

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektora genomi/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Valoktokogēna roksaparoveks (*valoctogene roxaparovec*) ir gēnu terapijas zāles, kas ekspresē cilvēka VIII koagulācijas faktora B šūnu dzēsto SQ (hFVIII-SQ) formu. Tas ir nereplicējošs rekombinants adenoasociēta vīrusa 5. serotipa (AAV5) bāzes vektors, kas satur cilvēka VIII koagulācijas faktora gēna B šūnu dzēsto SQ cDNS, vienlaikus kontrolējot aknu stimulatoru.

Valoktokogēna roksaparoveks tiek izstrādāts bakulovīrusa ekspresijas sistēmā, kas atvasināta no *Spodoptera frugiperda* šūnām (Sf9 šūnu līnija) ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs ml valoktokogēna roksaparoveka šķīduma injekcijām satur 2×10^{13} vektora genomu.

Katrs flakons (8 ml šķīduma) satur valoktokogēna roksaparoveka 16×10^{13} vektora genomus.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 29 mg nātrija vienā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Caurspīdīgs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums ar pH 6,9 – 7,8 un osmolaritāti 364 – 445 mOsm/l.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ROCTAVIAN ir paredzēts, lai ārstētu smagu A hemofiliju (iedzimts VIII faktora deficīts) pieaugušajiem bez VIII faktora inhibitoriem anamnēzē un bez nosakāmām antivielām pret adenoasociēta vīrusa 5. serotipu (AAV5).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk hemofilijas un/vai asinsreces traucējumu ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā. Šīs zāles ir jāievada vietā, kur nekavējoties ir pieejams personāls un aprīkojums ar infūziju saistītu reakciju ārstēšanai (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

ROCTAVIAN drīkst ievadīt tikai pacientiem, kuriem ar validētu testu ir apliecināta antivielu pret AAV5 neesamība.

Devas

ROCTAVIAN ieteicamā deva ir 6×10^{13} vektora genomi uz vienu kilogramu (vg/kg) ķermeņa masas; zāles ievada vienas intravenozās infūzijas veidā.

Pacienta devas aprēķināšana mililitros (ml) un nepieciešamā flakonu skaita noteikšana

- Pacienta devas aprēķināšana mililitros

Ķermeņa masa kilogramos reizināta ar 3 = deva mililitros.

Ar reizinātāju 3 iegūst devu kilogramam (6×10^{13} vg/kg), kas dalīta ar ROCTAVIAN šķīduma (2×10^{13} vg/ml) vektora genomu daudzumu vienā mililitrā.

- Atkausējamo flakonu skaita noteikšana

Pacienta devas tilpums (ml), kas dalīts ar 8 = atkausējamo flakonu skaits (noapaļot līdz nākamajam veselajam flakonu skaitam).

Ar dalītāju 8 iegūst no flakona izvelkamo ROCTAVIAN minimālo tilpumu (8 ml).

1. tabula. Devas tilpuma un atkausējamo flakonu skaita piemērs

Pacienta ķermeņa masa	Pacienta devas tilpums (ml) (ķermeņa masa reizināta ar 3)	Atkausējamo flakonu skaits (devas tilpums dalīts ar 8, noapaļots uz augšu)
70 kg	210 ml	27 flakoni (noapaļoti no 26,25)

VIII faktora koncentrātu/hemostatisko līdzekļu lietošanas pārtraukšana

Pārtraucot VIII faktora koncentrātu/hemostatisko līdzekļu lietošanu, ārstam ir jāapsver šādi dati:

- pacienta VIII faktora aktivitātes līmenis ir pietiekami augsts, lai novērstu spontānas asiņošanas epizodes;
- VIII faktora koncentrātu/hemostatisko līdzekļu iedarbības ilgums.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Valoktokogēna roksaparoveka drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, nav pierādīta. Valoktokogēna roksaparoveks ir kontrindicēts pacientiem ar akūtām vai nekontrolētām hroniskām aknu infekcijām vai pacientiem ar zināmu nozīmīgu fibrozi vai cirozi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Šīs zāles nav ieteicams lietot pacientiem ar citiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav ieteicama. Ierobežoti dati ir pieejami 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem.

