

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorskih genomov/ml, raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Valoktokogen roksaparvovek je zdravilo za gensko zdravljenje, ki izraža obliko SQ humanega koagulacijskega faktorja VIII z izpuščeno domeno B (hFVIII-SQ). Gre za rekombinanten vektor na osnovi z adenovirusi povezanih virusov serotipa 5, AAV5, ki ni zmožen podvajanja in vsebuje cDNA gena oblike SQ humanega koagulacijskega faktorja VIII z izpuščeno domeno, nadzira pa ga promotor, specifičen za jetrne celice.

Valoktokogen roksaparvovek je proizveden v sistemu izražanja bakulovirusa, ki je pridobljen iz celic žuželke *Spodoptera frugiperda* (celična linija Sf9) s tehnologijo rekombinantne DNA.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

En ml raztopine za infundiranje valoktokogen roksaparvoveka vsebuje 2×10^{13} vektorskih genomov.

Ena viala vsebuje 16×10^{13} vektorskih genomov valoktokogen roksaparvoveka v 8-ml raztopini.

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 29 mg natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje.

Prozorna, brezbarvna do blede rumena raztopina s pH 6,9–7,8 in osmolarnostjo 364–445 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ROCTAVIAN je indicirano za zdravljenje hude hemofilije A (prirojenega pomanjkanja faktorja VIII) pri odraslih, ki v preteklosti niso imeli zaviralcev faktorja VIII in nimajo zaznanih protiteles proti serotipu 5 z adenovirusi povezanih virusov (AAV5).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije in/ali motenj krvavenja. To zdravilo je treba aplicirati v okolju, kjer so osebe in oprema takoj na voljo za obravnavo reakcij, povezanih z infuzijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravilo ROCTAVIAN se lahko aplicira le bolnikom, pri katerih se je z validiranim preskusom dokazala odsotnost protiteles proti virusu AAV5.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila ROCTAVIAN je 6×10^{13} vektorskih genomov na kilogram (vg/kg) telesne mase, apliciran v eni intravenski infuziji.

Izračun bolnikovega odmerka v mililitrih (ml) in števila potrebnih vial

- Izračun volumna bolnikovega odmerka v ml:

Telesna masa v kg, pomnožena s 3 = odmerek v ml

Pomnoževalni faktor 3 predstavlja odmerek na kilogram (6×10^{13} vg/kg), deljen s številom vektorskih genomov na ml raztopine zdravila ROCTAVIAN (2×10^{13} vg/ml).

- Izračun števila vial, ki jih je treba odmrzniti:

Volumen bolnikovega odmerka (ml), deljen z 8 = število vial, ki jih je treba odmrzniti (zaokrožite ga navzgor do naslednjega celega števila vial).

Delitveni faktor 8 predstavlja minimalni volumen zdravila ROCTAVIAN, ki ga je mogoče izvleči iz vial (8 ml).

Tabela 1: Primer volumna odmerka in števila vial, ki jih je treba odmrzniti

Teža bolnika	Volumen bolnikovega odmerka (ml) (telesna masa, pomnožena s 3)	Število vial, ki jih je treba odmrzniti (volumen odmerka, deljen z 8, nato zaokrožen navzgor)
70 kg	210 ml	27 vial (zaokroženo navzgor s 26,25)

Prenehanje dajanja koncentratov s faktorjem VIII/hemostatskih sredstev

Pri prenehanju dajanja koncentratov s faktorjem VIII/hemostatskih sredstev mora zdravnik upoštevati naslednje:

- zadostne ravni aktivnosti faktorja VIII bolnika za preprečevanje spontanih krvavitev;
- trajanje učinka koncentratov s faktorjem VIII/hemostatskih sredstev.

Posebne populacije

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost valoktokogen roksaparoveka pri bolnikih z okvaro jeter nista dokazani. Valoktokogen roksaparovek je kontraindiciran pri bolnikih z akutnimi ali nenadzorovanimi kroničnimi okužbami jeter oziroma bolnikih z znano resno fibrozo jeter ali cirozo (glejte poglavje 4.3). Tega zdravila se ne priporoča za uporabo pri bolnikih z drugo okvaro jeter (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Za bolnike z okvaro ledvic se ne priporoča prilagajanje odmerkov.

Starejša populacija

Za starejše bolnike se ne priporoča prilagajanje odmerkov. Za bolnike, stare 65 let ali več, so podatki omejeni.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila ROCTAVIAN pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo ROCTAVIAN je treba aplicirati z intravensko infuzijo. Ne infundirajte kot hitro intravensko infuzijo ali bolus.

To zdravilo se aplicira v okolju, kjer so osebe in oprema takoj na voljo za obravnavo reakcij, povezanih z infuzijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Aplikacija zdravila ROCTAVIAN se lahko začne s hitrostjo infundiranja 1 ml/min in se lahko vsakih 30 minut poveča za 1 ml/min do najvišje hitrosti 4 ml/min. Hitrost infundiranja se lahko upočasni ali pa se infundiranje prekine, če se pri bolniku razvijejo reakcije, povezane z infuzijo (glejte poglavje 4.4).

Za podrobna navodila o pripravi, aplikaciji in odstranjevanju zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne okužbe, bodisi akutne bodisi nenadzorovane kronične okužbe, ali bolniki z znano resno fibrozo jeter ali cirozo (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Bolniki z obstoječimi protitelesi proti kapsidi vektorja virusa AAV5

Izkušnje z bolniki z obstoječimi protitelesi proti kapsidi vektorja virusa AAV5 so omejene. V študiji 270-201 in 270-301 niso bili vključeni bolniki z zaznanimi protitelesi proti virusu AAV5 na presejalnem obisku (glejte poglavje 5.1).

Do nastanka protiteles proti virusu AAV5 lahko pride po naravni izpostavljenosti. Ker še ni znano, ali je mogoče valoktokogen roksaparvovek varno in učinkovito aplicirati, če so prisotna protitelesa proti virusu AAV5, oziroma v kakšnih pogojih, to zdravilo ni indicirano za uporabo pri bolnikih, pri katerih so zaznavna protitelesa proti virusu AAV5. Pred aplikacijo je treba odsotnost protiteles proti virusu AAV5 dokazati z uporabo validiranega preskusa (glejte poglavji 4.1 in 4.2).

Jetrne reakcije in možni učinki jetrnih bolezni ali hepatotoksičnih snovi

Bolezni jeter in hepatotoksične snovi

Izkušnje pri bolnikih z boleznimi jeter ali bolnikih, ki prejemajo morebitno hepatotoksična zdravila, so omejene (glejte poglavje 5.1). Varnost in učinkovitost zdravila ROCTAVIAN pri bolnikih v teh okoliščinah nista dokazani. Učinkovitost valoktokogen roksaparvoveka je odvisna od hepatoceličnega izražanja hFVIII-SQ. Ni znano, v kakšnem obsegu ima zmanjšano število jetrnih celic, sposobnih transdukcije (npr. zaradi ciroze), ali izguba transduciranih jetrnih celic v določenem časovnem obdobju (zaradi na primer aktivnega hepatitisa ali izpostavljenosti hepatotoksičnim sredstvom) vpliv na terapevtski učinek valoktokogen roksaparvoveka.

Valoktokogen roksaparvovek je kontraindiciran pri bolnikih z akutnimi ali nenadzorovanimi kroničnimi okužbami jeter oziroma bolnikih z znano resno fibrozo jeter ali cirozo (glejte poglavje 4.3). Tega zdravila se ne priporoča za bolnike z drugimi boleznimi jeter, laboratorijsko ugotovljenimi

nepravilnostmi v jetrih (vrednosti ALT, AST, GGT ali skupna vrednost bilirubina nad 1,25-kratnikom zgornje meje normale glede na vsaj 2 meritvi ali vrednost mednarodno umerjenega razmerja 1,4 ali več) ali bolnike s predhodnim malignomom na jetrih (glejte »Spremljanje delovanja jeter in faktorja VIII«). Pred predpisovanjem valoktokogen roksaparoveka je treba za bolnike izvesti presejalni test za malignom na jetrih.

Pred uporabo tega zdravila pri bolnikih, ki imajo kakršne koli bolezni jeter ali prejemajo morebitno hepatotoksična zdravila, morajo zdravniki upoštevati možnost zmanjšanega terapevtskega učinka in resnejših jetrnih reakcij ter morebitno potrebo po spremembi zdravil, ki jih bolnik sočasno uporablja, pri čemer je treba omogočiti obdobje izpiranja, kot je potrebno (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Učinek uživanja alkohola na obseg in trajanje terapevtskega učinka ni znan. V kliničnih študijah so bila nekatera povišanja vrednosti ALT pripisana uživanju alkohola. Priporoča se, da bolniki ne uživajo alkohola vsaj eno leto po aplikaciji tega zdravila, po tem pa uživanje alkohola omejijo.

Jetrne reakcije

Po aplikaciji valoktokogen roksaparoveka je pri večini bolnikov (80 %) prišlo do jetrnih reakcij, na kar je kazalo povišanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) (glejte poglavje 4.8), pri čemer so bile nekatere od teh reakcij časovno povezane z manjšim izražanjem proteina transgena faktorja VIII. Mehanizem teh reakcij še ni ugotovljen.

Vrednosti ALT in ravni aktivnosti faktorja VIII je treba po aplikaciji valoktokogen roksaparoveka spremljati (glejte »Spremljanje delovanja jeter in faktorja VIII«), po potrebi pa je treba kot odziv na povišanje vrednosti ALT začeti zdravljenje s kortikosteroidi, s čimer se nadzira jetrne reakcije in prepreči ali blaži morebitno zmanjšanje izražanja transgena.

Pri določanju indikacij in časa za aplikacijo valoktokogen roksaparoveka za posameznega bolnika se morajo zdravniki prepričati, da je bolnik na voljo za laboratorijsko spremljanje jetrnih parametrov in aktivnosti faktorja VIII po aplikaciji, in preveriti, ali so tveganja, povezana z režimom aplikacije kortikosteroidov, sprejemljiva za posameznega bolnika. Izkušnje pri uporabi režimov z drugimi imunosupresivnimi sredstvi so omejene (glejte poglavje 4.8).

Preskusi faktorja VIII

Aktivnost faktorja VIII, ki jo zdravilo ROCTAVIAN povzroči v človeški plazmi, je v primerjavi s preskusom s kromogenim substratom (CSA – chromogenic substrate assay) višja, kadar je izmerjena z enostopenjskim preskusom strjevanja (OSA – one-stage clotting assay). V kliničnih študijah je bila opažena visoka korelacija med ravnmi aktivnosti faktorja VIII v enostopenjskem preskusu strjevanja in preskusu s kromogenim substratom v celotnem obsegu rezultatov posameznega preskusa. Za redno klinično spremljanje ravni aktivnosti faktorja VIII je mogoče uporabiti poljubnega od teh preskusov. Približen faktor pretvorbe med vrednostmi obeh vrst preskusov na podlagi rezultatov kliničnih študij je: OSA = 1,5-kratnik CSA. Primer: raven aktivnosti faktorja VIII vrednosti 50 i.e./dl z uporabo izračunanih vrednosti preskusa CSA za raven 75 i.e./dl z uporabo preskusa OSA. V kliničnih študijah so bili uporabljeni naslednji osrednji laboratorijski preskusi: elagična kislina pri OSA (podobni rezultati so bili pridobljeni za silicijev dioksid in kaolin) in goveji faktor IX pri CSA (podobni rezultati so bili pridobljeni za humani faktor IX).

Pri prehodu z uporabe hemostatskih zdravil (npr. emikizumaba) morajo zdravniki pred zdravljenjem z valoktokogen roksaparovekom pregledati ustrezne informacije o zdravilu, da med obdobjem prehoda ne pride do morebitne interference pri preskusih za aktivnost faktorja VIII.

Spremljanje delovanja jeter in faktorja VIII

Prvo leto po aplikaciji zdravila ROCTAVIAN je spremljanje jetrnih parametrov in faktorja VIII namenjeno zaznavanju povišanja vrednosti ALT, poleg katerega lahko pride še do zmanjšanja aktivnosti faktorja VIII, kar lahko pomeni potrebo po začetku zdravljenja s kortikosteroidi (glejte

poglavji 4.2 in 4.8). Po prvem letu po aplikaciji je spremljanje jetrnih parametrov namenjeno rutinskemu ocenjevanju stanja jeter, spremljanje faktorja VIII pa rutinskemu ocenjevanju tveganja za krvavitve.

Pred aplikacijo zdravila ROCTAVIAN je treba pridobiti izhodiščno oceno stanja jeter (vključno s preiskavami delovanja jeter v 3 mesecih in oceno nedavne fibroze z načini slikanja, kot je ultrazvočna elastografija, ali laboratorijskimi ocenjevanji v 6 mesecih). Razmislite, da bi pred aplikacijo pridobili vsaj dve meritvi vrednosti ALT, ali uporabite povprečje predhodnih meritev vrednosti ALT (npr. v 4 mesecih), da določite izhodiščno vrednost ALT bolnika. Priporočljivo je, da se pri ocenjevanju delovanja jeter uporabi multidisciplinarni pristop z vključitvijo hepatologa z namenom najustrežnejšega prilagajanja spremljanja posameznemu stanju bolnika.

Priporočljivo je (kjer je to mogoče), da za preiskave jeter v izhodišču in nadaljnje spremljanje uporabite isti laboratorij, zlasti v časovnem okviru odločanja glede zdravljenja s kortikosteroidi, s čimer se zmanjša vpliv spremenljivosti med laboratoriji.

Po aplikaciji je treba bolnikove vrednosti ALT in ravni aktivnosti faktorja VIII spremljati v skladu s tabelo 2. Za podporo pri interpretaciji rezultatov vrednosti ALT je treba poleg spremljanja vrednosti ALT spremljati še aspartat aminotransferazo (AST) in kreatin fosfokinazo (CPK), na podlagi česar je mogoče lažje izločiti druge vzroke za povišanje vrednosti ALT (ki vključujejo morebitno hepatotoksična zdravila ali sredstva, uživanje alkohola ali naporne fizične dejavnosti). Glede na povišanje bolnikove vrednosti ALT je lahko indicirano zdravljenje s kortikosteroidi (glejte Zdravljenje s kortikosteroidi). Med zmanjševanjem odmerka kortikosteroidov je priporočljivo spremljanje vsak teden in glede na klinične indikacije.

