,3)
	Endring fra baseline		
	Gjennomsnitt (SD)	-4,1 (6,6)	
	95 % KI	-5,3; -2,9	
	Pasienter med 0 blødninger	32 %	74 %
Leddblødninger	Gjennomsnitt (SD)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Median (område)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 12,3)
	Pasienter med 0 blødninger	44 %	83 %
Målledd-blødninger^b	Gjennomsnitt (SD)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)
	Median (område)	0 (0; 9,2)	0 (0; 3,2)
	Pasienter med 0 blødninger	88 %	96 %
Spontane blødninger	Gjennomsnitt (SD)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Median (område)	0 (0; 21,3)	0 (0; 12,8)
	Pasienter med 0 blødninger	55 %	83 %
Årlig faktor VIII-bruk			
Infusjonsfrekvens (infusjoner/år)	Gjennomsnitt (SD)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Median (område)	128,6 (39,5; 363,8)	0 (0; 59,8)
	Endring fra baseline		
	Gjennomsnitt (SD)	-133,3 (52,0)	
	95 % KI	-143,0; -123,5	
Bruksfrekvens (IE/kg/år)	Gjennomsnitt (SD)	3 961 (1 751)	70 (209)
	Median (område)	3 754 (1 296; 11 251)	0 (0; 1 480)
	Endring fra baseline		
	Gjennomsnitt (SD)	-3 891 (1 761)	
	95 % KI	-4 221; -3 562	
Pasienter med null faktor VIII-infusjoner		0 %	61 %

^a Blødninger på grunn av kirurgi/prosedyrer ikke inkludert.

^b Baseline målledd, som vurdert av utprøver, ble identifisert ved screeningsbesøket.

Hos pasientene (ITT-populasjonen) i studie 270-301 var ABR for blødninger behandlet med eksogen faktor VIII-erstatning [median (område) 0 (0; 27,3) blødninger per år] og årlig faktor VIII-bruk [median (område) 0 (0; 50,7) infusjoner per år] lik pasienter som tidligere ble innmeldt i NIS beskrevet i tabell 9 for tiden etter profylakse med faktor VIII etter ROCTAVIAN-behandling. Median (område) tid til seponering av profylaktisk bruk av faktor VIII-konsentrater var 4 (0,1; 16,7) uker, og 131 av 134 pasienter seponerte innen 8 uker.

Etthundreogtjueåtte av de 134 pasientene (96 %) forble av profylakse etter ROCTAVIAN; seks pasienter returnerte til kontinuerlig profylaktisk bruk av faktor VIII / andre hemostatika (område; 58, 165 uker).

Langtidseffekt

Data om behandlingens langtidseffekt er fortsatt begrenset på dette stadiet. Minst 2 års data på langtidseffekt er tilgjengelige i studie 270-301. I tillegg er 5 års oppfølgingsdata tilgjengelige fra 7 pasienter som fikk anbefalt dose på 6×10^{13} vg/kg i studie 270-201, og pasientene fortsatte å vise en klinisk meningsfull respons på behandling.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ROCTAVIAN i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av hemofili A (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Valoktogenroksparovect-transgen-DNA-nivåer (total mengde vektor-DNA) i ulike vev (evaluert i ikke-kliniske studier), blod og matriksene for forsinket utskilling ble fastslått ved hjelp av en kvantitativ polymerasekjedereaksjonsanalyse (qPCR). Denne analysen er følsom for transgen-DNA, inkludert fragmenter av nedbrutt DNA. Den angir ikke om DNA er til stede i vektorkapsidet, i cellene eller i væskefasen av matriksen (f.eks. blodplasma, sædvæske) eller om intakt vektor er til stede. Plasma- og sædmatiser ble ytterligere evaluert ved måling av innkapslet (potensielt infeksjøst) vektor-DNA ved bruk av en kvantitativ PCR-analyse basert på immunpresipitasjon i studie 270-201 og 270-301.

Klinisk farmakokinetikk og forsinket utskilling

Administrasjon av ROCTAVIAN førte til påviselig vektor-DNA i blod og alle evaluerte matrikser for forsinket utskillelse, med de høyeste konsentrasjonene observert mellom 1 og 9 dager etter administrasjon. De høyeste vektor-DNA-konsentrasjonene ble observert i blod, fulgt av spytt, sæd, avføring og urin. Den høyeste konsentrasjonen som er observert til dags dato i blod i studie 270-201 og 270-301, var 2×10^{11} vg/ml. Maksimumskonsentrasjonen i noen matriks for forsinket utskillelse var 1×10^{10} vg/ml. Etter å ha nådd maksimum i en matriks, synker transgen-DNA-konsentrasjonen jevnt.

Hos de 141 evaluerbare pasientene fra studie 270-201 og 270-301 var innkapslet (potensielt infeksjøst) vektor-DNA påviselig i plasma opptil 10 uker etter administrasjon av ROCTAVIAN.

Hos de 140 evaluerbare pasientene fra studie 270-201 og 270-301 oppnådde alle pasientene clearance av vektor-DNA i sæd med en maksimal tid til clearance på 36 uker. Hos de 138 evaluerbare pasientene fra studie 270-201 og 270-301 var maksimal tid til clearance av innkapslet (potensielt infeksjøst) vektor-DNA i sæd 12 uker.

I begge studiene oppnådde alle pasienter clearance i urin, 140 (99 %) av pasientene oppnådde clearance i spytt og 119 (84 %) av pasientene oppnådde clearance i avføring på tidspunktet for datakutt. Maksimal tid til clearance var 8 uker for urin, 26 uker for spytt og 88 uker for avføring.