Pediātriskā populācija

Valoktokogēna roksaparoveka drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

ROCTAVIAN ir jāievada intravenozas infūzijas veidā. Neievadīt infūziju ātras intravenozas injekcijas vai *bolus* injekcijas veidā.

Ievadīt šīs zāles vietā, kur nekavējoties ir pieejams personāls un aprīkojums ar infūziju saistītu reakciju ārstēšanai (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

ROCTAVIAN ievadīšanu var sākt ar infūzijas ātrumu 1 ml/min, un to var palielināt ik pēc 30 minūtēm par 1 ml/min līdz maksimālajam ātrumam 4 ml/min. Infūzijas ātrumu var samazināt vai infūziju var pārtraukt, ja pacientam rodas ar infūziju saistīta reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu, ievadīšanu un likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīvas infekcijas — vai nu akūtas, vai nekontrolētas hroniskas; vai pacientiem ar zināmu nozīmīgu aknu fibrozi vai cirozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pacienti ar iepriekš esošām antivielām pret AAV5 vektora kapsīdu

Pieredze par pacientiem ar iepriekš esošām antivielām pret AAV5 vektora kapsīdu ir ierobežota. No pētījumiem 270-201 un 270-301 tika izslēgti pacienti ar atlases laikā noteiktām antivielām pret AAV5 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Antivielas pret AAV5 var veidoties pēc dabīgās iedarbības. Tā kā līdz šim nav zināms, vai un kādos apstākļos valoktokogēna roksaparoveku var droši un efektīvi ievadīt, ja pastāv antivielas pret AAV5, šīs zāles nav paredzētas lietošanai pacientiem ar nosakāmām antivielām pret AAV5. Pirms ievadīšanas ir jāpierāda antivielu pret AAV5 neesamība, izmantojot atbilstoši validētu testu (skatīt 4.1. un 4.2. apakšpunktu).

Aknu reakcijas un aknu darbības traucējumu un hepatotoksisko vielu iespējamā ietekme

Aknu darbības traucējumi un hepatotoksiskās vielas

Pieredze par pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi vai kuri saņem iespējami hepatotoksiskas iedarbības zāles, ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). ROCTAVIAN drošums un efektivitāte šādos gadījumos nav pierādīta. Valoktokogēna roksaparoveka efektivitātes pamatā ir hFVIII-SQ aknu šūnu ekspresija. Nav zināms, kādā apjomā samazinātais transducēto aknu šūnu skaits (piemēram, cirozes dēļ) vai transducēto aknu šūnu zaudēšana laika gaitā (piemēram, aktīvā hepatīta vai hepatotoksiskas iedarbības zāļu lietošanas dēļ) var ietekmēt valoktokogēna roksaparoveka terapeitisko iedarbību.

Valoktokogēna roksaparvoveks ir kontrindicēts pacientiem ar akūtām vai nekontrolētām hroniskām aknu infekcijām vai pacientiem ar zināmu nozīmīgu aknu fibrozi vai cirozi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Šīs zāles nav ieteicamas pacientiem ar citiem aknu darbības traucējumiem, laboratoriskām aknu patoloģijām (ALAT, ASAT, GGT vai kopējais bilirubīns 1,25 reizes pārsniedz NAR, pamatojoties uz vismaz 2 mērījumiem, vai INR (*international normalised ratio*, Starptautiskais standartizētais koeficients) ir 1,4 vai vairāk), vai pacientiem ar aknu ļaundabīgu audzēju anamnēzē (skatīt sadaļu "Aknu darbības un VIII faktora kontrole"). Pirms valoktokogēna roksaparvoveka nozīmēšanas pacientiem ir jāveic aknu ļaundabīgu audzēju skrīnings.

Pirms šo zāļu lietošanas pacientiem, kuriem ir jebkāda veida aknu darbības traucējumi vai kuri saņem iespējami hepatotoksiskas iedarbības zāles, ārstiem ir jāapsver terapeitiskās iedarbības iespējamā samazināšanās un nopietnākas aknu reakcijas, kā arī vienlaicīgi lietoto zāļu iespējamā maiņa, nodrošinot pēc zāļu izvadīšanas periodu, ja nepieciešams (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Alkohola patēriņa ietekme uz terapeitiskās iedarbības apjomu un ilgumu nav zināma. Klīniskajos pētījumos daži ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumi bija saistīti ar alkohola patēriņu. Pacientiem ieteicams vienu gadu pēc šo zāļu ievadīšanas atturēties no alkohola lietošanas un pēc tam ierobežot alkohola lietošanu.