Po aplikaciji mora biti bolnik na voljo za pogosto laboratorijsko spremljanje jetrnih parametrov in aktivnosti faktorja VIII.

Tabela 2: Spremljanje delovanja jeter in aktivnosti faktorja VIII

	Meritve	Časovni okvir	Pogostnost spremljanja^a
Pred aplikacijo	Preiskave delovanja jeter	V 3 mesecih pred infuzijo	Izhodiščna meritev
	Ocena nedavne fibroze	V 6 mesecih pred infuzijo	
Po aplikaciji	Vrednost ALT in aktivnost faktorja VIII ^b	Prvih 26 tednov	Tedensko
		26. – 52. teden (1. leto)	Vsaka 2 do 4 tedne
		1. leto do konca 2. leta	<ul style="list-style-type: none"> Vsake 3 mesece za bolnike z ravnmi aktivnosti faktorja VIII > 5 i.e./dl Pri bolnikih z ravnmi aktivnosti faktorja VIII ≤ 5 i.e./dl razmislite o pogostejšem spremljanju ter upoštevajte stabilnost ravni faktorja VIII in dokaze o krvavitvah.
		Po 2. letu	<ul style="list-style-type: none"> Vsake 6 mesecev za bolnike z ravnmi aktivnosti faktorja VIII > 5 i.e./dl Pri bolnikih z ravnmi aktivnosti faktorja VIII ≤ 5 i.e./dl razmislite o pogostejšem spremljanju ter upoštevajte stabilnost ravni faktorja VIII in dokaze o krvavitvah.

^a Med zmanjševanjem odmerka kortikosteroidov je priporočljivo spremljanje vsak teden ali glede na klinične indikacije. V posameznih primerih je lahko indicirana tudi prilagoditev pogostnosti spremljanja.

^b Poleg spremljanja vrednosti ALT je treba spremljati še vrednosti AST in CPK, na podlagi česar je mogoče izločiti druge vzroke za povišanje vrednosti ALT (ki vključujejo morebitno hepatotoksična zdravila ali sredstva, uživanje alkohola ali naporne fizične dejavnosti).

Če se bolnik vrne na profilaktično uporabo koncentratov s faktorjem VIII/hemostatskih sredstev za nadziranje hemostaze, naj spremljanje in obvladovanje potekata v skladu z navodili za ta sredstva. Letni kontrolni zdravstveni pregled mora vključevati preiskave delovanja jeter.

Variabilnost aktivnosti faktorja VIII

Variabilnost ravni aktivnosti faktorja VIII med posameznimi bolniki je bila opažena po aplikaciji brez ugotovljenih možnih dejavnikov variabilnosti. V študiji 270-301 variabilnosti med posameznimi bolniki ni bilo mogoče pojasniti z izhodiščnimi značilnostmi bolnikov, demografskimi podatki ali drugimi napovedovalnimi dejavniki. Nekateri bolniki imajo lahko po zdravljenju z zdravilom ROCTAVIAN nizke ravni aktivnosti faktorja VIII, vendar imajo lahko še vedno klinično korist v zvezi z zmanjšanjem potrebe po eksogenem faktorju VIII in letnimi stopnjami krvavitev. V populaciji študije je bilo pri temnopoltih bolnikih mogoče opaziti trend nižjih ravni aktivnosti faktorja VIII. Glede na majhen vzorec, omejeno število ustanov, v katere so bili vključeni temnopolti

bolniki glede na celotno populacijo, prisotnost morebitnih zavajajočih dejavnikov in več *post-hoc* analiz je bil ta trend nezadosten, da bi omogočal pomembne zaključke o razlikah v stopnjah odziva glede na raso ali druge povezane dejavnike, ki vplivajo na izražanje faktorja VIII po infuziji valoktokogen roksaparboveka. Kljub razlikam v ravneh aktivnosti faktorja VIII so bile vrednosti letne stopnje krvavitev in letne uporabe faktorja VIII podobne pri vseh rasah.

Zdravljenje s kortikosteroidi

V študiji 270-301 se je zdravljenje s kortikosteroidi uvedlo po opaženem povišanju vrednosti ALT za blažnje morebitnih vnetnih odzivov in povezanih možnih zmanjšanj izražanja faktorja VIII. Zagotovi se priporočeni režim aplikacije kortikosteroidov glede na trenutno klinično izkušnjo. Za tveganja in potrebne previdnostne ukrepe je priporočljivo, da preberete informacije o kortikosteroidnem zdravlilu.

Če se bolnikova vrednost ALT zviša nad vrednost 1,5-kratnika izhodiščne vrednosti (glejte definicijo izhodiščne vrednosti zgoraj v razdelku »Spremljanje delovanja jeter in faktorja VIII«) ali nad zgornjo mejo normale, se priporoča, da ocenite druge vzroke za povišanje vrednosti ALT (ki vključujejo morebitno hepatotoksična zdravila ali sredstva, uživanje alkohola ali naporne fizične dejavnosti). Razmisliti je treba o ponovitvi laboratorijskih preskusov vrednosti ALT v 24–48 urah in (če je to klinično indicirano) opravljanju dodatnih preskusov, da se izključijo drugi vzroki bolezni (glejte poglavje 4.5). Če drugega vzroka za povišanje vrednosti ALT ni, je treba hitro začeti režim aplikacije kortikosteroidov z dnevni odmerkom 60 mg prednizona (ali enakovrednim odmerkom drugega kortikosteroida), ki traja 2 tedna. Dnevni odmerek kortikosteroidov je mogoče postopoma zmanjševati, in sicer po korakih v skladu s tabelo 3. Če se vrednost ALT pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ALT, ki je bila večja od zgornje meje normale in je znašala vse do 1,25-kratnika zgornje meje normale, zviša nad 1,5-kratnik izhodiščne vrednosti, je treba uvesti režim aplikacije kortikosteroidov, opisan v tabeli 3.

Aplikacija kortikosteroidov pri bolnikih, pri katerih do 5. meseca ni bila dosežena raven aktivnosti faktorja VIII vsaj 5 i.e./dl, ni izboljšala izražanja faktorja VIII. Korist uvedbe režima uporabe kortikosteroidov ali njegovega podaljšanja po 5 mesecih je pri tej populaciji omejena, razen če gre za obravnavanje znatnega povišanja vrednosti ALT ali pomisleke glede stanja jeter.

Informacije o koristi začetka novega režima uporabe kortikosteroidov po prvem letu aplikacije zdravila ROCTAVIAN so omejene.

Tabela 3: Priporočeni režim aplikacije kortikosteroidov kot odziv na povišanje vrednosti ALT

	Režim (prednizon ali enakovreden odmerek drugega kortikosteroida)
Začetni odmerki ^a	60 mg dnevno 2 tedna
Zmanjševanje ^b	40 mg dnevno 3 tedne 30 mg dnevno 1 teden 20 mg dnevno 1 teden 10 mg dnevno 1 teden

^a Če se vrednost ALT po 2 tednih še naprej zvišuje ali se ne izboljša, odmerek kortikosteroidov povečajte na največ 1,2 mg/kg, potem ko izključite druge vzroke za povišanje vrednosti ALT.

^b Odmerek kortikosteroidov lahko začnete zmanjševati po 2 tednih, če vrednosti ALT ostanejo stabilne, in/ali bolj zgodaj, ko se vrednosti ALT začnejo zniževati. Zmanjševanje odmerkov lahko posameznemu bolniku prilagodite glede na potek sprememb delovanja jeter, pri čemer upoštevajte zdravstveno stanje bolnika, prenašanje kortikosteroidov in morebitne simptome prekinitve zdravljenja.

Če je uporaba kortikosteroidov kontraindicirana, je treba razmisliti o drugi imunosupresivni terapiji. Priporočljivo je vzpostaviti multidisciplinarno posvetovanje, ki vključuje hepatologa, s čimer

najustrezneje prilagodite alternativo zdravljenju s kortikosteroidi in spremljanje posameznemu stanju bolnika. Zdravniki morajo razmisliti o prenehanju dajanja kortikosteroidov tudi v primerih, ko kortikosteroidi niso učinkoviti ali jih bolnik ne prenaša. Izkušnje z uporabo drugih imunosupresivov so omejene (glejte poglavje 4.8). Če se vrednosti ALT kljub 4-tedenskem zdravljenju z največjim odmerkom kortikosteroidov ne izboljšajo in so višje od 3-kratnika zgornje meje normale, razmislite o uporabi drugih imunosupresivov, obenem pa razmislite o nadaljnji preiskavi za ugotavljanje drugih vzrokov za povišanje vrednosti ALT.

Potekajo preiskave, katerih namen je ugotoviti optimalen režim aplikacije kortikosteroidov.

Oceniti je treba bolnikovo zmožnost prejetja kortikosteroidov, ki je lahko potrebno v daljšem časovnem obdobju. Zagotoviti je treba, da so tveganja, povezana z opisanim režimom, verjetno sprejemljiva za posameznega bolnika.

Reakcije, povezane z infuzijo

Reakcije, povezane z infuzijo valoktokogen roksaparoveka, imajo lahko različne znake (kot so znaki, povezani s kožo, sluznico, dihali, prebavili, srcem in ožiljem, ter pireksija), zaradi katerih je morda treba zmanjšati hitrost infundiranja, prekiniti infuzijo, farmakološko ukrepati in podaljšati obdobje opazovanja (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Med infuzijo in po njej je treba opazovati, ali se pri bolniku pojavijo morebitne akutne reakcije na infuzijo (glejte poglavje 4.8). Pred odpustom bolnika mu je treba naročiti, naj v primeru nove ali ponovljene reakcije poišče zdravstveno pomoč.

Tveganje za trombotične dogodke

Povečanje aktivnosti faktorja VIII lahko pri bolniku povzroči individualno in večstransko tveganje za dogodke venske in arterijske tromboze. Izkušenj z bolniki z ustreznimi predhodnimi dogodki venske ali arterijske tromboze/trombembolije ali znano predhodno trombofilijo ni.

Pri nekaterih bolnikih se je pojavil dvig ravni aktivnosti faktorja VIII na ravni, višje od zgornje meje normale (glejte poglavje 4.8).

Pred aplikacijo valoktokogen roksaparoveka in po njej je treba oceniti dejavnike tveganja bolnikov za trombozo in splošne dejavnike tveganja za srčno-žilne dogodke. Na podlagi doseženih ravni aktivnosti faktorja VIII je treba bolnikom individualno svetovati v skladu z njihovim stanjem. Bolniki morajo v primeru znakov ali simptomov, ki bi lahko pomenili trombotični dogodek, takoj poiskati zdravstveno pomoč.

Kontracepcijska zaščita v zvezi z izločanjem transgene DNA v spermo

Moške bolnike je treba seznaniti s tem, da morajo skupaj s partnericami v rodni dobi uporabljati kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.6).

Darovanje krvi, organov, tkiv in celic

Ni izkušenj z darovanjem krvi ali organov, tkiv in celic za transplantacije po genskem zdravljenju z vektorji virusa AAV. Zato bolniki po prejemu tega zdravila ne smejo darovati krvi ali organov, tkiv ali celic za transplantacije. Te informacije so navedene na kartici za bolnika, ki jo je treba po zdravljenju dati bolniku.

Imunokompromitirani bolniki

V klinične študije pred registracijo niso bili vključeni imunokompromitirani bolniki, vključno z bolniki, ki so v 30 dneh pred infuzijo valoktokogen roksaparoveka prejeli imunosupresivna zdravila. Varnost in učinkovitost tega zdravila pri teh bolnikih nista dokazani. Uporaba pri

imunokomprimiranih bolnikih temelji na presoji predpisovalca, pri čemer je treba upoštevati splošno zdravstveno stanje bolnika in možnost za uporabo kortikosteroidov po zdravljenju z valoktokogen roksaparvovekom.

Bolniki, pozitivni na virus HIV

V okviru kliničnih študij se je z valoktokogen roksaparvovekom zdravilo samo nekaj bolnikov, okuženih z virusom HIV. Od tega je pri enem bolniku prišlo do povišanja jetrnih encimov, ki kaže na interakcijo z efavirenzom, ki je del bolnikovega režima zdravljenja okužbe z virusom HIV. Glede na tveganje za hepatotoksičnost in/ali učinek na izražanje faktorja VIII je treba obstoječe protiretrovirusno zdravljenje bolnika z virusom HIV skrbno oceniti pred začetkom zdravljenja in po zdravljenju z valoktokogen roksaparvovekom. Z zdravnikom, ki zdravi okužbo z virusom HIV, se je treba posvetovati in razmisliti, ali je manj hepatotoksično protiretrovirusno zdravljenje na voljo in primerno za bolnika, ter (če je tako indicirano) pri bolniku preiti na novo protiretrovirusno zdravljenje, ko je to mogoče (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z aktivnimi okužbami

Ni izkušenj z aplikacijo zdravila ROCTAVIAN pri bolnikih z aktivnimi okužbami (kot so akutne okužbe dihal ali akutni hepatitis) ali nenadzorovanimi kroničnimi okužbami (kot je kronični aktivni hepatitis B). Obstaja možnost, da te okužbe vplivajo na odziv na valoktokogen roksaparvovek in zmanjšajo njegovo učinkovitost in/ali povzročijo neželene učinke. Zato je to zdravilo kontraindicirano za bolnike z navedenimi okužbami (glejte poglavje 4.3). V primeru znakov ali simptomov akutnih ali nenadzorovanih kroničnih aktivnih okužb je treba zdravljenje preložiti, dokler ni okužba odpravljena ali nadzorovana.

Bolniki z zaviralci faktorja VIII, kontrola prisotnosti zaviralcev

Bolniki, ki imajo oziroma so imeli zaviralce (nevtralizirajoča protitelesa) faktorja VIII, niso bili vključeni v klinične študije. Ni znano, ali ti zaviralci vplivajo na varnost ali učinkovitost valoktokogen roksaparvoveka oziroma v kakšnem obsegu.

Vsi bolniki pri vseh ocenjenih časovnih točkah po infuziji so bili negativni na zaviralce faktorja VIII.

Zdravilo ROCTAVIAN ni indicirano za uporabo pri bolnikih z anamnezo zaviralcev faktorja VIII.

Po aplikaciji valoktokogen roksaparvoveka je treba s kliničnim opazovanjem in laboratorijskimi preskusi spremljati, ali se pri bolnikih pojavijo zaviralci faktorja VIII.