Omfanget og varigheten av forsinket utskilling ser ut til å være uavhengig av pasientens oppnådde faktor VIII-aktivitet.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Ingen farmakokinetiske studier med valoktogenroksparovect har vært utført hos spesielle populasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

En enkelt intravenøs administrasjon av opptil 2×10^{14} vg/kg valoktogenroksparovect hos immunkompetente hannmus med intakt koagulasjon (CD1-mus), fulgt av en observasjonsperiode på 26 uker, viste doseavhengighet av plasmanivå av det uttrykte hFVIII-SQ-proteinet og generell faktor VIII-aktivitet i plasma. Transgen-DNA ble påvist hovedsakelig i milt og lever, med lavere DNA-nivå fortsatt påvist ved studieslutt (dag 182) i lunge, mesenterisk lymfeknute, nyre, hjerte, testis og hjerne. Vektor-RNA-transkript ble også påvist særlig i leveren med gjenværende lave RNA-nivåer i lunge, hjerte, hjerne, nyre, lymfeknuter, milt og testis ved studieslutt (dag 182).

Det var ingen toksisitet forbundet med valoktogenroksparovect i CD1-mus observert i 26 uker etter enkeltdoser opptil 2×10^{14} vg/kg, unntatt et mønster av blødning, nekrose og fibrose, som forekom særlig i hjerte, lunger, epididymis og thymus, og som var konsistent med en koagulopati som sannsynligvis skyldes dannelse av antistoffer rettet mot det uttrykte hFVIII-SQ, som også kryssreagerte med det murine faktor VIII-proteinet.

I ikke-GLP-studier utført på ikke-humane primater (NHP) dosert opptil 6×10^{13} vg/kg ble en immunrespons spesifikk for AAV5-kapsidet og en immunrespons spesifikk for heterologt hFVIII SQ-protein observert, forbundet med forbigående APTT-forlengelse i et delsett av ikke-menneskelige primater.

Genotoksisitet

Det ble funnet vektorintegrasjon etter evaluering av leverprøver hos 12 ikke-menneskelige primater, innsamlet opptil 26 uker etter doser på opptil 6×10^{13} vg/kg valoktogenroksparovect (som er det tilsvarende dosenivået hos mennesker) (se pkt. 4.4 Risiko for malignitet som følge av vektorintegrasjon).

Karsinogenisitet

Det har ikke blitt utført karsinogenisitetsstudier med valoktogenroksparovect.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Ingen dedikerte studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet, inkludert utvikling av embryo/foster og fertilitet, er utført med ROCTAVIAN, da menn utgjør flertallet av pasientpopulasjonen som skal behandles med ROCTAVIAN. Ettersom hFVIII SQ DNA har blitt estimert til å vedvare rundt/inntil 67 uker i testes hos CD1-mus etter i.v. injeksjon av en dose på 6×10^{13} vg/kg dose, ble potensialet for vertikal overføring til avkom studert hos Rag2^{-/-}-mus. Det var ingen tilfeller av kimbaneoverføring til avkom av hannmus som ble dosert med valoktogenroksparovect ved evaluering av lever hos F1-avkom for hFVIII-SQ DNA med qPCR.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Dinatriumfosfat-dodekahydrat (E339)
Mannitol (E421)
Poloksamer 188
Natriumklorid
Natriumdihydrogenfosfat-dihydrat (E339)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet .

6.3 Holdbarhet

3 år

Når tint: Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk etter tining er vist i 10 timer ved 25 °C, inkludert holdetid i intakt hetteglass, klargjøringstid i sprøytene og infusjonstid (se pkt. 6.6).
Om nødvendig kan et intakt hetteglass (med propp som ennå ikke er stukket hull på) som er tint, oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C) i opptil 3 dager, stående og beskyttet mot lys (f.eks. i originallesken).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid i bruk og forhold før bruk brukerens ansvar (se pkt. 6.6).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedfrosset ved ≤ -60 °C. ROCTAVIAN må forbli fryst til pasienten er klar til behandling, for å sikre at levedyktig legemiddel er tilgjengelig for administrasjon til pasienten. Skal ikke fryses på nytt etter tining.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevares stående.

For oppbevaringsbetingelser etter tining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml hetteglass (syklisk olefinpolymer-plastharpiks) med en propp (klorobutylgummi med fluorpolymerbelegg), krympeforsegling (aluminium) og avrivbart lokk (polypropylen) som inneholder 8 ml infusjonsvæske, oppløsning.

Hver eske inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrasjon av legemidlet

Hvert hetteglass er bare for engangsbruk.

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte organismer (GMO-er).

Under klargjøring, administrasjon og destruksjon skal personlig verneutstyr (inkludert frakk, vernebriller, maske og hansker) brukes ved håndtering av valoktogenroksparovec-oppløsningen og materiale som har vært i kontakt med oppløsningen (fast og flytende avfall).

ROCTAVIAN må ikke utsettes for lys fra en ultrafiolett desinfeksjonslampe.

ROCTAVIAN må klargjøres med aseptisk teknikk.

Ved montering av infusjonssystemet må det påses at komponentoverflatene som kommer i kontakt med ROCTAVIAN-oppløsningen, består av de kompatible materialene som er oppført i tabell 10.

Tabell 10: Kompatible materialer i infusjonssystemets komponenter

Komponent	Kompatible materialer
Sprøyter for infusjonspumpe	Polypropylensylinder med stempelspiss av syntetisk gummi
Sprøytelukk	Polypropylen
Infusjonsslange ^a	Polyetylen
Integrert filter	Polyvinylidenfluoridfilter med hus av polyvinylklorid
Infusjonsskateter	Polyuretanbasert polymer
Stoppekraner	Polykarbonat
Nåler for opptrekking fra hetteglass	Rustfritt stål

^a Slangeforlengelser skal ikke overstige ca. 100 cm lengde.

ROCTAVIAN skal infunderes med en sprøytepumpe med kontrollert flythastighet.