Aknu reakcijas

Pēc valoktokogēna roksaparvoveka ievadīšanas vairumam pacientu (82%) radās aknu reakcijas, uz ko norāda paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu); dažas šīs reakcijas bija īslaicīgi saistītas ar VIII faktora transgēna proteīna samazināto ekspresiju. Šo reakciju mehānisms līdz šim nav noteikts.

Pēc valoktokogēna roksaparvoveka ievadīšanas ir jākontrolē ALAT un VIII faktora aktivitātes līmeņi (skatīt sadaļu "Aknu darbības un VIII faktora kontrole"), un, ja nepieciešams, jānozīmē ārstēšana ar kortikosteroīdiem, reaģējot uz ALAT līmeņa paaugstināšanos, lai kontrolētu aknu reakciju un novērstu vai mazinātu iespējamo transgēnu ekspresijas samazināšanos.

Nosakot valoktokogēna roksaparvoveka ievadīšanas indikāciju un laiku atsevišķam pacientam, ārstiem ir jānodrošina pacienta pieejamība rūpīgai aknu laboratorisko rādītāju un VIII faktora aktivitātes kontrolei pēc zāļu ievadīšanas, kā arī jāpārbauda, vai ar kortikosteroīdu shēmu saistītie riski ir pieņemami katram pacientam. Pieredze par citu imūnsupresīvo līdzekļu devu shēmu lietošanu ir ierobežota (skatīt 4.8. apakšpunktu).

VIII faktora testi

ROCTAVIAN radītā VIII faktora aktivitāte cilvēka plazmā ir augstāka, ja to nosaka ar vienposma asins recēšanas testiem (OSA – *one stage clotting assays*) salīdzinājumā ar hromogēnā substrāta testiem (CSA – *chromogenic substrate assays*). Klīniskajos pētījumos bija augsta korelācija starp OSA un CSA testa VIII faktora aktivitātes līmeni visā katra testa rezultātu diapazonā. VIII faktora aktivitātes līmeņa regulārai klīniskajai kontrolei var izmantot jebkuru no testiem. Pamatojoties uz klīniskajiem pētījumiem, pārvēršanas faktors starp testiem ir aptuveni šāds: $OSA = 1,5 \times CSA$. Piemēram, VIII faktora aktivitātes līmenis 50 SV/dl, izmantojot CSA, tiek pārrēķināts kā 75 SV/dl, izmantojot OSA. Klīniskajos pētījumos tika izmantoti šādi centrālās laboratorijas testi: ellagskābe OSA (līdzīgi rezultāti tika iegūti silīcija dioksīdam un kaolīnam) un liellopu IX faktors CSA (līdzīgi rezultāti tika iegūti cilvēka IX faktoram).

Mainot no hemostatiskiem līdzekļiem (piemēram, emicizumabu) pirms valoktokogēna roksaparvoveka terapijas, ārstiem ir jāiepazīstas ar attiecīgo zāļu aprakstu, lai pārejas perioda laikā novērstu VIII faktora aktivitātes testa traucējumus.

Aknu darbības un VIII faktora kontrole

Pirmajā gadā pēc ROCTAVIAN ievadīšanas aknu un VIII faktora kontroles mērķis ir atklāt ALAT līmeņa paaugstināšanos, vienlaikus ar ko var samazināties VIII faktora aktivitāte un kas var norādīt uz nepieciešamību uzsākt ārstēšanu ar kortikosteroīdiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Pēc pirmā gada pēc ievadīšanas aknu un VIII faktora kontroles mērķis ir regulāri novērtēt attiecīgi aknu stāvokli un asiņošanas risku.