Uporaba koncentratov s faktorjem VIII ali hemostatskih sredstev po zdravljenju z valoktokogen roksaparvovekom

Po aplikaciji valoktokogen roksaparvoveka:

- Koncentrate s faktorjem VIII/hemostatska sredstva je treba uporabljati v primeru invazivnih posegov, operacije, poškodb ali krvavitev v skladu s trenutnimi smernicami za zdravljenje za obvladovanje hemofilije in glede na trenutne ravni aktivnosti faktorja VIII bolnika.
- Če so ravni aktivnosti faktorja VIII bolnika dosledno pod 5 i.e./dl in je pri bolniku prišlo do ponovljenih spontanih krvavitev, morajo zdravniki razmisliti o uporabi koncentratov s faktorjem VIII/hemostatskih sredstev, da se takšne epizode čim bolj omeji, in sicer skladno s trenutnimi smernicami za zdravljenje za obvladovanje hemofilije. Tarčne sklepe je treba zdraviti v skladu z ustreznimi smernicami za zdravljenje.

Ponovitev zdravljenja in vpliv na druge vrste zdravljenja na osnovi virusov AAV

Ni še znano, ali se zdravljenje z valoktokogen roksaparvovekom lahko ponovi oziroma pod kakšnimi pogoji ter do kakšne mere bi lahko navzkrižno reagirajoča protitelesa medsebojno vplivala na kapside

vektorjev virusa AAV, ki se uporabljajo pri drugih genskih zdravljenjih, kar bi lahko vplivalo na njihovo učinkovitost.

Tveganje za malignom kot posledica integracije vektorja

Analiza mesta integracije se je izvedla na vzorcih jeter 5 bolnikov, zdravljenih z zdravilom ROCTAVIAN v okviru kliničnih študij. Vzorci so se zbirali približno 0,5–4,1 leta po odmerku. Integracija vektorja v humano genomsko DNA je bila ugotovljena pri vseh vzorcih.

Zdravilo ROCTAVIAN se lahko vstavi tudi v DNA drugih človeških telesnih celic (kot je bilo opaženo pri vzorcih DNA parotidne žleze enega bolnika, ki je bil zdravljen z zdravilom ROCTAVIAN v okviru klinične študije). Klinična pomembnost posameznih dogodkov integracije do danes ni znana, vendar se priznava, da bi lahko posamezni dogodki integracije prispevali k morebitnemu tveganju za malignom (glejte poglavje 5.3).

Doslej niso poročali o primerih malignomov, povezanih z zdravljenjem z zdravilom ROCTAVIAN. Če se razvije malignom, se je treba obrniti na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in pridobiti navodila za zbiranje vzorcev bolnikov za analizo mesta integracije.

Dolgoročno spremljanje

Od bolnikov se pričakuje, da so vključeni v register za spremljanje hemofilikov v obdobju 15 let, s čimer se bosta dokazali dolgoročna učinkovitost in varnost tega genskega zdravljenja.

Vsebnosti natrija

To zdravilo vsebuje 29 mg natrija na vialo, kar je enako 1,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pred aplikacijo valoktokogen roksaparoveka je treba pregledati, katera zdravila bolnik trenutno jemlje, in določiti, ali jih je treba spremeniti, da se prepreči predvidene interakcije, opisane v tem poglavju.

Po aplikaciji valoktokogen roksaparoveka je treba zlasti v prvem letu spremljati zdravila, ki jih bolnik sočasno jemlje, glede na stanje jeter in tveganje bolnika pa je treba oceniti, ali je treba sočasna zdravila spremeniti. Ko začne bolnik jemati novo zdravilo, se priporoča pozorno spremljanje vrednosti ALT in aktivnosti faktorja VIII (npr. od tedensko do vsaka 2 tedna v prvem mesecu), da se oceni morebitne učinke na te ravni.

Študij medsebojnega delovanja *in vivo* niso izvedli.

Izotretinoin

Pri enem bolniku se je po začetku sistemskega zdravljenja z izotretinoinom zaznala zmanjšana aktivnost faktorja VIII brez povišanja vrednosti ALT po infuziji valoktokogen roksaparoveka; aktivnost faktorja VIII je znašala 75 i.e./dl v 60. tednu in se je prehodno znižala na manj kot 3 i.e./dl v 64. tednu po začetku zdravljenja z izotretinoinom. Po prenehanju zdravljenja z izotretinoinom v 72. tednu se je aktivnost faktorja VIII dvignila na 46 i.e./dl v 122. tednu. Izotretinoin lahko modulira izražanje nekaterih genov. Izotretinoina se ne priporoča pri bolnikih, ki imajo koristi od zdravljenja z zdravilom ROCTAVIAN, ker lahko vpliva na izražanje faktorja VIII. Treba je razmisliti o uporabi zdravljenj, ki ne vključujejo izotretinoina.

Hepatotoksična zdravila ali snovi

Izkušnje z uporabo tega zdravila pri bolnikih, ki prejemajo hepatotoksična zdravila ali uporabljajo hepatotoksične snovi, so omejene. Varnost in učinkovitost valoktokogen roksaparoveka pri bolnikih v teh okoliščinah nista dokazani (glejte poglavje 4.4).

Pri enem bolniku, pozitivnem na virus HIV, ki se je zdravil s protiretrovirusnim zdravljenjem z efavirenzom, lamivudinom in tenofovirjem, je prišlo do asimptomatičnega povišanja vrednosti ALT, AST in GGT na 3. stopnjo (> 5,0-kratnik zgornje meje normale) ter povišanja vrednosti serumskega bilirubina na 1. stopnjo po enotnih terminoloških merilih za neželene dogodke (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) (> zgornja meja normale in do 1,5-kratnika zgornje meje normale) v 4. tednu, kar kaže na interakcijo z efavirenzom (glejte poglavje 4.4). Reakcija se ni odzvala na zdravljenje s kortikosteroidi, odzvala pa se je na prekinitev zdravljenja z efavirenzom in je bila odpravljena, ko se je namesto bolnikovega protiretrovirusnega zdravljenja začelo uporabljati režim brez efavirena. Bolnik je pozneje znova začel profilaktično uporabo koncentratov s faktorjem VIII/hemostatskih sredstev.

Pred aplikacijo valoktokogen roksaparoveka pri bolnikih, ki jemljejo morebitno hepatotoksična zdravila ali uporabljajo druga hepatotoksična sredstva (vključno z alkoholom, morebitno hepatotoksičnimi izdelki rastlinskega izvora in prehranskimi dodatki), in pri odločanju glede sprejemljivosti takih sredstev po zdravljenju z valoktokogen roksaparovekom morajo zdravniki upoštevati, da lahko zmanjšajo učinkovitost valoktokogen roksaparoveka in povečajo tveganje za več resnih jetrnih reakcij, zlasti v prvem letu po aplikaciji valoktokogen roksaparoveka (glejte poglavje 4.4).

Interakcije s sredstvi, ki lahko zmanjšajo ali zvišajo koncentracijo kortikosteroidov v plazmi

Sredstva, ki lahko zmanjšajo ali povečajo koncentracijo kortikosteroidov v plazmi (npr. sredstva, ki inducirajo ali zavirajo citokrom P450 3A4), lahko zmanjšajo učinkovitost zdravljenja s kortikosteroidi ali povzročijo več neželenih učinkov, povezanih s tem zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Cepjenja

Pred infuzijo valoktokogen roksaparoveka se prepričajte, da je bolnik prejel vsa potrebna cepjenja. Razpored cepljenj bolnika bo morda treba prilagoditi sočasnemu imunomodularnemu zdravljenju (glejte poglavje 4.4). Med imunomodularnim zdravljenjem se bolnikom ne sme dati živih cepiv.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Namenske študije o plodnosti/embrio-fetalne študije na živalih za določanje, ali bi bila uporaba pri ženskah v rodni dobi ali med nosečnostjo lahko škodljiva za novorojenca (teoretično tveganje za virusno integracijo vektorja v fetalne celice prek vertikalnega prenosa), niso bile izvedene. Poleg tega ni na voljo podatkov za priporočanje trajanja uporabe kontracepcijske zaščite pri ženskah v rodni dobi. Zato uporaba zdravila ROCTAVIAN pri ženskah v rodni dobi ni priporočljiva.

Kontracepcija po aplikaciji pri moških

V kliničnih študijah je bila transgena DNA po aplikaciji zdravila ROCTAVIAN začasno zaznana v spermi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

6 mesecev po aplikaciji zdravila ROCTAVIAN:

- morajo zdravljeni bolniki z reproduktivno zmožnostjo in njihove partnerice v rodni dobi preprečevati ali preložiti spočetje otroka z uporabo dvojne mehanske kontracepcije; in
- moški ne smejo darovati sperme.

Nosečnost

Ni izkušenj v povezavi z uporabo tega zdravila med nosečnostjo. Študije razmnoževanja pri živalih se z zdravilom ROCTAVIAN niso izvedle. Ni znano, ali lahko to zdravilo v primeru aplikacije pri nosečnici škoduje plodu oziroma ali lahko vpliva na sposobnost razmnoževanja. Zdravila ROCTAVIAN ne smete uporabljati pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se valoktokogen roksaparvovek izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravilo ROCTAVIAN se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Neklinične ali klinične študije za ocenjevanje učinka valoktokogen roksaparvoveka na plodnost niso bile izvedene (glejte Kontracepcija po aplikaciji pri moških).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Infuzija valoktokogen roksaparvoveka ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, kot so začasna pedsinkopa, omotica, utrujenost in glavobol, ki so se pojavili kmalu po aplikaciji, je treba bolnikom svetovati, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, dokler niso prepričani, da to zdravilo nanje nima neželenega učinka (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki zdravila ROCTAVIAN so bili povišanje vrednosti ALT (80 %), AST (67 %) in LDH (54 %), navzea (37 %) in glavobol (35 %).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, opisani v nadaljevanju, temeljijo na skupno 141 bolnikih iz študij 270-201 in 270-301, ki so prejeli odmerek 6×10^{13} vg/kg (glejte poglavje 5.1).

Neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu po MedDRA in po pogostnosti. Pogostnosti so razvrščene tako: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 4: Tabelarični seznam neželenih učinkov valoktokogen roksaparvoveka

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	gripi podobni simptomi	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	ravni aktivnosti faktorja VIII nad zgornjo mejo normale ^a	zelo pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostna reakcija ^b	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica ^b	pogosti
	predsinkopa ^b	občasni
Srčne bolezni	povišan krvni tlak ^b	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja ^b	občasni
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, driska	zelo pogosti
	dispepsija	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov ^c	povišanje vrednosti ALT, AST, GGT, bilirubina in LDH	zelo pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj ^d , pruritus ^b	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	povišanje vrednosti CPK	zelo pogosti
	mialgija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ^e	zelo pogosti
	reakcije, povezane z infuzijo ^f	pogosti

^a Eden ali več primerov ravni aktivnosti faktorja VIII nad 170 i.e./dl (zgornja meja normale uporabljenega preskusa CSA) ali nad 150 i.e./dl (zgornja meja normale uporabljenega preskusa OSA). Glejte »Opis izbranih neželenih učinkov«.

^b Upoštevano kot neželeni učinek le v prvih 48 urah po infuziji.

^c Odraža laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti nad zgornjo mejo normale.

^d Izpuščaj vključuje makulopapulozni izpuščaj in urtikarijo.

^e Utrujenost vključuje letargijo in nelagodje.

^f Reakcije, povezane z infuzijo, vključujejo znake, kot so znaki, povezani s kožo, sluznico in dihali (vključno z urtikarijo, pruritisom, makulopapuloznim izpuščajem, kihanjem, kašljanjem, dispnejo, rinorejo, solzenjem in občutkom zbadanja v grlu), znaki, povezani s prebavili (vključno z navzeo in drisko), znaki, povezani s srcem in ožiljem (vključno s povišanim krvnim tlakom, hipotenzijo, tahikardijo in predsinkopo), in znaki, povezani z mišicami in skeletom (vključno z mialgijo in bolečinami v ledvenem predelu hrbta), ter pireksijo, krče in mrazenje.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije, povezane z infuzijo

Pri enajstih bolnikih (8 %; 11/141) je prišlo do reakcij, povezanih z infuzijo, pri čemer je do simptomov prišlo med infuzijo ali v 6 urah po njej, vključevali pa so enega ali več od naslednjih znakov: znaki, povezani s kožo, sluznico in dihali (vključno z urtikarijo, pruritisom, makulopapuloznim izpuščajem, kihanjem, kašljanjem, dispnejo, rinorejo, solzenjem in občutkom zbadanja v grlu), znaki, povezani s prebavili (vključno z navzeo in drisko), znaki, povezani s srcem in

ožiljem (vključno z povišanim krvnim tlakom, hipotenzijo, tahikardijo in predsinkopo), znaki, povezani z mišicami in skeletom (vključno z mialgijo in bolečinami v ledvenem predelu hrbta), ter pireksija, krči in mraženje. Mediana časa do pojava je znašala 1 uro (razpon: 0,25; 5,87) od začetka infuzije, mediana trajanja pojava pa je znašala 1 uro. Pri štirih bolnikih je do reakcij prišlo med infuzijo. Pri treh od teh bolnikov je prišlo do preobčutljivostne reakcije 3. stopnje po merilih CTCAE in potrebna je bila začasna prekinitve infuzije, ki se je nato znova nadaljevala pri nižji hitrosti. Infuzija se je dokončala pri vseh bolnikih, pri katerih je prišlo do reakcij, povezanih z infuzijo. Sedem od 11 bolnikov je prejelo eno ali več od naslednjih zdravil: sistemski antihistaminiki, kortikosteroidi in/ali antiemetiki. Poleg tega je 1 bolnik prejel intravenske tekočine in epinefrin. Vse reakcije, povezane z infuzijo, so izzvenele brez posledic.

Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti v jetrih

V tabeli 5 so opisane laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti v jetrih po aplikaciji zdravila ROCTAVIAN. Povišanje vrednosti ALT je še nadalje značilno izraženo, hkrati pa lahko pride še do zmanjšanja aktivnosti faktorja VIII, kar lahko pomeni potrebo po začetku zdravljenja s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.4.).