Følgende sprøyter må klargjøres:

- Sprøyter som inneholder ROCTAVIAN (antall sprøyter avhenger av pasientens dosevolum)
- Én sprøyte som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for skylling av infusjonsslangen etter fullført ROCTAVIAN-infusjon

Infusjon krever integrerte infusjonsfiltre med høyt volum, lav proteinbinding, 0,22 mikron porestørrelse og et maksimalt driftstrykk som er tilstrekkelig for sprøytepumpen eller pumpens innstillinger. Det må sikres at et tilstrekkelig antall erstatningsfiltre er tilgjengelig, i henhold til filterets spesifikasjon for maksimalt filtrert væskevolum.

Tining og inspeksjon

- ROCTAVIAN må tines ved romtemperatur. Ikke tin eller varm hetteglass på noen annen måte. Tinetiden er ca. 2 timer.
- Oppbevar hvert hetteglass i esken til det er klart til tining. ROCTAVIAN er følsomt for lys.
- Ta ut ønsket antall hetteglass fra eskene.
- Inspiser hetteglassene for skade på hetteglasset eller lokket. Skal ikke brukes hvis skadet.
- Sett hetteglassene i stående stilling. For optimal tining skal de spres jevnt utover eller settes i stativer som har vært oppbevart i romtemperatur.
- Bekreft visuelt at alle hetteglassene er tint. Det skal ikke være synlig is. Hvert hetteglass skal meget forsiktig snus opp ned 5 ganger for å blande. Det er viktig å minimere skumdannelse. La oppløsningen stå i ca. 5 minutter før du fortsetter.
- Inspiser deretter de helt tinte hetteglassene. Hetteglasset skal ikke brukes hvis oppløsningen ikke er gjennomsiktig, ikke er fargeløs til svakt gul, eller inneholder synlige partikler.

Av hensyn til mikrobiologisk sikkerhet skal den tinte oppløsningen være i hetteglassene til den må trekkes opp i sprøyter for infusjon.

Tidsvindu for ytterligere klargjøring og administrasjon

Etter tining skal infusjon av oppløsningen fullføres innen grensen på 10 timer for stabilitet i bruk ved 25 °C (se pkt. 6.3). Infusjonstiden avhenger av infusjonsvolum, hastighet og pasientrespons og kan være for eksempel 2 til 5 timer eller mer for en pasient som veier 100 kg.

Opptrekking i sprøyter

Bruk 18- til 21-gauge skarpe nåler og trekk hele det beregnede dosevolumet av ROCTAVIAN langsomt opp fra hetteglassene og inn i sprøytene.

Legge til det integrerte filteret og prime infusjonssystemet

- Sett inn det integrerte filteret nær infusjonsstedet.
- Prime slangen og filteret med ROCTAVIAN.
- Ved skifte av filter under infusjon skal natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning brukes til priming og skylling.

Administrasjon

- Ikke administrer dette legemidlet før oppløsningen har nådd romtemperatur.
- Infunder oppløsningen gjennom en egnet perifer vene ved hjelp av et infusjonskateter og en programmerbar sprøytepumpe.
- Start infusjonen med en hastighet på 1 ml/min. Hvis det tolereres, kan hastigheten økes hvert 30. minutt med 1 ml/min opptil en maksimalhastighet på 4 ml/min (se pkt. 4.2). Hvis det er klinisk indisert for en infusjonsrelatert reaksjon, skal hastigheten reduseres eller infusjonen stoppes, og ved behov skal f.eks. systemiske antihistaminer, kortikosteroider og intravenøs væske administreres for å håndtere infusjonsreaksjonen eller før infusjonen gjenopptas. Når infusjonen gjenopptas, begynn med en hastighet på 1 ml/min og vurder å opprettholde et tidligere tolerert nivå for resten av infusjonen.
- For å sikre at pasienten får hele dosen, skal det, etter at innholdet av den siste sprøyten med ROCTAVIAN er infundert, infunderes et tilstrekkelig volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning gjennom samme slange og filter og ved samme infusjonshastighet.
- Oppretthold venøs tilgang under den påfølgende observasjonsperioden (se pkt. 4.4).

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Alt søl av valoktogenroksparvovec må tørkes opp med absorberende gaskompress, og sølområdet må desinfiseres med en blekemiddeloppløsning fulgt av spritservietter.

Forholdsregler for destruksjon av legemidlet

Ubrukt legemiddel og avfall som har vært i kontakt med ROCTAVIAN (fast og flytende avfall), må destrueres i henhold til lokale retningslinjer for farmasøytisk avfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1668/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24 august 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av ROCTAVIAN i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innhold og format for opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmetoder og eventuelle andre aspekter ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet (NCA).

I alle medlemsland der ROCTAVIAN markedsføres skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sørge for at alt helsepersonell og alle pasienter, omsorgspersoner og observatører som forventes å forskrive, bruke eller ha tilsyn med administrasjon av ROCTAVIAN, har tilgang til / får utlevert følgende opplæringspakke. Disse dokumentene skal oversettes til det lokale språket for å sikre at leger og pasienter forstår de anbefalte tiltakene for avhjelp:

- Opplæringsmateriale for legen
- Pasientinformasjonspakke

Opplæringsmaterialet for legen skal inneholde:

- Preparatomtalen
- Veiledning for helsepersonell
- Pasientveiledningen
- Pasientkortet

Veiledningen for helsepersonell:

- Pasientvalg: pasienter skal velges for behandling med ROCTAVIAN basert på fravær av antistoffer til AAV5 i en egnet validert analyse og status for leverhelse basert på laboratorie- og billededata.
- Informasjon om den viktige identifiserte risikoen for hepatotoksisitet og de viktige potensielle risikoene for horisontal overføring og kimbaneoverføring, utvikling av faktor VIII-hemmere, malignitet i forbindelse med vektorgenomintegrasjon, og tromboembolisme, samt detaljer om hvordan disse risikoene kan minimeres.
- Før en behandlingsbeslutning tas, skal helsepersonellet snakke om risikoene, fordelene og usikkerhetene ved ROCTAVIAN med pasienten ved presentasjon av ROCTAVIAN som et behandlingsalternativ, inkludert følgende:
 - At ingen prediktive faktorer for pasienter med ingen eller lav respons har blitt identifisert. Pasienter uten respons er fremdeles utsatt for langtidrisikoer.
 - At behandlingseffekten på lang sikt ikke kan forutsies.
 - At det ikke vil være noen planer om å readministrere legemidlet for pasienter uten respons eller som har mistet responsen.
 - Påminnelse til pasienter om viktigheten av å melde seg inn i et register for oppfølging av langsiktige effekter.
 - At bruk av ROCTAVIAN i de fleste tilfeller vil kreve samtidig administrasjon av kortikosteroider for å behandle leverskaden som dette legemidlet muligens kan medfølge. Dette krever tilstrekkelig overvåking av pasienter og nøye vurdering av andre samtidige legemidler for å minimere risikoen for hepatotoksisitet og en potensiell redusert terapeutisk effekt av ROCTAVIAN.