Aknu stāvokļa sākotnējais novērtējums (tai skaitā aknu funkcionālie testi 3 mēnešu laikā un jaunākais fibrozes novērtējums, izmantojot vai nu attēldiagnostikas modalitātes, piemēram, ultraskaņas elastogrāfiju vai laboratoriskos novērtējumus 6 mēnešu laikā) ir jāiegūst pirms ROCTAVIAN ievadīšanas. Pirms ievadīšanas jāapsver vismaz divu ALAT rādītāju iegūšana vai jāizmanto iepriekšējo ALAT rādītāju vidējā vērtība, lai noteiktu pacienta sākotnējo ALAT līmeni. Aknu darbību ieteicams novērtēt ar multidisciplināro pieeju, iesaistot hepatologu, lai vislabāk pielāgotu pacienta individuālā stāvokļa kontroli.

Aknu pārbaudei sākotnēji un kontrolei laika gaitā ieteicams (ja iespējams) izmantot vienas un tās pašas laboratorijas pakalpojumus, it īpaši, kad tiek pieņemti lēmumi par ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, lai samazinātu starplaboratoriju variāciju ietekmi.

Pēc zāļu ievadīšanas pacienta ALAT un VIII faktora aktivitātes līmeņi ir jākontrolē atbilstoši norādījumiem 2. tabulā. Lai palīdzētu interpretēt ALAT rezultātus, ALAT kontroles laikā vienlaicīgi jāinterpretē aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un kreatīna fosfokināzes (KFK) rādītāji, lai palīdzētu izslēgt citus paaugstinātā ALAT līmeņa cēloņus (tai skaitā potenciāli hepatoksiskās zāles un līdzekļi, alkohola patēriņš vai intensīvi vingrinājumi). Pamatojoties uz pacienta ALAT līmeņa paaugstināšanos, var būt indicēta ārstēšana ar kortikosteroīdiem (skatīt sadaļu "Ārstēšana ar kortikosteroīdiem"). Kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas laikā ir ieteicama kontrole katru nedēļu un atbilstoši klīniskajai nepieciešamībai.

Pēc ievadīšanas pacientam ir jābūt pieejamam biežai aknu laboratorisko rādītāju un VIII faktora aktivitātes kontrolei.

2. tabula. Aknu darbības un VIII faktora aktivitātes kontrole

	Mērījumi	Laika periods	Kontroles biežums^a
Pirms ievadīšanas	Aknu funkcionālie testi	3 mēnešu laikā pirms infūzijas	Sākotnējais mērījums
	Jaunākais fibrozes novērtējums	6 mēnešu laikā pirms infūzijas	
Pēc ievadīšanas	ALAT un VIII faktora aktivitāte ^b	Pirmās 26 nedēļas	Katru nedēļu
		No 26. līdz 52. nedēļai (1. gads)	Ik pēc 2 līdz 4 nedēļām
		No 1. gada līdz 2. gada beigām	<ul style="list-style-type: none"> Ik pēc 3 mēnešiem pacientiem ar VIII faktora aktivitātes līmeni > 5 SV/dl Biežāku kontroli apsvērt pacientiem ar VIII faktora aktivitātes līmeni ≤ 5 SV/dl, kā arī apsvērt VIII faktora aktivitātes līmeņa stabilitāti un pierādījumus par asiņošanu
		Pēc 2. gada	<ul style="list-style-type: none"> Ik pēc 6 mēnešiem pacientiem ar VIII faktora aktivitātes līmeni > 5 SV/dl Biežāku kontroli apsvērt pacientiem ar VIII faktora aktivitātes līmeni ≤ 5 SV/dl, kā arī apsvērt VIII faktora aktivitātes līmeņa stabilitāti un pierādījumus par asiņošanu

^a Kortikosteroīdu devas pakāpeniskas samazināšanas laikā ir ieteicama kontrole katru nedēļu un atbilstoši klīniskajai nepieciešamībai. Kontroles biežuma korekcijas var būt arī nepieciešamas atkarībā no individuālā gadījuma.

^b ALAT kontroles laikā vienlaicīgi jākontrolē ASAT un KFK rādītāji, lai izslēgtu citus paaugstināta ALAT līmeņa cēloņus (tai skaitā potenciāli hepatoksiskās zāles un līdzekļi, alkohola patēriņš vai intensīvi vingrinājumi).

Ja pacients hemostāzes kontrolei atsāk profilaktiski lietot VIII faktora koncentrātus/hemostatiskos līdzekļus, jāapsver tālāk minētā kontrole un ārstēšana saskaņā ar šo līdzekļu norādījumiem. Ikgadējā veselības pārbaudē ir jāiekļauj aknu funkcionālie testi.