Tabela 5: Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti v jetrih pri bolnikih, ki so prejeli 6×10^{13} vg/kg zdravila ROCTAVIAN v študijah 270-201 in 270-301

	Število bolnikov (%) N = 141
Povišanje vrednosti ALT nad zgornjo mejo normale	113 (80 %)
2. stopnja po merilih CTCAE ^a	28 (20 %)
3. stopnja po merilih CTCAE ^b	12 (9 %)
Povišanje vrednosti AST nad zgornjo mejo normale^c	95 (67 %)
2. stopnja po merilih CTCAE ^a	15 (11 %)
3. stopnja po merilih CTCAE ^b	9 (6 %)
Povišanje vrednosti GGT nad zgornjo mejo normale^c	19 (13 %)
2. stopnja po merilih CTCAE ^a	1 (1 %)
3. stopnja po merilih CTCAE ^b	1 (1 %)
Povišanje vrednosti bilirubina nad zgornjo mejo normale^{c,d}	17 (12 %)
2. stopnja po merilih CTCAE ^c	5 (4 %)
Povišanje vrednosti LDH nad zgornjo mejo normale	76 (54 %)

^a 2. stopnja po merilih CTCAE: > 3,0 in vse do 5,0-kratnika zgornje meje normale

^b 3. stopnja po merilih CTCAE: > 5,0-kratnik zgornje meje normale

^c Vrednosti po izhodišču temeljijo na največji stopnji po merilih CTCAE.

^d Pri nobenem bolniku ni prišlo do povišanja 3. stopnje po merilih CTCAE.

^e 2. stopnja po merilih CTCAE: > 1,5 in vse do 3,0-kratnika zgornje meje normale

Povišanje vrednosti ALT

Do večine povišanj vrednosti ALT nad zgornjo mejo normale (50 %) je prišlo v prvih 26 tednih; do 34 % povišanj vrednosti ALT je prišlo v obdobju od 27. do 52. tedna, 16 % povišanj vrednosti ALT pa je prišlo po 52 tednih po aplikaciji. Mediana trajanja povišanj vrednosti ALT nad zgornjo mejo normale je znašala 2 tedna. Pri 91 od 141 bolnikov (65 %) je prišlo do dveh ali več epizod povišanja vrednosti ALT nad zgornjo mejo normale.

Pri dvanajstih (9 %) bolnikih je prišlo do povišanja vrednosti ALT 3. stopnje (skupno 15 epizod). Razpon povišanj vrednosti ALT 3. stopnje je znašal od 216 i.e./dl do 623 i.e./dl. Do večine povišanj vrednosti ALT 3. stopnje (73 %) je prišlo v prvih 26 tednih, 3 (20 %) so se pojavili v obdobju od 27. do 52. tedna, 1 (7 %) pa po 52 tednih po aplikaciji. Vsa povišanja vrednosti ALT 3. stopnje se je odpravilo s kortikosteroidi, vključno pri 2 bolnikih, ki sta i.v. prejela metilprednizolon.

Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do povišanja vrednosti ALT nad zgornjo mejo normale, je mediana (razpon) časa do začetnega znižanja vrednosti ALT (opredeljeno kot prvi padec vsaj 10 enot/l ali ALT \leq zgornja meja normale) po novem režimu uporabe kortikosteroidov ali povečanju odmerka kortikosteroidov znašala 8 (2; 71) dni.

Uporaba imunosupresivov za preprečevanje ali blaženje povišanja vrednosti ALT

V študiji 270-301 je 106 od 134 bolnikov (79 %) prejelo zdravljenje s kortikosteroidi (prednizon ali prednizolon) kot odziv na povišanje vrednosti ALT z začetkom pri mediani 8 tednov po aplikaciji zdravila ROCTAVIAN. Večina teh bolnikov (93 %; 99 od 106) je zdravljenje s kortikosteroidi začela v prvih 26 tednih, 6 bolnikov (4 %) je zdravljenje s kortikosteroidi začelo med 26. in 52. tednom, 1 bolnik pa je zdravljenje s kortikosteroidi začel po 52 tednih. Razpon časa za uvedbo kortikosteroidov je bil odvisen od spremenljivosti časa prvega povišanja vrednosti ALT pri bolnikih in razlikah v opredeljenih merilih praga vrednosti ALT za uvedbo kortikosteroidov, ki so se spreminjale med študijo. Mediana (razpon) skupnega trajanja uporabe kortikosteroidov (vključno s ponovitvijo zdravljenja) je znašala 33 tednov (3; 86). Podaljšano zdravljenje s kortikosteroidi so opazili tudi pri bolnikih, ki niso dosegali ravni aktivnosti faktorja VIII > 5 i.e./dl (bolniki s slabim odzivom). Podaljšanje trajanja zdravljenja s kortikosteroidi ni znatno koristilo ravnem faktorja VIII (glejte poglavje 4.4).

V študiji 270-301 so bolniki prejeli druge imunosupresive, ki niso bili prednizon ali prednizolon, in sicer zaradi neprenašanja kortikosteroidov ali njihove neučinkovitosti. Pri 17 (13 %) bolnikih so bile vrednosti ALT pred prejemom drugih imunosupresivov nad zgornjo mejo normale. Ta zdravila so vključevala enega ali več od naslednjih: takrolimus, mikofenolat in budezonid. Metilprednizolon se je i.v. apliciralo 2 bolnikoma s povišanjem vrednosti ALT 3. stopnje.

Ravni aktivnosti faktorja VIII nad zgornjo mejo normale

V študijah 270-301 in 270-201 so opazili enega ali več primerov ravni aktivnosti faktorja VIII nad zgornjo mejo normale (glejte tabelo 6 in poglavje 4.4). Pri dveh bolnikih je prišlo do prehodnih ravni aktivnosti faktorja VIII nad mejo določljivosti poskusa (> 463 i.e./dl za CSA in > 500 i.e./dl za OSA). En bolnik je prejel enoksaparin za profilakso venske trombembolije glede na dejavnike tveganja tega bolnika. Pri štirih od 38 (11 %) bolnikov v študiji 270-301 in nobenem od bolnikov v študiji 270-201 so ravni aktivnosti faktorja VIII na datum prenehanja zbiranja podatkov ostale nad zgornjo mejo normale.

Tabela 6: Ravni aktivnosti faktorja VIII nad zgornjo mejo normale^a

	Študija 270-301 Populacija ITT (n = 134)		Študija 270-201 6 × 10 ¹³ vg/kg, kohorta (n = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Delež bolnikov n (%)	38 (28 %)	16 (12 %)	4 (57 %)	2 (29 %)
Čas do prvega ukrepa glede faktorja VIII > ULN (tedni)				
Povprečje (standardni odklon)	15,2 (7,8)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Mediana (razpon)	13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
Trajanje ukrepov glede faktorja VIII > ULN (tedni)				
Povprečji (standardni odklon)	27,4 (29,6)	20,2 (20,6)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Mediana (razpon)	11,8 (0,7; 97,7)	13,5 (0,7; 62,9)	31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (2,0; 2,7)

^a ULN (upper limit of normal; zgornja meja normale) > 150 i.e./dl za OSA in ULN > 170 i.e./dl za CSA.

Imunogenost

V študijah 270-201 in 270-301 so morali biti vsi zdravljeni bolniki, ki so se do takrat vsaj 150 dni zdravili z nadomestkom faktorja VIII, na presejalnem testu negativni na protitelesa proti virusu AAV5 in negativni na zaviralce faktorja VIII (< 0,6 BU) v preskusu Bethesda z nijmegensko modifikacijo (glejte poglavji 4.1 in 4.4).

Do datuma prenehanja zbiranja podatkov so vsi bolniki po infuziji zdravila ROCTAVIAN pri vseh ocenjenih časovnih točkah po infuziji ostali negativni na zaviralce faktorja VIII.

Pri vseh bolnikih je v 8 tednih po aplikaciji prišlo do serokonverzije s pozitivnim rezultatom na protitelesa proti virusu AAV5. Povprečne skupne vrednosti titrov protiteles proti virusu AAV5 so bile najvišje 36 tednov po aplikaciji in so do zadnje testirane časovne točke ostale stabilne.

Bolniki, zdravljeni z zdravilom ROCTAVIAN, so bili s preskusom IFN- γ ELISpot testirani za celični imunski odziv proti kapsidi virusa AAV5 in produktu transgena faktorja VIII. Celični imunski odzivi, specifični za kapsido virusa AAV5, so bili najprej zaznani v 2. tednu po aplikaciji odmerka in so se v prvih 52 tednih pogosto zmanjšali ali povrnili na negativno vrednost pri večini bolnikov, za katere so podatki na voljo. Celični imunski odzivi, specifični za kapsido virusa AAV5, so bili povezani z višjimi povprečnimi vrednostmi ALT pri ustreznih časovnih točkah.

Odzivi, specifični za faktor VIII, so bili zaznani pri manj preiskovancih in pogosto neredno pri eni časovni točki ter so se pri večini bolnikov povrnili na negativno vrednost. Povezave med celičnim imunskim odzivom na faktor VIII in vrednostjo ALT ali meritvami aktivnosti faktorja VIII ni bilo mogoče zaznati.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj z nenamerno infuzijo prevelikega volumna odmerka ni. Zdravljenje prekomernega odmerjanja mora biti simptomatsko in podporno, če je to potrebno. Prejemanje večjih odmerkov od priporočenega lahko povzroči višje ravni aktivnosti faktorja VIII in je teoretično lahko povezano z večjim tveganjem za trombotične dogodke.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: <še ni bila dodeljena>, oznaka ATC: <še ni bila dodeljena>

Mehanizem delovanja

Valoktokogen roksaparvovek je vektor za gensko zdravljenje na osnovi z adenovirusi povezanih virusov serotipa 5 (AAV5), ki povzroča izražanje oblike SQ rekombinantnega humanega faktorja VIII z izpuščeno domeno B (hFVIII-SQ), nadzira pa ga promotor, specifičen za jetrne celice. Izraženi hFVIII-SQ nadomesti manjkajoči koagulacijski faktor VIII, ki je potreben za učinkovito hemostazo. Po infuziji valoktokogen roksaparvoveka se vektorska DNA obdela *in vivo*, da se tvorijo episomalne transgene celotne dolžine, ki se ohranijo kot stabilne oblike DNA, ki podpirajo dolgoročno proizvodnjo hFVIII SQ.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični učinek valoktokogen roksaparvoveka se je ocenil na podlagi ravni aktivnosti faktorja VIII v obtoku (glejte spodnje podpoglavje »Klinična učinkovitost in varnost«).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost enkratne intravenske infuzije 6×10^{13} vg/kg valoktokogen roksaparvoveka se je ocenjevalo v odprti študiji 3. faze z eno skupino (študija 270-301) pri odraslih moških (starih 18 let in več) s hudo hemofilijo A (aktivnost preostalega faktorja VIII ≤ 1 i.e./dl). Bolniki so se vsaj 12 mesecev pred vključitvijo v študijo profilaktično zdravili z nadomestkom faktorja VIII in so bili izpostavljeni koncentratom s faktorjem VIII.

Iz študije so bili izključeni bolniki z aktivno okužbo s hepatitisom B ali C, resno fibrozo, ki jo je pokazala predhodna biopsija jeter (3. ali 4. stopnje po Batts-Ludwigovi lestvici ali enakovredne stopnje), znano cirozo jeter ali predhodnim malignomom na jetrih. Vrednosti ALT, AST, GGT, bilirubina in alkalne fosfataze so bile v študiji 270-301 normalne ali pa so znašale manj kot 1,25-kratnik zgornje meje normale, razen pri 2 bolnikih z Gilbertovim sindromom, ki sta imela povišano skupno vrednost bilirubina. Merila za izključitev v študiji 270-301 so bili zaznavna protitelesa proti virusu AAV5 pri presejanju, aktivne okužbe in/ali predhodni dogodki venske ali arterijske tromboze/trombembolije (tromboze, ki niso povezane s katetrom) ali znana trombofilija. Imunokompromitirani bolniki (vključno z bolniki, ki so jemali imunosupresivna zdravila) so bili izključeni. Glejte poglavje 4.4.

V študiji 270-301 je 134 bolnikov (populacija z namenom zdravljenja; ITT – intent-to-treat population), starih od 18 do 70 let (mediana: 30 let; 1 bolnik (0,7 %) je bil star 65 let ali več), prejelo 6×10^{13} vg/kg zdravila ROCTAVIAN z nadaljnjim spremljanjem od 66 do 197 tednov (povprečje: 122 tednov). V populacijo je bilo vključenih 72 % belcev (96 bolnikov), 14 % Azijcev (19 bolnikov), 11 % temnopoltih (15 bolnikov) in 3 % druge ali nedoločene rase. 132 bolnikov je bilo negativnih na virus HIV (modificirana populacija z namenom zdravljenja; mITT – modified intent-to-treat population). Pred vključitvijo v študijo 270-301 je 112 bolnikov predhodno sodelovalo v neintervencijski študiji z vsaj 6-mesečnimi prospektivno zbranimi izhodiščnimi podatki. Pri 106 od

134 bolnikov se je zdravljenje s kortikosteroidi uvedlo le kot odziv na povišanje vrednosti ALT (običajno z začetnim odmerkom 60 mg/dan in postopnim zmanjševanjem); glejte poglavje 4.8.

Primarna končna točka učinkovitosti je bila sprememba aktivnosti faktorja VIII v 104. tednu po infuziji zdravila ROCTAVIAN glede na izhodišče (pripisana vrednost 1 i.e./dl), kot se je izmerilo s preskusom CSA. Sekundarni končni točki učinkovitosti sta bili sprememba glede na izhodišče pri letni stopnji krvavitve, pri katerih je bil potreben eksogen faktor VIII, in letna uporaba eksogenega faktorja VIII v obdobju po profilaksi s faktorjem VIII.

Aktivnost faktorja VIII

Ravni aktivnosti faktorja VIII (i.e./dl) v določenem časovnem obdobju po infuziji zdravila ROCTAVIAN so glede na preskusa CSA in OSA poročane v tabeli 7. V kliničnih študijah so bili uporabljeni naslednji osrednji laboratorijski preskusi: elagična kislina pri OSA (podobni rezultati so bili pridobljeni za silicijev dioksid in kaolin) in goveji faktor IX pri CSA (podobni rezultati so bili pridobljeni za humani faktor IX). Za časovni profil aktivnosti faktorja VIII je običajno značilen trifazni odziv s hitrim povišanjem v približno prvih 6 mesecih, ki mu sledi začetno znižanje, nato pa bolj postopno zniževanje.