Pasientinformasjonspakken skal inneholde:

- Pasientinformasjonspakken
- Pasientveiledningen
- Pasientkortet

Pasientveiledningen:

- Viktigheten av å fullt ut forstå fordelene og risikoene ved ROCTAVIAN-behandling, hva som er kjent og hva som ennå ikke kjent om langtidseffektene, knyttet til både sikkerhet og effekt.
- Derfor, før en beslutning tas om å starte behandlingen, vil legen snakke med pasienten om følgende:

- At ikke alle pasienter nødvendigvis får nytte av behandlingen med ROCTAVIAN og at årskene til dette ikke har blitt fastslått. Pasienter uten respons på behandlingen vil fremdeles være utsatt for langtidsrisikoer.
- At ROCTAVIAN i de fleste tilfeller vil kreve samtidig behandling med kortikosteroider for å bekjempe leverskaden som dette legemidlet muligens kan medføre, og at legen vil sikre at pasientene er tilgjengelige for regelmessige blodprøver for å kontrollere responsen på ROCTAVIAN og vurdere leverhelsen. Pasientene skal informere helsepersonellet om gjeldende bruk av kortikosteroider eller andre immunsuppressiva. Hvis pasienten ikke kan ta kortikosteroider, kan legen muligens anbefale alternative legemidler for å håndtere leverproblemer.
- At ROCTAVIAN har en virusvektorkomponent, og at det kan være forbundet med en økt risiko for malign tumor.
- Detaljer om hvordan den viktige identifiserte risikoen for hepatotoksisitet og de viktige potensielle risikoene for horisontal overføring og kimbaneoverføring, utvikling av faktor VIII-hemmere, malignitet i forbindelse med vektorgenomintegrasjon, og tromboembolisme kan gjenkjennes og minimeres ved regelmessig overvåking som anbefalt av lege.
- At pasienten vil få et pasientkort som skal vises til lege eller sykepleier når pasienten er på legebesøk.
- Viktigheten av å delta i pasientregisteret for langtidsovervåking i 15 år.

Pasientkortet:

- Dette kortet informerer helsepersonell om at pasienten har mottatt ROCTAVIAN for hemofili A.
- Pasienten skal vise pasientkortet til lege eller sykepleier når pasienten er på legebesøk.
- Kortet skal inneholde informasjon om spesifikke avbøtende tiltak for å minimere risikoene knyttet til hepatotoksisitet, horisontal overføring og kimbaneoverføring, utvikling av faktor VIII-hemmere, malignitet i forbindelse med vektorgenomintegrasjon, og tromboembolisme.
- Kortet skal advare helsepersonell om at pasienten sannsynligvis får behandling med kortikosteroider for å minimere risikoen for hepatotoksisitet med ROCTAVIAN.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For ytterligere å karakterisere den langsiktige effekten og sikkerheten til ROCTAVIAN hos voksne med alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) uten en historie med faktor VIII-hemmere og uten påvisbare antistoffer mot AAV5, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn de endelige resultatene av studie 270-401, en oppfølgingsstudie av pasienter som er registrert i de kliniske studiene.	31. juli 2038
For ytterligere å karakterisere den langsiktige effekten og sikkerheten til ROCTAVIAN hos voksne med alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) uten tidligere faktor VIII-hemmere og uten påvisbare antistoffer mot AAV5, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn de endelige resultatene av studie 270-801, en retrospektiv kohortstudie av pasienter behandlet med valoktogenroksparovovec basert på data fra et register, i henhold til en avtalt protokoll.	30. juni 2044
For å karakterisere ytterligere langtidseffekten og for å informere ytterligere om risiko-nytte-balansen til ROCTAVIAN hos voksne med alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i en bredere populasjon skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn de endelige resultatene av studie 270-601.	30. september 2042

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a(4) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekt og sikkerhet av ROCTAVIAN hos voksne med alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) uten tidligere faktor VIII-hemmere og uten påvisbare antistoffer mot AAV5, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene inkludert 5 års oppfølging av fase 3-enarmsstudien 270-301.	30. juni 2025
For å bekrefte effekt og sikkerhet av ROCTAVIAN og adekvat kortikosteroidregime og for å identifisere prediktive faktorer for ingen eller lav respons hos voksne med alvorlig hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel), skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene av fase 3-enarmsstudien 270-303 hos pasienter som får et profylaktisk kortikosteroidregime. Foreløpige data fra åpen studie 270-203 og 270-205 skal også sendes inn.	30. september 2027

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenomer/ml infusjonsvæske, oppløsning
valoktogenroksparvovec

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 16×10^{13} vektorgenomer av valoktogenroksparvovec i 8 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: E339, E421, poloksamer 188, natriumklorid og vann til injeksjonsvæske. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedfrosset ved ≤ -60 °C.
Oppbevares i originaleken for å beskytte mot lys.
Oppbevares stående.