Tabela 7: Ravni aktivnosti faktorja VIII (i.e./dl) glede na čas pri bolnikih s hudo hemofilijo A^a (populacija ITT; n = 134)

Časovna točka	Bolniki (n)	Raven aktivnosti faktorja VIII (i.e./dl) ^b	
		CSA	OSA
6. mesec			
Povprečje (standardni odklon)	134	52,6 (54,8)	80,8 (79,5)
Mediana (razpon)		38,1 (0; 367,3)	60,5 (1,8; 483,9)
12. mesec			
Povprečje (standardni odklon)	134	42,4 (45,3)	63,4 (64,5)
Mediana (razpon)		23,9 (0; 231,2)	40,2 (0; 311,1)
18. mesec			
Povprečje (standardni odklon)	134	26,1 (30,8)	38,6 (44,1)
Mediana (razpon)		13,2 (0; 167,9)	21,4 (0; 232,2)
24. mesec			
Povprečje (standardni odklon)	134	22,7 (32,8)	35,6 (47,0)
Mediana (razpon)		11,7 (0; 187,1)	21,4 (0; 271,3)
36. mesec			
Povprečje (standardni odklon)	19	15,2 (20,4)	24,6 (29,6)
Mediana (razpon)		8,4 (0; 62,2)	15,0 (0; 93,4)

^a Bolniki s preostalo aktivnostjo faktorja VIII ≤ 1 i.e./dl skladno z anamnezo.

^b Glede na mediano meritev ravni aktivnosti faktorja VIII, izmerjenih v obdobju od 23. do 26. tedna za 6. mesec, v obdobju od 49. do 52. tedna za 12. mesec, v 4-tedenskem obdobju okoli 76. tedna za 18. mesec, v 4-tedenskem obdobju okoli 104. tedna za 24. mesec in v 156. tednu za 36. mesec.

Delež bolnikov, ki so dosegli prag ravni aktivnosti faktorja VIII, je po letih glede na preskusa CSA in OSA predstavljen v tabeli 8. Večina (95 %) bolnikov, ki so dosegli ravni aktivnosti faktorja VIII ≥ 5 i.e./dl, je to dosegla v 5 mesecih po infuziji.

Tabela 8: Bolniki, ki so dosegli prag aktivnosti faktorja VIII v študiji 270-301, po letih (populacija ITT; n = 134)

Dosežen prag aktivnosti faktorja VIII glede na preskus^a	1. leto N = 134 n (%)	2. leto N = 134 n (%)	3. leto N = 19 n (%)
CSA			
> 150 i.e./dl	7 (5 %)	2 (1 %)	0 (0 %)
40 – ≤ 150 i.e./dl	42 (31 %)	18 (13 %)	3 (16 %)
15 – < 40 i.e./dl	46 (34 %)	35 (26 %)	1 (5 %)
5 – < 15 i.e./dl	23 (17 %)	46 (34 %)	8 (42 %)
3 – < 5 i.e./dl	3 (2 %)	13 (10 %)	2 (11 %)
< 3 i.e./dl ^b	13 (10 %)	20 (15 %)	5 (26 %)
OSA			
> 150 i.e./dl	13 (10 %)	5 (4 %)	0 (0 %)
40 – ≤ 150 i.e./dl	55 (41 %)	30 (22 %)	4 (21 %)
15 – < 40 i.e./dl	43 (32 %)	47 (35 %)	6 (32 %)
5 – < 15 i.e./dl	13 (10 %)	32 (24 %)	4 (21 %)
1 – < 5 i.e./dl	8 (6 %)	12 (9 %)	2 (11 %)
< 1 i.e./dl ^b	2 (1 %)	8 (6 %)	3 (16 %)

^a Glede na mediano meritev ravni aktivnosti faktorja VIII, izmerjenih v obdobju od 49. do 52. tedna za 1. leto, v 4-tedenskem obdobju okoli 104. tedna za 2. leto in v 6-tedenskem obdobju okoli 156. tedna za 3. leto.

^b 3 i.e./dl je spodnja meja določljivosti uporabljenega preskusa CSA in 1 i.e./dl je spodnja meja določljivosti uporabljenega preskusa OSA.

Letna stopnja krvavitev in letna uporaba eksogenega faktorja VIII

V tabeli 9 so opisani rezultati letne stopnje krvavitev (ABR – annualised bleeding rate) in uporabe eksogenega faktorja VIII po zdravljenju z zdravilom ROCTAVIAN v študiji 270-301 za bolnike, ki so bili predhodno vključeni v neintervencijsko študijo.

Tabela 9: Letna stopnja krvavitev in letna uporaba faktorja VIII v izhodišču in po profilaksi s faktorjem VIII

		Študija 270-301 Bolniki iz neintervencijske študije N = 112	
		Izhodiščna vrednost	Obdobje po profilaksi s faktorjem VIII
Trajanje zbiranja podatkov (teden)	Povprečje (standardni odklon)	36,5 (9,4)	108,8 (10,4)
	Mediana (razpon)	32,9 (26; 68)	105,6 (91; 143)
ABR (št. krvavitev/leto) za krvavitve, zdravljene z nadomestkom eksogenega faktorja VIII			
Skupno^a	Povprečje (standardni odklon)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Mediana (razpon)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 17,3)
	Sprememba glede na izhodiščno vrednost		
	Povprečje (standardni odklon)	-4,1 (6,6)	
	95-odstotni IZ	-5,3; -2,9	
	Bolniki z 0 krvavitvami	32 %	74 %
Krvavitve v sklep	Povprečje (standardni odklon)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Mediana (razpon)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 12,3)
	Bolniki z 0 krvavitvami	44 %	83 %
Krvavitve v tarčni sklep^b	Povprečje (standardni odklon)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)
	Mediana (razpon)	0 (0; 9,2)	0 (0; 3,2)
	Bolniki z 0 krvavitvami	88 %	96 %
Spontane krvavitve	Povprečje (standardni odklon)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Mediana (razpon)	0 (0; 21,3)	0 (0; 12,8)
	Bolniki z 0 krvavitvami	55 %	83 %
Letna uporaba faktorja VIII			
Stopnja infuzije (št. infuzij/leto)	Povprečje (standardni odklon)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Mediana (razpon)	128,6 (39,5; 363,8)	0 (0; 59,8)
	Sprememba glede na izhodiščno vrednost		
	Povprečje (standardni odklon)	-133,3 (52,0)	
	95-odstotni IZ	-143,0; -123,5	
Stopnja uporabe (i.e./kg/leto)	Povprečje (standardni odklon)	3 961 (1 751)	70 (209)
	Mediana (razpon)	3 754 (1 296; 11 251)	0 (0; 1 480)
	Sprememba glede na izhodiščno vrednost		
	Povprečje (standardni odklon)	-3 891 (1 761)	
	95-odstotni IZ	-4 221; -3 562	
Bolniki z nič infuzijami faktorja VIII		0 %	61 %

^a Krvavitve zaradi kirurškega posega/postopkov niso vključene.

^b Izhodiščni tarčni sklepi, kot je ocenil raziskovalec, so se določili na presejalnem obisku.

Pri bolnikih v študiji 270-301 (populacija ITT) sta bili letna stopnja krvavitev za krvavitve, zdravljene z nadomestkom eksogenega faktorja VIII [mediana (razpon): 0 (0; 27,3) krvavitev na leto], in letna uporaba faktorja VIII [mediana (razpon): 0 (0; 50,7) infuzij na leto] podobni kot pri bolnikih, ki so bili predhodno vključeni v neintervencijsko študijo iz tabele 9, za obdobje po profilaksi s faktorjem VIII po zdravljenju z zdravilom ROCTAVIAN. Mediana (razpon) časa do prenehanja profilaktične uporabe koncentratov s faktorjem VIII je znašala 4 (0,1; 16,7) tedne, pri čemer se je pri 131 od 134 bolnikov uporaba prenehala v 8 tednih.

128 od 134 bolnikov (96 %) po zdravljenju z zdravilom ROCTAVIAN ni več potrebovalo profilakse; šest bolnikov se je vrnilo na stalno profilaktično uporabo faktorja VIII/drugih hemostatskih sredstev (razpon: 58; 165 tednov).

Dolgoročni učinek

Podatki o trajnosti zdravljenja so na tej stopnji še omejeni. Iz študije 270-301 so na voljo podatki o trajnosti za vsaj 2 leti. Poleg tega so na voljo podatki 5 let spremljanja 7 bolnikov, ki so v študiji 270-201 prejeli priporočeni odmerek 6×10^{13} vg/kg, bolniki pa so še naprej kazali klinično pomemben odziv na zdravljenje.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom ROCTAVIAN za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje hemofilije A (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ravni transgene DNA (skupna količina vektorske DNA) valoktokogen roksaparvoveka v različnih tkivih (ocenjeno v nekliničnih študijah), krvi in matriki izločkov so bile ugotovljene s kvantitativno metodo verižne reakcije s polimerazo (qPCR – quantitative polymerase chain reaction). Ta metoda je občutljiva na transgeno DNA, vključno z delci razgrajene DNA. Ne nakazuje, ali je DNA prisotna v kapsidi vektorja, celicah ali tekočinski fazi matrike (npr. krvni plazmi, semenski tekočini) oziroma ali je prisoten neokrnjen vektor. V študijah 270-201 in 270-301 se je matrike plazme in sperme nadalje ocenilo z merjenjem enkapsidirane (morebitno kužne) vektorske DNA z uporabo imunoprecipitacijske kvantitativne metode PCR.

Klinična farmakokinetika in izločanje

Po aplikaciji zdravila ROCTAVIAN je bila v krvi in vseh ocenjenih matrikah izločkov zaznana vektorska DNA, najvišje koncentracije pa so bile opažene 1–9 dni po aplikaciji. Najvišje koncentracije vektorske DNA so bile opažene v krvi, nato v slini, spermi, blatu in urinu. Najvišja koncentracija, ki je bila do zdaj opažena v krvi v študijah 270-201 in 270-301, je znašala 2×10^{11} vg/ml. Najvišja koncentracija katere koli matrike izločkov je znašala 1×10^{10} vg/ml. Ko se je v matriki dosegla najvišja vrednost, se je koncentracija transgene DNA enakomerno zniževala.

Pri 141 bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti, iz študij 270-201 in 270-301 je bilo enkapsidirano (morebitno kužno) vektorsko DNA mogoče zaznavati v plazmi do 10 tednov po aplikaciji zdravila ROCTAVIAN.

Od 140 bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti, v študijah 270-201 in 270-301 se je pri vseh doseglo očistek vektorske DNA s spermo, pri čemer je najdaljši čas do očistka znašal 36 tednov. Pri 138 bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti, v študijah 270-201 in 270-301 je najdaljši čas do očistka enkapsidirane (morebitno kužne) vektorske DNA s spermo znašal 12 tednov.

Do datuma prenehanja zbiranja podatkov je v obeh študijah pri vseh bolnikih do očistka prišlo z urinom, pri 140 (99 %) bolnikih je do očistka prišlo s slino, pri 119 (84 %) bolnikih pa z blatom. Najdaljši čas do očistka je znašal 8 tednov za urin, 26 tednov za slino in 88 tednov za blato.

Zdi se, da sta količina in trajanje izločanja neodvisna od aktivnosti faktorja VIII, dosežene pri bolniku.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Pri posebnih populacijah niso bile izvedene študije farmakokinetike z valoktokogen roksaparvovekom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Enkratna intravenska aplikacija 2×10^{14} vg/kg valoktokogen roksaparvoveka pri imunokompetentnih mišjih samcih z neokrnjeno koagulacijo (miši CD1), ki ji je sledilo do 26-tedensko obdobje opazovanja, je pokazala, da so ravni izraženega proteina hFVIII-SQ v plazmi in celotna aktivnost faktorja VIII v plazmi odvisne od odmerka. Transgena DNA je bila zaznana predvsem v vranici in jetrih, nižje ravni DNA pa so bile ob koncu študije (182. dan) še vedno zaznane v pljučih, mezenteričnem limfnem vozlu, ledvicah, srcu, testisih in možganih. Prepisi vektorske RNA so bili prav tako zaznani predvsem v jetrih, nizke ravni RNA pa so ob koncu študije (182. dan) ostale še v pljučih, srcu, možganih, ledvicah, limfnih vozlih, vranici in testisih.

Z valoktokogen roksaparvovekom ni bilo povezanih toksičnosti pri miših CD1, ki so jih po enkratnem odmerku do 2×10^{14} vg/kg opazovali 26 tednov, razen v povezavi z vzorcem krvavitev, nekroze in fibroze, do česar je primarno prišlo v srcu, pljučih, obodku in priželjcu, kar je bilo skladno s koagulopatijo, ki jo je verjetno povzročil nastanek protiteles, usmerjenih proti izraženemu hFVIII-SQ, ki so navzkrižno reagirala tudi z mišjo beljakovino faktorja VIII.

V študijah, ki niso bile študije dobrih laboratorijskih praks (GLP) in se jih je izvedlo na nečloveških primatih (NHP) z odmerkom do 6×10^{13} vg/kg, so opazili imunski odziv, specifičen za kapsido virusa AAV5, in imunski odziv, specifičen za heterologni protein hFVIII-SQ, kar je bilo povezano s prehodnim podaljšanjem aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa pri podskupini nečloveških primatov.

Genotoksičnost

Po oceni vzorcev jeter 12 nečloveških primatov, ki se jih je zbiralo do 26 tednov po aplikaciji odmerkov do 6×10^{13} vg/kg valoktokogen roksaparvoveka (kar je ustrezna raven odmerka za ljudi), je bila odkrita integracija vektorja (glejte Tveganje za malignom kot posledica integracije vektorja v poglavju 4.4).

Karcinogenost

Študije karcinogenosti z valoktokogen roksaparvovekom se niso izvedle.

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

Namenskih toksikoloških študij razmnoževanja in razvoja, vključno z embrio-fetalnimi ocenami in ocenami plodnosti, se za zdravilo ROCTAVIAN ni izvedlo, ker večino populacije bolnikov za zdravljenje z zdravilom ROCTAVIAN predstavljajo moški. Ocenjuje se, da se DNA hFVIII-SQ po i.v. injekciji odmerka 6×10^{13} vg/kg v testisih miši CD1 ohrani približno/do 67 tednov, zato se je možnost vertikalnega prenosa na potomce preučevalo pri miših Rag2^{-/-}. Pri ocenjevanju jeter mladičev F1 z metodo qPCR glede prisotnosti DNA hFVIII-SQ ni bilo primerov prenosa prek zarodne linije na mladiče, ki so jih spočeli mišji samci z dajanimi odmerki valoktokogen roksaparvoveka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

Odmrznjeno: kemična in fizična stabilnost pri uporabi po odmrzovanju je bila dokazana za 10 ur pri 25 °C, vključno z zadrževalnim časom v intaktni viali, časom za pripravo v brizge in časom za infundiranje (glejte poglavje 6.6).