Skal ikke fryses på nytt etter tining.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte organismer.
Destrueres i henhold til lokale retningslinjer for farmasøytisk avfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1668/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenomer/ml infusjonsvæske, oppløsning
valoktogenroksparvovec
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

8 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenomer/ml infusjonsvæske, oppløsning valoktogenroksparvovec

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Legen kommer til å gi deg et pasientkort. Les det nøye og følg instruksjonene på det.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ROCTAVIAN er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får ROCTAVIAN
3. Hvordan du får ROCTAVIAN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan ROCTAVIAN oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ROCTAVIAN er og hva det brukes mot

Hva ROCTAVIAN er

ROCTAVIAN er et genterapilegemiddel som inneholder virkestoffet valoktogenroksparvovec. Et genterapilegemiddel leverer et gen i kroppen for å rette en genmangel.

Hva ROCTAVIAN brukes mot

Dette legemidlet brukes til behandling av alvorlig hemofili A hos voksne som ikke har nåværende eller tidligere hemmere mot faktor VIII og som ikke har antistoffer til virusvektoren AAV5.

Hemofili A er en tilstand der mennesker arver en endret form av et gen som trengs for å lage faktor VIII, et protein som er nødvendig for at blodet skal levre seg og stanse blødninger. Mennesker med hemofili A kan ikke produsere faktor VIII og er utsatt for indre eller ytre blødningsepisoder.

Hvordan ROCTAVIAN virker

Virkestoffet i ROCTAVIAN er basert på et virus som ikke forårsaker sykdom hos mennesker. Dette viruset har blitt endret slik at det ikke kan spre seg i kroppen, men kan levere en fungerende kopi av faktor VIII-genet i levercellene. Dette gjør levercellene i stand til å produsere faktor VIII-protein og øke nivået av fungerende faktor VIII i blodet. Dette bidrar til at blodet koagulerer mer normalt, og hindrer blødning eller reduserer blødningsepisoder.

2. Hva du må vite før du får ROCTAVIAN

Du vil ikke få ROCTAVIAN

- dersom du er allergisk overfor valoktogenroksparvovec eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har en aktiv infeksjon eller hvis du har en kronisk (langvarig) infeksjon som ikke kontrolleres av legemidler du tar, eller hvis du har arr på leveren (signifikant leverfibrose eller cirrhose), da dette kan påvirke kroppens innledende svar på ROCTAVIAN.

- hvis du har antistoffer mot virustypen som brukes til å lage dette legemidlet. Legen din vil teste deg på forhånd for å se om dette er tilfelle.

Hvis noe av det foregående gjelder for deg, eller du er usikker på noe av det foregående, må du snakke med legen din før du får ROCTAVIAN.

Advarsler og forsiktighetsregler

Viktigheten av leverhelse

- Leveren din er organet som produserer faktor VIII etter behandling med ROCTAVIAN. Du bør ta vare på leverens helse, slik at den fungerer så optimalt som mulig, og at du kan produsere faktor VIII og fortsette å produsere faktor VIII fortløpende.
- Snakk med legen din om hva du kan gjøre for å forbedre og opprettholde leverens helse (se også **Du vil ikke få ROCTAVIAN, over, og Andre legemidler og ROCTAVIAN og Inntak av ROCTAVIAN sammen med alkohol, under**).
- Legen din kan fraråde behandling med ROCTAVIAN hvis du har en leversykdom som hindrer ROCTAVIAN fra å virke som det skal.

Du må kanskje ta et ekstra legemiddel

- Du må kanskje ta et annet legemiddel (kortikosteroider) i et lengre tidsrom (2 måneder eller lenger) etter at du har fått ROCTAVIAN, for å håndtere problemer med leveren din som er påvist i tester. Kortikosteroider kan gi bivirkninger mens du får dem. Legen din kan råde deg til å unngå eller utsette behandling med ROCTAVIAN hvis det ikke er trygt for deg å få kortikosteroider, og kan også gi deg råd om forholdsregler du bør ta for å kunne bruke det trygt eller gi deg et alternativt legemiddel. Se også avsnitt 3.

Bivirkninger under og kort etter infusjon med ROCTAVIAN

- Infusjonsrelaterte bivirkninger kan forekomme under eller kort etter at du har fått infusjon (drypp) med ROCTAVIAN. Symptomer på slike bivirkninger er oppført i avsnitt **4. Mulige bivirkninger**. Kontakt lege eller sykepleier **umiddelbart** dersom du opplever disse eller noen andre symptomer under eller kort etter infusjon. Avhengig av symptomene dine kan infusjonen bli saknet eller midlertidig stanset, eller du kan få legemidler for å behandle dem. Før du blir utskrevet, vil legen din gi deg informasjon om hva du skal gjøre hvis du opplever nye bivirkninger eller bivirkninger som kommer tilbake når du har forlatt sykehuset.

Mulighet for uønskede blodkoagler når faktor VIII-nivået bedres

- Etter behandling med ROCTAVIAN kan nivået ditt av faktor VIII-protein øke. Hos enkelte pasienter kan det øke til et nivå over det normale området i et tidsrom.

Faktor VIII er et protein som er nødvendig for å danne stabile koagler i blodet. Avhengig av de individuelle risikofaktorene dine kan en forbedring i faktor VIII-nivå bety økt mulighet for uønskede blodkoagler (såkalte ”tromboser” i vener eller arterier). Snakk med legen din om de generelle risikofaktorene for uønskede koagler og for hjerte-karsykdom, og hva som kan gjøres med dem. Spør også hvordan du kan kjenne igjen symptomene på uønskede koagler, og hva du skal gjøre hvis du tror du har en.

Unngå blodgivning og donasjoner for transplantasjon

- Ikke doner blod, organer, vev eller celler for transplantasjon.

Immunkompromitterte pasienter eller pasienter som får immunsuppressiv behandling

- Hvis du er immunkompromittert (at immunsystemets evne til å bekjempe infeksjoner er redusert) eller får immunsuppressiv behandling, må du kontakte legen din før du starter behandling med ROCTAVIAN. Du må kanskje overvåkes tettere hvis immunsystemet ditt ikke fungerer som det skal, for å sikre at du kan få behandling og andre legemidler som for eksempel kortikosteroider, eller i tilfelle du må endre eksisterende legemidler.

Få genterapi igjen i fremtiden

- Når du har fått ROCTAVIAN, produserer immunsystemet ditt antistoffer mot skallet av AAV-vektoren. Det er ennå ikke kjent om eller under hvilke forhold behandling med ROCTAVIAN kan gjentas. Det er heller ikke kjent om eller under hvilke forhold påfølgende bruk av en annen genterapi kan være mulig.

Bruk av annen hemofilibehandling

- Etter bruk av ROCTAVIAN snakker du med legen din om eller når du skal stoppe de andre hemofilibehandlingene, og utarbeid en behandlingsplan for hva du skal gjøre ved kirurgi, traume, blødninger eller prosedyrer som kan øke risikoen for blødning. Det er svært viktig å fortsette overvåkingen og legebesøkene dine for å avgjøre om du må ta annen behandling for å håndtere hemofili.

Overvåkingstester

Før behandling med ROCTAVIAN vil legen din ta prøver for å vurdere leverhelsen din.

Etter behandling med ROCTAVIAN blir det tatt blodprøver for å kontrollere:

- når leveren din begynner å produsere faktor VIII, så du vet når du kan stoppe den regulære behandlingen med faktor VIII-produkter
- hvor mye faktor VIII leveren din produserer på kontinuerlig basis
- hvordan levercellene dine reagerer på behandlingen med ROCTAVIAN, og
- om du utviklere hemmere (nøytraliserende antistoffer) mot faktor VIII

Hvor ofte blodprøver må utføres, avhenger av hvordan du reagerer på ROCTAVIAN. Generelt blir blodprøver tatt hver uke de første 26 ukene etter behandling, og deretter hver andre til fjerde uke til slutten av det første året. Etter det første året blir det tatt blodprøver sjeldnere som anvist av legen din.

Det er viktig at du drøfter tidsplanen for disse blodprøvene med legen din, slik at de kan tas ved behov.

Fordi ikke alle pasienter får respons på ROCTAVIAN og årsakene til dette ikke er fastslått, vil legen ikke kunne forutsi om du kommer til å få full respons på behandlingen. Det er mulig du ikke får nytte av ROCTAVIAN og likevel utsettes for langtidsrisikoer.

Hvis du får respons på behandlingen, er det ukjent hvor lenge behandlingen vil vare. En positiv behandlingseffekt i opptil fem år har blitt rapportert hos enkelte pasienter.

Det er ingen planer om å administrere legemidlet en gang til for pasienter som ikke får respons eller som har mistet responsen.

Langsiktige oppfølgingsprøver kan være nødvendig for å bekrefte en fortsatt sikker og effektiv respons på ROCTAVIAN.

Risiko for malignitet potensielt forbundet med ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN kan sette seg inn i levercelle-DNA og kan muligens også sette seg inn i DNA til andre kroppsceller. Følgelig kan ROCTAVIAN medføre en risiko for kreft. Det foreligger riktignok ingen bevis på dette i kliniske studier hittil, men det er likevel mulig på grunn av legemidlets natur. Du bør derfor diskutere dette med legen. Etter behandling med ROCTAVIAN blir du anbefalt å melde deg inn i et register for å bidra til å studere den langsiktige sikkerheten av behandlingen i 15 år, hvor godt den fortsetter å virke og eventuelle bivirkninger som kan være knyttet til behandlingen. Ved kreft kan legen din ta en prøve for videre vurdering.

Barn og ungdom

ROCTAVIAN er bare for bruk på voksne. ROCTAVIAN er ennå ikke testet for bruk på barn og ungdom.

Andre legemidler og ROCTAVIAN

Før og etter behandling med ROCTAVIAN må du snakke med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert urteprodukter eller kosttilskudd. Dette er for å unngå så langt som mulig at du tar noe som kan skade leveren din eller påvirke responsen på kortikosteroider eller ROCTAVIAN (slik som isotretinoin, et legemiddel som brukes til å behandle akne (kviser)) eller enkelte legemidler for behandling av hiv (se avsnittet over om immunkompromitterte pasienter eller pasienter som får immunsuppressiv behandling). Dette er særlig viktig det første året etter ROCTAVIAN-behandlingen (se også **Advarsler og forsiktighetsregler**).

Da kortikosteroider kan påvirke kroppens immunsystem (forsvarssystem), kan legen din justere tidspunktet for vaksinasjoner og kan anbefale at du ikke får visse vaksinasjoner mens du er på kortikosteroidbehandling. Snakk med legen din hvis du har spørsmål.

Inntak av ROCTAVIAN sammen med alkohol

Å drikke alkohol kan påvirke leverens evne til å produsere faktor VIII etter behandling med ROCTAVIAN. Du bør unngå alkohol i minst ett år etter behandlingen. Snakk med legen din om hvor mye alkohol som kan være akseptabelt for deg etter det første året (se også **Advarsler og forsiktighetsregler**).

Graviditet, amming og fertilitet

ROCTAVIAN er ikke anbefalt hos kvinner som kan bli gravide. Det er ennå ikke kjent om ROCTAVIAN kan brukes trygt på disse pasientene, da effekten på graviditet og foster ikke er kjent. Det er heller ikke kjent om ROCTAVIAN utskilles i morsmelk.

Det er ingen informasjon om effekten av ROCTAVIAN på mannlige eller kvinnelige fertilitet.

Bruk av prevensjon og unngåelse av graviditet hos partner i et tidsrom

- Når en mannlige pasient har blitt behandlet med ROCTAVIAN, må pasienten og en eventuell kvinnelig partner unngå graviditet i **6 måneder**. Dere må bruke effektiv prevensjon (f.eks. dobbel prevensjon som kondom og pessar). Dette for å unngå den teoretiske risikoen for at faktor VIII-genet fra en fars ROCTAVIAN-behandling overføres til et barn med ukjente konsekvenser. Av samme grunn må mannlige pasienter ikke donere sæd i 6 måneder. Snakk med legen din om hvilke prevensjonsmetoder som er hensiktsmessige.