Po potrebi je mogoče odmrznjeno intaktno vialo (z neprebodenim zamaškom) v hladilniku (2 °C–8 °C) hraniti največ 3 dni, in sicer v pokončnem položaju in zaščiteno pred svetlobo (npr. v originalni škatli).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. V nasprotnem primeru je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik (glejte poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno pri ≤ -60 °C. Zdravilo ROCTAVIAN mora ostati zamrznjeno, dokler ni bolnik pripravljen za zdravljenje, s čimer se zagotovi viabilnost zdravila za aplikacijo pri bolniku. Odmrznjenega zdravila ne zamrzujte znova.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte v pokončnem položaju.

Za pogoje shranjevanja po odmrzovanju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-ml viala (plastična smola iz cikličnega olefin polimera) z zamaškom (klorobutilna guma s prevleko iz fluoropolimera), tesnilom (aluminij) in prekrivno zaporko (polipropilen) z 8 ml raztopine za infundiranje.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Varnostni ukrepi, ki so potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali njegovo aplikacijo

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme (GSO).

Pri ravnanju z raztopino valoktokogen roksaparvoveka in materiali, ki so bili v stiku z raztopino (trdni in tekoči odpadki), je treba med pripravo, aplikacijo in odstranjevanjem nositi osebno zaščitno opremo (vključno s haljo, zaščitnimi očali, masko in rokavicami).

Zdravila ROCTAVIAN se ne sme izpostavljati svetlobi svetilke za razkuževanje z ultravijoličnim sevanjem.

Zdravilo ROCTAVIAN je treba pripraviti z aseptično tehniko.

Pri sestavljanju infuzijskega sistema je treba zagotoviti, da je površina komponent v stiku z raztopino zdravila ROCTAVIAN izdelana iz združljivih materialov, navedenih v tabeli 10.

Tabela 10: Združljivi materiali komponent infuzijskega sistema

Komponenta	Združljivi materiali
Brizge za infuzijsko črpalko	Cev iz polipropilena s konico bata iz sintetične gume
Zaporka brizge	Polipropilen
Infuzijska cevka ^a	Polietilen
Linijski filter	Filter iz polivinilidenfluorida s telesom iz polivinilklorida
Infuzijski kateter	Polimer na osnovi poliuretana
Petelinčki	Polikarbonat
Igle za izvlečenje iz vial	Nerjavno jeklo

^a Podaljški cevke ne smejo biti daljši od približno 100 cm.

Zdravilo ROCTAVIAN je treba infundirati s črpalko na brizgo z nadzorovano hitrostjo pretoka.

Pripraviti je treba naslednje brizge:

- Brizge, ki vsebujejo zdravilo ROCTAVIAN (število brizg je odvisno od volumna bolnikovega odmerka).
- Ena brizga, ki vsebuje raztopino za injiciranje z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za izpiranje infuzijske cevke po dokončani infuziji zdravila ROCTAVIAN.

Za infuzijo so potrebni linijski infuzijski filtri z nizko sposobnostjo vezave proteinov, primerni za velike volumne, z velikostjo por 0,22 mikrona in najvišjim tlakom delovanja, primernim za namestitve črpalke ali črpalke z brizgo. Na voljo mora biti zadostno število nadomestnih filtrov, in sicer skladno s specifikacijami filtra za največji volumen filtrirane tekočine.

Odmrzovanje in pregled

- Zdravilo ROCTAVIAN je treba odmrzniti pri sobni temperaturi. Vial ne odmrzujte ali segrevajte na noben drug način. Odmrzovanje traja približno 2 uri.
- Dokler posamezne viale ne želite odmrzniti, jo hranite v škatli. Zdravilo ROCTAVIAN je občutljivo na svetlobo.
- Iz škatel vzemite ustrezno število vial.
- Viale pregledajte in preverite, ali so na njih ali na zaporki prisotne poškodbe. V primeru poškodb jih ne uporabljajte.
- Viale namestite v pokončen položaj. Za optimalno odmrzovanje jih enakomerno razporedite ali namestite na stojala, ki so bila shranjena pri sobni temperaturi.
- Vizualno preverite, ali so vse viale odmrznjene. V njih ne smete videti ledu. Vsako vialo zelo nežno 5-krat preobrnite, da zmešate vsebino. Pomembno je, da se vsebina čim manj peni. Raztopino pred nadaljevanjem 5 minut pustite, da se poleže.
- Nato vizualno pregledajte popolnoma odmrznjene viale. Viale ne uporabite, če raztopina ni bistra, ni brezbarvna do blede rumena ali če vsebuje vidne delce.

Odmrznjeno raztopino za namene zagotavljanja mikrobiološke varnosti hranite v vialah, dokler je ne želite izvleči v brizgo za infuzijo.

Časovni okvir za nadaljnjo pripravo in aplikacijo

Po odmrzovanju je treba infuzijo raztopine pri 25 °C opraviti v 10-urnem obdobju stabilnosti pri uporabi (glejte poglavje 6.3). Trajanje infundiranja je odvisno od volumna in hitrosti infuzije ter bolnikovega odziva nanjo; tako lahko infundiranje pri bolniku, ki tehta 100 kg, na primer traja 2–5 ur ali dlje.

Izvlačenje v brizge

Z ostro iglo velikosti 18–21 G počasi izvlecite celotni izračunani volumen odmerka zdravila ROCTAVIAN iz vial v brizge.

Dodajanje linijskega filtra in polnjenje infuzijskega sistema

- Linijski filter vstavite blizu mesta za infuzijo.
- Cevko in filter napolnite z zdravilom ROCTAVIAN.
- Pri menjavi filtrov med infundiranjem za polnjenje in izpiranje uporabite raztopino za injiciranje z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida.

Aplikacija

- Teža zdravila ne aplicirajte, dokler raztopina ne doseže sobne temperature.
- Raztopino infundirajte v primerno periferno veno z infuzijskim katetrom in črpalko z brizgo, ki jo je mogoče programirati.
- Začetno hitrost infundiranja nastavite na 1 ml/min. Če bolnik to prenaša, je hitrost mogoče povečati za 1 ml/min. vsakih 30 minut do najvišje hitrosti 4 ml/min (glejte poglavje 4.2). Če je to klinično indicirano za reakcijo, povezano z infuzijo, zmanjšajte hitrost infundiranja ali infundiranje ustavite in po potrebi aplicirajte dodatna zdravila, kot so sistemski antihistaminiki, kortikosteroidi in/ali intravenske tekočine, za obravnavanje reakcije na infuzijo oziroma to storite pred nadaljevanjem infuzije. Pri nadaljevanju infuzije začnite s hitrostjo 1 ml/min. in za preostanek infuzije razmislite o ohranjanju hitrosti, ki jo je bolnik predhodno prenašal.
- Da bolnik prejme celoten odmerek, po infuziji zadnje brizge z zdravilom ROCTAVIAN infundirajte zadostno količino raztopine za injiciranje z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida skozi isto infuzijsko cevko in filter ter z enako hitrostjo infuzije.
- V nadaljnjem obdobju opazovanja ohranite venski dostop (glejte poglavje 4.4).

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

Razlito tekočino valoktokogen roksaparvoveka je treba pobrisati z vpojno gazo, območje razlitja pa je treba najprej razkužiti z raztopino belila, nato pa še z alkoholnimi krpami.

Previdnostni ukrepi, potrebni za odstranjevanje zdravila

Neuporabljeno zdravilo in odpadke, ki so bili v stiku z zdravilom ROCTAVIAN (trdni in tekoči odpadki), zavržite v skladu z lokalnimi smernicami za farmacevtske odpadke.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

EU/1/22/1668/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24. avgust 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred prihodom zdravila ROCTAVIAN na trg v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsaki državi članici, kjer bo zdravilo ROCTAVIAN na trgu, zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci in bolniki, skrbniki in opazovalci, ki bodo predpisovali, uporabljali ali nadzirali aplikacijo zdravila ROCTAVIAN, imeli dostop oziroma prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv. Ti dokumenti bodo prevedeni v lokalni jezik, da bodo zdravniki in bolniki razumeli predlagane ukrepe za zmanjševanje tveganj:

Izobraževalno gradivo za zdravnike

Paket izobraževalnega gradiva za bolnika

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vključevati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- vodnik za zdravstvene delavce;
- vodnik za bolnika;
- kartico za bolnika.

Vodnik za zdravstvene delavce:

- Izbira bolnikov: bolnike je treba izbrati za zdravljenje z zdravilom ROCTAVIAN glede na odsotnost protiteles proti virusu AAV5 z uporabo validiranega preskusa in stanje jeter glede na laboratorijske in slikovne podatke.
- Obveščanje glede pomembnega ugotovljenega tveganja za hepatotoksičnost ter pomembnih možnih tveganj za horizontalni prenos in prenos prek zarodne linije, razvoj zaviralcev faktorja VIII, malignosti v povezavi z integracijo vektorskega genoma in trombembolijo ter podrobnosti o načinih za zmanjševanje teh tveganj.
- Pred odločitvijo za zdravljenje se mora zdravstveni delavec pri predstavitvi možnosti zdravljenja z zdravilom ROCTAVIAN z bolnikom pogovoriti o tveganjih, koristih in dvomih v zvezi z zdravilom ROCTAVIAN, pri čemer mora:
 - omeniti, da ni ugotovljenih napovedovalnih dejavnikov za neodzivne bolnike ali bolnike s slabim odzivom. Bolniki, ki niso odzivni, so še vedno izpostavljeni dolgotrajnim tveganjem;
 - omeniti, da učinka dolgotrajnega zdravljenja ni mogoče napovedati;
 - omeniti, da ponovna aplikacija zdravila pri bolnikih, ki niso odzivni ali nanj nimajo več odziva, ni predvidena;
 - opomniti bolnike glede pomembnosti vključitve v register za nadaljnje spremljanje dolgoročnih učinkov;
 - omeniti, da je pri uporabi zdravila ROCTAVIAN v večini primerov potrebno sočasno dajanje kortikosteroidov za obvladovanje okvare jeter, ki jo lahko povzroči to zdravilo. Pri tem sta potrebna ustrezno spremljanje bolnikov in tehten razmislek o drugih sočasnih zdravilih, da se zmanjša tveganje za hepatotoksičnost in morebiten zmanjšan terapevtski učinek zdravila ROCTAVIAN.

Paket izobraževalnega gradiva za bolnika mora vsebovati:

- navodilo za uporabo;
- vodnik za bolnika;
- kartico za bolnika.

Vodnik za bolnika:

- Pomembno je popolno razumevanje koristi in tveganj pri zdravljenju z zdravilom ROCTAVIAN; kaj je znanega in kaj še ni znanega o dolgoročnih učinkih v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo.

- Zato se mora zdravnik pred sprejetjem odločitve o začetku zdravljenja z bolnikom pogovoriti o naslednjih vidikih:
 - Zdravljenje z zdravilom ROCTAVIAN morda ne bo prineslo koristi vsem bolnikom, razlogi za to pa niso znani. Bolniki, ki niso odzivni, so še vedno izpostavljeni dolgotrajnim tveganjem.
 - Pri uporabi zdravila ROCTAVIAN je v večini primerov potrebno sočasno dajanje kortikosteroidov za obvladovanje okvare jeter, ki jo lahko povzroči to zdravilo, zdravnik pa mora zagotoviti, da bodo bolniki na voljo za redne krvne preiskave za preverjanje odziva na zdravilo ROCTAVIAN in oceno stanja jeter. Bolniki morajo zdravstvenega delavca obvestiti o trenutni uporabi kortikosteroidov ali drugih imunosupresivov. Če bolnik ne more jemati kortikosteroidov, lahko zdravnik priporoči druga zdravila za obvladovanje težav z jetri.
 - Zdravilo ROCTAVIAN vsebuje virusni vektor, kar je lahko povezano s povečanim tveganjem za maligni tumor.
 - Podrobnosti o tem, kako se lahko prepoznajo pomembno ugotovljeno tveganje za hepatotoksičnost ter pomembna možna tveganja za horizontalni prenos in prenos prek zarodne linije, razvoj zaviralcev faktorja VIII, malignosti v povezavi z integracijo vektorskega genoma in trombembolijo ter zmanjšajo z rednim spremljanjem v skladu s priporočili zdravnikov.
 - Bolnik bo prejel kartico za bolnika, ki jo mora pokazati kateremukoli zdravniku ali medicinski sestri ob vsakem zdravniškem pregledu.
 - Pomembnost sodelovanja v registru bolnikov za dolgoročno spremljanje v obdobju 15 let.