Kjøring og bruk av maskiner

Midlertidig ørhet (nesten-besvimelse), svimmelhet, trøtthet og hodepine ble observert etter infusjon av ROCTAVIAN. Hvis du blir påvirket, bør du utvise forsiktighet til du er sikker på at ROCTAVIAN ikke påvirker din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Snakk med legen din om dette.

ROCTAVIAN inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 29 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 1,5 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Mengden natrium du får, avhenger av antallet hetteglass med ROCTAVIAN som brukes til infusjonen.

3. Hvordan du får ROCTAVIAN

ROCTAVIAN vil bli gitt av en lege som er spesialist på behandling av din tilstand.

Legen vil finne den riktige dosen for deg, basert på kroppsvekten din.

Behandlingen med ROCTAVIAN består av **en enkelt infusjon (drypp) i en vene**. Infusjonen kan ta flere timer.

Du får infusjonen på sykehus. Under og etter infusjonen blir du observert for å påvise mulige bivirkninger.

Du får lov til å dra hjem (vanligvis senere samme dag) når det er avgjort at videre observasjon ikke er nødvendig.

Ytterligere legemidler du kan trenge

Du må kanskje ta et annet legemiddel (kortikosteroider) i en lengre periode (for eksempel 2 måneder eller lenger) etter behandling med ROCTAVIAN for å forbedre kroppens respons på behandlingen. Det er viktig at du tar dette ekstra legemidlet slik du har fått instruksjoner om. Du bør lese pakningsvedlegget for et eventuelt ekstra legemiddel du får forskrevet, og snakke med legen din om mulige bivirkninger og eventuell overvåking som kan være nødvendig.

Dersom du får for mye av ROCTAVIAN

Siden dette legemidlet gis på sykehus og dosen utarbeides og kontrolleres av behandlingsteamet ditt, er det usannsynlig at du vil få for mye. Hvis du får for mye ROCTAVIAN, får du kanskje høyere faktor VIII-nivå enn nødvendig, noe som teoretisk kan øke muligheten for uønskede blodkoagler. I så fall vil legen gi deg nødvendig behandling.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Infusjonsrelaterte bivirkninger kan forekomme under eller kort tid etter infusjon (vanlig; kan ramme opptil 1 av 10 personer). Kontakt lege eller sykepleier **umiddelbart** dersom du opplever noen av disse eller noen andre symptomer under eller kort tid etter infusjon:

- Elveblest eller annet utslett, kløe
- Pustevansker, nysing, hosting, rennende øyne, kriblende hals
- Kvalme, diaré
- Høyt eller lavt blodtrykk, rask hjerterytme, ørhet (nesten-besvimelse)
- Muskelsmerter, ryggsmarter
- Feber, frysninger, skjelving

Slik symptomer kan opptre alene eller sammen. Avhengig av symptomene dine kan infusjonen bli saknet eller midlertidig stanset, eller du kan få legemidler for å behandle dem. Før du blir utskrevet, vil legen din gi deg informasjon om hva du skal gjøre hvis du opplever nye eller tilbakevendende bivirkninger når du har forlatt sykehuset.

Økning i nivået av leverproteiner inntraff etter infusjon med ROCTAVIAN. I noen tilfeller opptrådte disse økningene sammen med en nedgang i faktor VIII-nivå. Økning i nivået av leverproteiner påvist i blodprøver kan være grunn til å starte behandling med et kortikosteroid.

Følgende bivirkninger kan oppstå med ROCTAVIAN. Noen av disse bivirkningene kan forekomme under og kort etter infusjon.

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- Økt nivå av leverproteiner påvist i blodprøver
- Kvalme
- Hodepine
- Faktor VIII over normalt nivå
- Trøtthet
- Diaré
- Magesmerter
- Oppkast

- Økt nivå av kreatinfosfokinaseprotein (CPK) (et enzym som frigjøres i blodet når muskler blir skadet) påvist i blodprøver

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- Utslett (inkludert elveblest eller andre former for utslett)
- Halsbrann (dyspepsi)
- Muskelsmerter
- Influensalignende symptomer
- Svimmelhet
- Kløe
- Økt blodtrykk
- Allergisk reaksjon

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- Ørhet (nesten-besvimelse)
- Pustevansker

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan ROCTAVIAN oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet må ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

ROCTAVIAN blir oppbevart av helsepersonellet ved sykehuset. Det må oppbevares stående og i originaleken (for å beskytte det mot lys).

Det må oppbevares og transporteres nedfrosset ved eller under -60 °C. Når det er tint, må det brukes innen 10 timer ved 25 °C (inkludert holdetid i hetteglass og sprøyte, og tid for infusjon) eller kastes. Om nødvendig kan et intakt hetteglass (med propp som ennå ikke er stukket hull på) som er tint, oppbevares i kjøleskap (2 til 8 °C) i opptil 3 dager, stående og beskyttet mot lys (f.eks. i originaleken).

Tint ROCTAVIAN må ikke brukes hvis oppløsningen ikke er gjennomsiktig og fargeløs til svakt gul.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ROCTAVIAN

- Virkestoff er valoktogenroksparovec.
- Andre innholdsstoffer er: dinatriumfosfat-dodekahydrat (E339), mannitol (E421), poloksamer 188, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfat-dihydrat (E339) og vann til injeksjonsvæsker.
Se slutten av **avsnitt 2, ROCTAVIAN inneholder natrium**, for informasjon om totalt natriuminhold.

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte organismer (GMO-er).

Hvordan ROCTAVIAN ser ut og innholdet i pakningen

Når det er tint, er ROCTAVIAN en gjennomsiktig, fargeløs til svakt gul infusjonsvæske, oppløsning. Det leveres i et hetteglass.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass med 8 ml

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Viktig: Se preparatomtalen før bruk av ROCTAVIAN.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Hvert hetteglass er bare for engangsbruk.