Kartica za bolnika:

- Kartica je namenjena seznanjanju zdravstvenih delavcev, da je bolnik prejel zdravilo ROCTAVIAN za hemofilijo A.
- Bolnik mora pokazati kartico za bolnika zdravniku ali medicinski sestri ob vsakem obisku.
- Na kartici morajo biti navedeni posebni ukrepi za zmanjševanje tveganj, povezanih s hepatotoksičnostjo, horizontalnim prenosom in prenosom prek zarodne linije, razvojem zaviralcev faktorja VIII, malignostjo v povezavi z integracijo vektorskega genoma in trombembolijo.
- Kartica mora vsebovati opozorilo za zdravstvene delavce, da se bolnik verjetno zdravi s kortikosteroidi za zmanjševanje tveganja za hepatotoksičnost zaradi zdravljenja z zdravilom ROCTAVIAN.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za nadaljnjo opredelitev dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila ROCTAVIAN pri odraslih z resno obliko hemofilije A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII) brez anamneze zaviralcev faktorja VIII in zaznanih protiteles proti virusu AAV5 pripraviti in predložiti končne rezultate študije 270-401, študijo spremljanja bolnikov, vključenih v klinične študije.	31. julij 2038
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za nadaljnjo opredelitev dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila ROCTAVIAN pri odraslih z resno obliko hemofilije A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII) brez anamneze zaviralcev faktorja VIII in zaznanih protiteles proti virusu AAV5 pripraviti in predložiti končne rezultate študije 270-801, retrospektivne kohortne študije bolnikov, zdravljenih z valoktokogen roksaparvovekom, na podlagi podatkov iz registra v skladu z dogovorjenim protokolom.	30. junij 2044
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za nadaljnjo opredelitev dolgoročne učinkovitosti in nadaljnje obveščanje o razmerju med koristmi in tveganji zdravila ROCTAVIAN pri odraslih z resno obliko hemofilije A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII) v širši populaciji pripraviti in predložiti končne rezultate študije 270-601.	30. september 2042

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a(4) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za potrjevanje učinkovitosti in varnosti zdravila ROCTAVIAN pri odraslih z resno obliko hemofilije A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII) brez anamneze zaviralcev faktorja VIII in zaznanih protiteles proti virusu poslati končne rezultate, vključno s petletnim spremljanjem 3. faze, za študijo 270-301 z eno skupino.	30. junij 2025
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za potrjevanje učinkovitosti in varnosti zdravila ROCTAVIAN in ustreznega režima aplikacije kortikosteroidov ter za ugotavljanje napovedovalnih dejavnikov za neodzivne bolnike ali bolnike s slabim odzivom pri odraslih z resno obliko hemofilije A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII) poslati končne rezultate 3. faze študije 270-303 z eno skupino pri bolnikih, ki so prejeli profilaktični režim aplikacije kortikosteroidov. Predložiti je treba tudi vmesne podatke iz odprtih študij 270-203 in 270-205.	30. september 2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorskih genomov/ml, raztopina za infundiranje valoktokogen roksaparvovek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 16×10^{13} vektorskih genomov valoktokogen roksaparvoveka v 8-mililitrski raztopini.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: E339, E421, poloksamer 188, natrijev klorid in voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno pri ≤ -60 °C.
Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Shranjujte v pokončnem položaju.
Odmrznjenega zdravila ne zamrzujte znova.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.
Zavržite v skladu z lokalnimi smernicami za farmacevtske odpadke.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1668/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorskih genomov/ml, raztopina za infundiranje
valoktokogen roksaparvovek
Intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

8 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorskih genomov/ml, raztopina za infundiranje valoktokogen roksaparvovek

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zdravnik vam bo dal kartico za bolnika. Skrbno jo preberite in upoštevajte navodila na njej.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ROCTAVIAN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden prejmete zdravilo ROCTAVIAN
3. Način prejemanja zdravila ROCTAVIAN
4. Možni neželeni učinki
5. Način shranjevanja zdravila ROCTAVIAN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ROCTAVIAN in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo ROCTAVIAN

ROCTAVIAN je zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje učinkovino valoktokogen roksaparvovek. Zdravilo za gensko zdravljenje deluje tako, da v telo dovede gen za odpravo genetske pomanjkljivosti.

Za kaj uporabljamo zdravilo ROCTAVIAN

To zdravilo se uporablja za zdravljenje hude oblike hemofilije A pri odraslih, ki nimajo ali niso imeli zaviralcev faktorja VIII in nimajo protiteles proti vektorju virusa AAV5.

Hemofilija A je bolezen, pri kateri osebe podedujejo spremenjeno obliko gena, ki je potreben za proizvodnjo faktorja VIII, ključnega proteina, ki je potreben za strjevanje krvi in zaustavitev krvavitve. Ljudje s hemofilijo A ne morejo proizvajati faktorja VIII in so dovzetni za notranje ali zunanje krvavitve.

Kako deluje zdravilo ROCTAVIAN

Učinkovina v zdravilu ROCTAVIAN temelji na virusu, ki pri ljudeh ne povzroča bolezni. Ta virus je spremenjen tako, da se v telesu ne more širiti, vendar pa lahko dostavi delujočo kopijo gena s faktorjem VIII v jetrne celice. To jetrnim celicam omogoča proizvodnjo proteina faktor VIII in zviša ravni delujočega faktorja VIII v krvi. To pripomore k bolj normalnemu strjevanju krvi in preprečuje krvavitve oziroma zmanjšuje pogostost krvavitve.

2. Kaj morate vedeti, preden prejmete zdravilo ROCTAVIAN

Zdravila ROCTAVIAN ne boste prejeli,

- če ste alergični na valoktokogen roksaparvovek ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);

- če imate aktivno okužbo ali če imate kronično (dolgotrajno) okužbo, ki je ni mogoče obvladovati z zdravili, ki jih jemljete, ali če imate brazgotinaste spremembe na jetrih (resno fibrozo jeter ali cirozo), ker lahko to negativno vpliva na začetni odziv telesa na zdravilo ROCTAVIAN;
- če imate protitelesa proti vrsti virusa, ki se uporablja za izdelavo tega zdravila. Zdravnik bo pred tem izvedel preiskave, da bo to ugotovil.

Če za vas velja kar koli od naštetega ali če ste glede tega v dvomih, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo ROCTAVIAN.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pomembnost stanja jeter

- Jetra so organ, ki proizvaja faktor VIII po zdravljenju z zdravilom ROCTAVIAN. Za jetra je treba dobro skrbeti, da lahko čim bolje delujejo ter da lahko proizvajate faktor VIII.
- Posvetujte se z zdravnikom, kako lahko izboljšate in ohranjate stanje jeter (glejte tudi **Zdravila ROCTAVIAN ne boste prejeli** zgoraj ter **Druga zdravila in zdravilo ROCTAVIAN in Zdravilo ROCTAVIAN skupaj z alkoholom** spodaj).
- Če imate bolezen jeter, zaradi katere zdravilo ROCTAVIAN morda ne bo dobro delovalo, vam lahko zdravnik zdravljenje z zdravilom ROCTAVIAN odsvetuje.

Morda boste morali jemati dodatno zdravilo

- Morda boste morali po prejemu zdravila ROCTAVIAN dlje časa (2 meseca ali dlje) jemati drugo zdravilo (kortikosteroide), da boste obvladali težave z jetri, ki jih lahko pokažejo preiskave. Med prejemanjem kortikosteroidov se lahko pojavijo neželeni učinki. Če kortikosteroidov ne morete varno prejemati, vam lahko zdravnik svetuje, da se ne zdravite z zdravilom ROCTAVIAN ali da zdravljenje preložite, lahko vam pa tudi svetuje, na kakšen način ga lahko varno uporabljate. Prav tako vam lahko zdravnik da alternativno zdravilo. Glejte tudi poglavje 3.

Neželeni učinki med infuzijo zdravila ROCTAVIAN ali kmalu po njej

- Med (kapljično) infuzijo zdravila ROCTAVIAN ali kmalu po njej lahko pride do neželenih učinkov, povezanih z infuzijo. Simptomi takšnih neželenih učinkov so navedeni v **poglavju 4. Možni neželeni učinki**. Če med infuzijo ali kmalu po njej opazite te ali katere koli druge simptome, **takoj** obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Glede na simptome se lahko hitrost infuzije upočasni oziroma se infuzija začasno prekine, lahko pa prejmete zdravila za zdravljenje simptomov. Pred odpustom vas bo zdravnik seznanil, kako morate ukrepati, če po odhodu iz zdravstvene ustanove opazite nove neželene učinke oziroma če se neželeni učinki ponovijo.

Možnost neželenega strjevanja krvi po izboljšanju ravni faktorja VIII

- Po zdravljenju z zdravilom ROCTAVIAN se lahko vaša raven proteina faktor VIII zviša. Pri nekaterih bolnikih se lahko za določen čas zviša na ravni, ki presegajo normalni razpon.

Faktor VIII je protein, ki je potreben za stabilno strjevanje krvi. Glede na vaše individualne dejavnike tveganja lahko povišane ravni faktorja VIII pomenijo povečano verjetnost za neželeno strjevanje krvi (t. i. »tromboze«, do katerih lahko pride v venah ali arterijah). O svojih splošnih dejavniki tveganja za neželena strjevanja in srčno-žilne bolezni ter načinih za njihovo obravnavanje se posvetujte zdravnikom. Poleg tega vprašajte, kako prepoznati simptome neželenega strjevanja in kaj storiti, če sumite, da so se pojavili pri vas.

Izogibanje darovanju krvi in darovanju za transplantacije

- Ne darujte krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Imunokompromitirani bolniki ali bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila

- Če ste imunokompromitirani (ko je zmoglost vašega imunskega sistema za boj proti okužbam zmanjšana) ali prejimate imunosupresivna zdravila, se pred začetkom zdravljenja z zdravilom ROCTAVIAN posvetujte z zdravnikom. Če vaš imunski sistem ne deluje ustrezno, bo vaše

stanje morda treba pozorneje spremljati, s čimer se bo zagotovilo, da se lahko zdravite in prejmete druga zdravila, kot so kortikosteroidi, oziroma preverilo, ali morate zamenjati obstoječa zdravila.

Poznejša ponovitev genskega zdravljenja

- Po prejemu zdravila ROCTAVIAN vaš imunski sistem proizvede protitelesa proti plašču vektorja virusa AAV. Ni še znano, ali se lahko zdravljenje z zdravilom ROCTAVIAN ponovi oziroma pod katerimi pogoji. Poleg tega še ni znano, ali je možno nadaljnje drugo gensko zdravljenje oziroma pod katerimi pogoji.

Uporaba drugih zdravljenj hemofilije

- Po uporabi zdravila ROCTAVIAN se z zdravnikom pogovorite o tem, ali bi morali prekiniti druga zdravljenja hemofilije oziroma kdaj, in oblikujte načrt zdravljenja glede ukrepov v primeru kirurških posegov, poškodb, krvavitev ali kakršnih koli posegov, ki bi lahko povečali tveganje za krvavitve. Izjemno pomembno je, da se vaše stanje še naprej spremlja in še naprej hodite na obiske pri zdravniku, s čimer se določi, ali potrebujete druga zdravljenja za obvladovanje hemofilije.

Kontrolne preiskave

Pred zdravljenjem z zdravilom ROCTAVIAN bo zdravnik opravil preiskave za oceno stanja vaših jeter.

Po zdravljenju z zdravilom ROCTAVIAN se bo opravilo krvne preiskave, s katerimi se bo preverilo:

- kdaj začnejo vaša jetra proizvajati faktor VIII, na podlagi česar boste vedeli, kdaj lahko prenehate z rednim zdravljenjem z zdravili s faktorjem VIII;
- koliko faktorja VIII vaša jetra proizvedejo sproti;
- kako se jetrne celice odzovejo na zdravljenje z zdravilom ROCTAVIAN; in
- ali so se pri vas razvili zaviralci (nevtralizirajoča protitelesa) faktorja VIII.

Pogostnost opravljanja krvnih preiskav je odvisna od odziva na zdravilo ROCTAVIAN. Na splošno se krvne preiskave v prvih 26 tednih po zdravljenju opravijo enkrat tedensko, nato pa vsaka 2 do 4 tedne do konca prvega leta. Po prvem letu se bo krvne preiskave izvajalo redkeje, kot bo priporočil zdravnik.

Pomembno je, da se o razporedu za te krvne preiskave pogovorite z zdravnikom, da se bodo lahko opravile, kot je potrebno.

Na zdravilo ROCTAVIAN se ne odzovejo vsi bolniki in razlogi za to niso znani, zato zdravnik ne bo mogel napovedati, ali se boste na zdravilo ROCTAVIAN popolnoma odzvali. Obstaja tveganje, da ne boste imeli koristi od zdravila ROCTAVIAN, hkrati pa boste še vedno izpostavljeni dolgotrajnim tveganjem.

Če se na zdravljenje odzovete, ni znano, koliko časa bo zdravljenje trajalo. Pri nekaterih bolnikih so poročali o pozitivnem učinku zdravljenja do pet let.

Ponovno dajanje zdravila bolnikom, ki se nanj niso odzvali ali nimajo več odziva, ni predvideno.

Za preverjanje, ali je odziv na zdravilo ROCTAVIAN ves čas varen in učinkovit, so lahko potrebne preiskave med nadaljnjim dolgoročnim spremljanjem.

Tveganje za malignom, ki je lahko povezano z zdravilom ROCTAVIAN

- Zdravilo ROCTAVIAN se lahko vstavi v DNA jetrnih celic in obstaja možnost, da se lahko vstavi tudi v DNA drugih telesnih celic. Posledično lahko zdravilo ROCTAVIAN poveča tveganje za nastanek raka. Čeprav v kliničnih preskušanjih dokazov o tem zaenkrat še ni, je tveganje še vedno prisotno zaradi narave zdravila. Zato se morate o tem pogovoriti z zdravnikom. Po zdravljenju z zdravilom ROCTAVIAN vam bodo priporočili, da se vpišete v register, s čimer boste pripomogli k preučevanju dolgoročne varnosti zdravljenja v obdobju 15 let, njegove nadaljnje učinkovitosti in morebitnih neželenih učinkov, ki so lahko povezani z zdravljenjem. V primeru razvoja raka lahko zdravnik odvzame vzorec za nadaljnjo oceno.

Otroci in mladostniki

Zdravilo ROCTAVIAN je namenjeno samo za uporabo pri odraslih. Zdravilo ROCTAVIAN še ni bilo preizkušeno za uporabo pri otrocih ali mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo ROCTAVIAN

Pred zdravljenjem z zdravilom ROCTAVIAN in po njem obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali nameravate uporabljati katero koli drugo zdravilo, vključno z izdelki rastlinskega izvora ali prehranskimi dodatki. S tem lahko v največji možni meri preprečite vnos snovi, ki bi lahko škodovala jetrom ali vplivale na odziv na kortikosteroide ali zdravilo ROCTAVIAN (kot je izotretinoin, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje aken), ali nekaterih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV (glejte zgornje poglavje o imunokompromitiranih bolnikih ali bolnikih, ki prejemajo imunosupresivna zdravila). To je pomembno predvsem v prvem letu po zdravljenju z zdravilom ROCTAVIAN (glejte tudi **Opozorila in previdnostni ukrepi**).

Kortikosteroidi lahko vplivajo na imunski (obrambni) sistem telesa, zato vam lahko zdravnik prilagodi čas cepljenj in priporoči, da se ne cepite z nekaterimi cepivi, dokler se zdravite s kortikosteroidi. Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo ROCTAVIAN skupaj z alkoholom

Uživanje alkohola lahko negativno vpliva na zmogljivost jeter, da proizvajajo faktor VIII po zdravljenju z zdravilom ROCTAVIAN. Vsaj eno leto po zdravljenju se izogibajte uživanju alkohola. Z zdravnikom se posvetujte glede količine alkohola, ki bi bila po prvem letu sprejemljiva za vas (glejte tudi **Opozorila in previdnostni ukrepi**).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Uporaba zdravila ROCTAVIAN se ne priporoča pri ženskah, ki lahko zanosijo. Ni še znano, ali se lahko zdravilo ROCTAVIAN varno uporablja pri tej skupni bolnic, ker vplivi na nosečnost in nerojenega otroka niso znani. Prav tako ni znano, ali zdravilo ROCTAVIAN prehaja v materino mleko.

O vplivu zdravila ROCTAVIAN na plodnost pri moških ali ženskah ni podatkov.

Uporaba kontracepcijske zaščite in izogibanje zanositvi v določenem obdobju

- Ko moški bolnik prejme zdravilo ROCTAVIAN, se morata bolnik in vsaka njegova partnerka še **6 mesecev** izogibati spočetju otroka. Uporabljati morate učinkovito kontracepcijo (npr. dvojno mehansko kontracepcijo, kot sta kondom in diafragma). S tem se prepreči teoretično tveganje, da bi se gen s faktorjem VIII, ki ga oče prejme med zdravljenjem z zdravilom ROCTAVIAN, prenesel na otroka, kar bi privedlo do neznanih posledic. Iz istega razloga moški bolniki še 6 mesecev ne smejo darovati sperme. Posvetujte se z zdravnikom glede ustreznih kontracepcijskih sredstev.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po infundiranju zdravila ROCTAVIAN so opazili začasno omotico (skorajšnjo omedlevalo), omotico, utrujenost in glavobole. Če so se ti učinki pojavili tudi pri vas, bodite previdni, dokler se ne prepričate, da zdravilo ROCTAVIAN ne vpliva negativno na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev. O tem se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo ROCTAVIAN vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 29 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na eno vialo. To je enako 1,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Količina natrija, ki jo prejmete, je odvisna od števila vial z zdravilom ROCTAVIAN, ki se uporabijo za vašo infuzijo.

3. Način prejetja zdravila ROCTAVIAN

Zdravilo ROCTAVIAN vam bo dal zdravnik, ki je specializiran za obravnavo vašega zdravstvenega stanja.

Zdravnik vam bo določil ustrezní odmerek glede na telesno maso.

Zdravljenje z zdravilom ROCTAVIAN vključuje **enkratno (kapljično) infuzijo v veno**. Infuzija lahko traja več ur, preden je dokončana.

Infuzijo vam bodo dali v zdravstveni ustanovi. Med infuzijo in po njej bodo opazovali pojav možnih neželenih učinkov.

Ko bodo presodili, da nadaljnje opazovanje ni potrebno, vas bodo odpustili (običajno pozneje še isti dan).

Dodatna zdravila, ki jih boste morda potrebovali

Morda boste morali po zdravljenju z zdravilom ROCTAVIAN dlje časa (na primer 2 meseca ali dlje) jemati drugo zdravilo (kortikosteroide), ki bo omogočilo boljši odziv na zdravljenje. To dodatno zdravilo morate jemati v skladu z navodili. Prebrati morate navodilo za uporabo dodatnega zdravila, ki vam ga je predpisal zdravnik, ter se posvetovati z njim glede možnih neželenih učinkov in morebitnega spremljanja.

Če prejmete večji odmerek zdravila ROCTAVIAN, kot bi smeli

To zdravilo se daje v bolnišnici, odmerek pa določi in preveri zdravstvena ekipa, zato ni verjetno, da boste prejeli prevelik odmerek. Če prejmete prevelik odmerek zdravila ROCTAVIAN, boste morda imeli višje ravni faktorja VIII, kot so potrebne, zaradi česar je lahko verjetnost za neželjeno strjevanje krvi teoretično večja. Če pride do tega, vas bo zdravnik obravnaval, kot je potrebno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki, ki so povezani z infuzijo, se lahko pojavijo med infuzijo ali kmalu po njej (pogosto; pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov). **Takoj** obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če med infuzijo ali kmalu po njej opazite katere koli od naslednjih simptomov ali druge simptome:

- koprivnica ali druge oblike izpuščajev, srbenje;
- oteženo dihanje, kihanje, kašljanje, izcedek iz nosu, solzenje, zbadanje v grlu;
- občutek siljenja na bruhanje (občutek slabosti), driska;
- visok ali nizek krvni tlak, hitro bitje srca, omotica (skorajšnja omedlevica);
- bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu;
- vročina, mraženje, tresenje.

Taki simptomi se lahko pojavijo sami ali skupaj z drugimi. Glede na simptome se lahko hitrost infuzije upočasni oziroma se infuzija začasno prekine, lahko pa prejmete zdravila za zdravljenje simptomov. Pred odpustom vas bo zdravnik seznanil, kako morate ukrepati, če po odhodu iz zdravstvene ustanove opazite nov neželeni učinek oziroma če se ponovno pojavi isti neželeni učinek.

Do povišanih ravni jetrnih beljakovin je prišlo po infuziji zdravila ROCTAVIAN. V nekaterih primerih je do teh povišanj prišlo skupaj z znižanjem ravni faktorja VIII. Povišanja ravni jetrnih beljakovin, opažena pri krvnih preiskavah, so lahko razlog za začetek zdravljenja s kortikosteroidi.

Pri zdravljenju z zdravilom ROCTAVIAN lahko pride do naslednjih neželenih učinkov. Do nekaterih od teh neželenih učinkov lahko pride med infuzijo ali kmalu po njej.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Povišane ravni proteinov v jetrih, opažene pri krvnih preiskavah
- Občutek siljenja na bruhanje (občutek slabosti)
- Glavobol
- Ravni faktorja VIII nad mejo normale
- Utrujenost
- Driska
- Bolečine v trebuhu
- Bruhanje
- Povišane ravni proteina kreatin fosfokinaza (CPK) (encima, ki se ob poškodbi mišice sprosti v kri), opažene pri krvnih preiskavah

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Izpuščaj (vključno s koprivnico ali drugimi oblikami izpuščajev)

Zgaga (dispepsija)

Bolečine v mišicah

Gripi podobni simptomi

Omotica

Srbenje

Povišan krvni tlak

Alergijska reakcija

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Omotica (skorajšnja omedlevica)

Oteženo dihanje

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Appendix V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Način shranjevanja zdravila ROCTAVIAN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

To zdravilo se ne sme uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo ROCTAVIAN shranjujejo zdravstveni delavci v zdravstveni ustanovi. Shranjevati se mora v pokončnem položaju v originalni škatli (za zagotovitev zaščite pred svetlobo).

Shranjevati in prevažati se mora pri temperaturi $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali manj. Ko se zdravilo odmrzne, se mora uporabiti v 10 urah pri temperaturi $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (kar vključuje zadrževalni čas v viali in brizgi ter čas za infundiranje) ali zavreči. Po potrebi je mogoče odmrznjeno intaktno vialo (z neprebodenim zamaškom) v hladilniku ($2\text{--}8\text{ }^{\circ}\text{C}$) hraniti največ 3 dni, in sicer v pokončnem položaju in zaščiteno pred svetlobo (npr. v originalni škatli).

Odmrznjeno zdravilo ROCTAVIAN se ne sme uporabiti, če raztopina ni bistra in ni brezbarvna do blede rumena.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ROCTAVIAN

- Učinkovina je valoktokogen roksaparvovek.
- Druge sestavine so: natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat (E339), manitol (E421), poloksamer 188, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (E339) in voda za injekcije. Za informacije o celotni vsebnosti natrija glejte konec **poglavja 2 Zdravilo ROCTAVIAN vsebuje natrij**.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme (GSO).

Izgled zdravila ROCTAVIAN in vsebina pakiranja

Ko je zdravilo ROCTAVIAN odmrznjeno, je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina za infundiranje. Na voljo je v viali.

Pakiranje: 1 viala z 8 ml

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Pred uporabo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila ROCTAVIAN.

Varnostni ukrepi, ki so potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali njegovo aplikacijo

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme (GSO).

Pri ravnanju z raztopino valoktokogen roksaparvoveka in materiali, ki so bili v stiku z raztopino (trdni in tekoči odpadki), je treba med pripravo, aplikacijo in odstranjevanjem nositi osebno zaščitno opremo (vključno s haljo, zaščitnimi očali, masko in rokavicami).

Zdravila ROCTAVIAN se ne sme izpostavljati svetlobi svetilke za razkuževanje z ultravijoličnim sevanjem. Zdravilo ROCTAVIAN je treba pripraviti z aseptično tehniko.

Pri sestavljanju infuzijskega sistema je treba zagotoviti, da je površina komponent v stiku z raztopino zdravila ROCTAVIAN izdelana iz združljivih materialov, navedenih v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Združljivi materiali komponent infuzijskega sistema

Komponenta	Združljivi materiali
Brizge za infuzijsko črpalko	Cev iz polipropilena s konico bata iz sintetične gume
Zaporka brizge	Polipropilen
Infuzijska cevka ^a	Polietilen
Linijski filter	Filter iz polivinilidenfluorida s telesom iz polivinilklorida
Infuzijski kateter	Polimer na osnovi poliuretana
Petelinčki	Polikarbonat
Igle za izvlečenje iz vial	Nerjavno jeklo

^a Podaljški cevke ne smejo biti daljši od približno 100 cm.

Zdravilo ROCTAVIAN je treba infundirati s črpalko na brizgo z nadzorovano hitrostjo pretoka.

Pripraviti je treba naslednje brizge:

- Brizge, ki vsebujejo zdravilo ROCTAVIAN (število brizg je odvisno od volumna bolnikovega odmerka).
- Ena brizga, ki vsebuje raztopino za injiciranje z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za izpiranje infuzijske cevke po dokončani infuziji zdravila ROCTAVIAN.

Za infuzijo so potrebni linijski infuzijski filtri z nizko sposobnostjo vezave proteinov, primerni za velike volumne, z velikostjo por 0,22 mikrona in najvišjim tlakom delovanja, primernim za namestitve črpalke ali črpalke z brizgo. Na voljo mora biti zadostno število nadomestnih filtrov, in sicer skladno s specifikacijami filtra za največji volumen filtrirane tekočine.

Odmrzovanje in pregled

- Zdravilo ROCTAVIAN je treba odmrzniti pri sobni temperaturi. Vial ne odmrzujte ali segrevajte na noben drug način. Odmrzovanje traja približno 2 uri.
- Dokler posamezne vial ne želite odmrzniti, jo hranite v škatli. Zdravilo ROCTAVIAN je občutljivo na svetlobo.
- Iz škatel vzemite ustrezno število vial.
- Viale preglejte in preverite, ali so na njih ali na zaporki prisotne poškodbe. V primeru poškodb jih ne uporabljajte.
- Viale namestite v pokončen položaj. Za optimalno odmrzovanje jih enakomerno razporedite ali namestite na stojala, ki so bila shranjena pri sobni temperaturi.
- Vizualno preverite, ali so vse viale odmrznjene. V njih ne smete videti ledu. Vsako vialo zelo nežno 5-krat preobrnite, da zmešate vsebino. Pomembno je, da se vsebina čim manj peni. Raztopino pred nadaljevanjem približno 5 minut pustite, da se poleže.
- Nato vizualno preglejte popolnoma odmrznjene vial. Vial ne uporabite, če raztopina ni bistra, ni brezbarvna do blede rumena ali če vsebuje vidne delce.

Odmrznjeno raztopino za namene zagotavljanja mikrobiološke varnosti hranite v vialah, dokler je ne želite izvleči v brizge za infuzijo.

Časovni okvir za nadaljnjo pripravo in aplikacijo

Po odmrzovanju je treba infuzijo raztopine pri 25 °C opraviti v 10-urnem obdobju stabilnosti pri uporabi. Trajanje infundiranja je odvisno od volumna in hitrosti infuzije ter bolnikovega odziva nanjo; tako lahko infundiranje pri bolniku, ki tehta 100 kg, na primer traja 2–5 ur ali dlje.

Izvlačenje v brizge

Z ostro iglo velikosti 18–21 G počasi izvlecite celotni izračunani volumen odmerka zdravila ROCTAVIAN iz vial v brizge.

Dodajanje linijskega filtra in polnjenje infuzijskega sistema

- Linijski filter vstavite blizu mesta za infuzijo.
- Cevko in filter napolnite z zdravilom ROCTAVIAN.
- Pri menjavi filtrov med infundiranjem za polnjenje in izpiranje uporabite raztopino za injiciranje z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida.

Aplikacija

- Tega zdravila ne aplicirajte, dokler raztopina ne doseže sobne temperature.
- Raztopino infundirajte v primerno periferno veno z infuzijskim katetrom in črpalko z brizgo, ki jo je mogoče programirati.
- Začetno hitrost infundiranja nastavite na 1 ml/min. Če bolnik to prenaša, je hitrost mogoče povečati za 1 ml/min. vsakih 30 minut do najvišje hitrosti 4 ml/min. Če je to klinično indicirano za reakcijo, povezano z infuzijo, zmanjšajte hitrost infundiranja ali infundiranje ustavite in po potrebi aplicirajte dodatna zdravila, kot so sistemski antihistaminiki, kortikosteroidi in/ali intravenske tekočine, za obravnavanje reakcije na infuzijo oziroma to storite pred nadaljevanjem infuzije. Pri nadaljevanju infuzije začnite s hitrostjo 1 ml/min. in za preostanek infuzije razmislite o ohranjanju hitrosti, ki jo je bolnik predhodno prenašal.
- Da bolnik prejme celoten odmerek, po infuziji zadnje brizge z zdravilom ROCTAVIAN infundirajte zadostno količino raztopine za injiciranje z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida skozi isto infuzijsko cevko in filter ter z enako hitrostjo infuzije.
- V nadaljnjem obdobju opazovanja ohranite venski dostop.

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

Razlito tekočino valoktokogen roksaparboveka je treba pobrisati z vpojno gazo, območje razlitja pa je treba najprej razkužiti z raztopino belila, nato pa še z alkoholnimi krpicami.

Previdnostni ukrepi, potrebni za odstranjevanje zdravila

Neuporabljeni zdravilo in odpadke, ki so bili v stiku z zdravilom ROCTAVIAN (trdni in tekoči odpadki), zavrzite v skladu z lokalnimi smernicami za farmacevtske odpadke.