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte organismer (GMO-er).

Under klargjøring, administrasjon og destruksjon skal personlig verneutstyr (inkludert frakk, vernebriller, maske og hansker) brukes ved håndtering av valoktogenroksparvovec-oppløsningen og materiale som har vært i kontakt med oppløsningen (fast og flytende avfall).

ROCTAVIAN må ikke utsettes for lys fra en ultrafiolett desinfeksjonslampe. ROCTAVIAN må klargjøres med aseptisk teknikk.

Ved montering av infusjonssystemet må det påses at komponentoverflatene som kommer i kontakt med ROCTAVIAN-oppløsningen, består av de kompatible materialene som er oppført i preparatomtalen.

Kompatible materialer i infusjonssystemets komponenter

Komponent	Kompatible materialer
Sprøyter for infusjonspumpe	Polypropylensylinder med stempelspiss av syntetisk gummi
Sprøytelukk	Polypropylen
Infusjonsslange ^a	Polyetylen
Integrert filter	Polyvinylidenfluoridfilter med hus av polyvinylklorid
Infusjonsskateter	Polyuretanbasert polymer
Stoppekraner	Polykarbonat
Nåler for opptrekking fra hetteglass	Rustfritt stål

^a Slangeforlengelser skal ikke overstige ca. 100 cm lengde.

ROCTAVIAN skal infunderes med en sprøytepumpe med kontrollert flythastighet.

Følgende sprøyter må klargjøres:

- Sprøyter som inneholder ROCTAVIAN (antall sprøyter avhenger av pasientens dosevolum)
- En sprøyte som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for skylling av infusjonsslangen etter fullført ROCTAVIAN-infusjon

Infusjon krever integrerte infusjonsfiltre med høyt volum, lav proteinbinding, 0,22 mikron porestørrelse og et maksimalt driftstrykk som er tilstrekkelig for sprøytepumpen eller pumpens innstillinger. Det må sikres at et tilstrekkelig antall erstatningsfiltre er tilgjengelig, i henhold til filterets spesifikasjon for maksimalt filtrert væskevolum.

Tining og inspeksjon

- ROCTAVIAN må tines ved romtemperatur. Ikke tin eller varm hetteglass på noen annen måte. Tinetiden er ca. 2 timer.
- Oppbevar hvert hetteglass i esken til det er klart til tining. ROCTAVIAN er følsomt for lys.
- Ta ut ønsket antall hetteglass fra eskene.
- Inspiser hetteglassene for skade på hetteglasset eller lokket. Skal ikke brukes hvis skadet.
- Sett hetteglassene i stående stilling. For optimal tining skal de spres jevnt utover eller settes i stativer som har vært oppbevart i romtemperatur.
- Bekreft visuelt at alle hetteglassene er tint. Det skal ikke være synlig is. Hvert hetteglass skal meget forsiktig snus opp ned 5 ganger for å blande. Det er viktig å minimere skumdannelse. La oppløsningen stå i ca. 5 minutter før du fortsetter.
- Inspiser deretter de helt tinte hetteglassene. Hetteglasset skal ikke brukes hvis oppløsningen ikke er gjennomsiktig, ikke er fargeløs til svakt gul, eller inneholder synlige partikler.

Av hensyn til mikrobiologisk sikkerhet skal den tinte oppløsningen være i hetteglassene til den må trekkes opp i sprøyter for infusjon.

Tidsvindu for ytterligere klargjøring og administrasjon

Etter tining skal infusjon av oppløsningen fullføres innen grensen på 10 timer for stabilitet i bruk ved 25 °C. Infusjonstiden avhenger av infusjonsvolum, hastighet og pasientrespons og kan være for eksempel 2 til 5 timer eller mer for en pasient som veier 100 kg.

Opptrekking i sprøyter

Bruk 18- til 21-gauge skarpe nåler og trekk hele det beregnede dosevolumet av ROCTAVIAN langsomt opp fra hetteglassene og inn i sprøytene.

Legge til det integrerte filteret og prime infusjonssystemet

- Sett inn det integrerte filteret nær infusjonsstedet.
- Prime slangen og filteret med ROCTAVIAN.

- Ved skifte av filter under infusjon skal natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning brukes til priming og skylling.

Administrasjon

- Ikke administrer dette legemidlet før oppløsningen har nådd romtemperatur.
- Infunder oppløsningen gjennom en egnet perifer vene ved hjelp av et infusjonskateter og en programmerbar sprøytepumpe.
- Start infusjonen med en hastighet på 1 ml/min. Hvis det tolereres, kan hastigheten økes hvert 30. minutt med 1 ml/min opptil en maksimalhastighet på 4 ml/min. Hvis det er klinisk indisert for en infusjonsrelatert reaksjon, skal hastigheten reduseres eller infusjonen stoppes, og ved behov skal f.eks. systemiske antihistaminer, kortikosteroider og intravenøs væske administreres for å håndtere infusjonsreaksjonen eller før infusjonen gjenopptas. Når infusjonen gjenopptas, begynn med en hastighet på 1 ml/min og vurder å opprettholde et tidligere tolerert nivå for resten av infusjonen.
- For å sikre at pasienten får hele dosen, skal det, etter at innholdet av den siste sprøyten med ROCTAVIAN er infundert, infunderes et tilstrekkelig volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning gjennom samme slange og filter og ved samme infusjonshastighet.
- Oppretthold venøs tilgang under den påfølgende observasjonsperioden.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Alt søl av valoktogenroksparvovec må tørkes opp med absorberende gaskompress, og sølområdet må desinfiseres med en blekemiddeloppløsning fulgt av spritservietter.

Forholdsregler for destruksjon av legemidlet

Ubrukt legemiddel og avfall som har vært i kontakt med ROCTAVIAN (fast og flytende avfall), må destrueres i henhold til lokale retningslinjer for farmasøytisk avfall.