VIII faktora aktivitātes mainība

VIII faktora aktivitātes līmeņa mainība starp pacientiem tika novērota pēc ievadīšanas, bet mainības iespējamie faktori netika noteikti. Pētījumā 270-301 variabilitāte starp pacientiem nav izskaidrojama ar pacienta sākotnējiem rādītājiem, demogrāfiskajiem datiem vai citiem prognostiskajiem faktoriem.

Dažiem pacientiem var būt zems VIII faktora aktivitātes līmenis pēc ROCTAVIAN terapijas, bet tas joprojām var sniegt klīnisko ieguvumu pieprasījuma pēc eksogēnā VIII faktora samazināšanai un ikgadējā asiņošanas rādītāja samazināšanā. Pētījuma populācijā melnās rases pacientiem novēroja zemāku VIII faktora aktivitātes līmeņa tendenci.

Ņemot vērā mazu paraugkopas lielumu, ierobežotu centru skaitu, kuros iesaistīja melnās rases pacientus, attiecībā pret kopējo populāciju, iespējamo jaucējfaktoru klātbūtni un vairākas *post-hoc* analīzes, šī tendence nebija pietiekama, lai varētu izdarīt jēgpilnus secinājumus par atbildes reakcijas atšķirībām, pamatojoties uz rasi vai citiem faktoriem, kas ietekmē VIII faktora ekspresiju pēc valoktokogēna roksaparoveka infūzijas. Neskatoties uz VIII faktora aktivitātes līmeņu atšķirībām ABR un VIII faktora lietošanas gadījumu skaits gadā bija līdzīgs starp rasēm.

Ārstēšana ar kortikosteroīdiem

Pētījumā 270-301 kortikosteroīdu lietošana tika uzsākta, kad tika novērots ALAT līmeņa paaugstinājums, lai mazinātu potenciālās iekaisuma atbildes reakcijas un saistīto iespējamo VIII faktora ekspresijas samazināšanos. Norādīta ieteicamā kortikosteroīdu shēma, pamatojoties uz pašreizējo klīnisko pieredzi. Informāciju par riskiem un nepieciešamajiem piesardzības pasākumiem ieteicams skatīt kortikosteroīdu zāļu aprakstā.

Ja pacienta ALAT līmenis paaugstinās 1,5 reizes virs sākotnējā līmeņa (skatīt sākotnējā līmeņa definīciju iepriekš sadaļā “Aknu darbības un VIII faktora kontrole”) vai virs NAR, ieteicams novērtēt citus paaugstināta ALAT līmeņa cēloņus (tai skaitā potenciāli hepatoksiskās zāles un līdzekļi, alkohola patēriņš vai intensīvi vingrinājumi). Lai izslēgtu citu etioloģiju, ir jāapsver ALAT laboratorisko analīžu atkārtošana laikā no 24 līdz 48 stundām un, ja klīniski nepieciešams, papildu testu veikšana (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja nav cita ALAT līmeņa paaugstināšanās cēloņa, nekavējoties jāuzsāk kortikosteroīdu shēmas lietošana ar 60 mg prednizona dienas devu (vai cita kortikosteroīda līdzvērtīgu devu) 2 nedēļas. Kortikosteroīdu dienas devu var pakāpeniski samazināt atbilstoši norādījumiem 3. tabulā. Pacientiem ar sākotnējo ALAT līmeni no > NAR līdz 1,25 × NAR ir jāuzsāk kortikosteroīdu shēmas lietošana, kā aprakstīts 3. tabulā, ja ALAT līmenis palielinās 1,5 reizes virs sākotnējā rādītāja.

Pacientiem, kuri nav sasnieguši VIII faktora aktivitātes līmeni vismaz 5 SV/dl līdz 5 mēnešiem, kortikosteroīdu lietošana neuzlaboja VIII faktora ekspresiju. Šajā populācijā ieguvums no kortikosteroīdu kursa uzsākšanas vai pagarināšanas pēc 5 mēnešiem ir ierobežots, ja vien tas nav paredzēts nozīmīga ALAT paaugstināta līmeņa ārstēšanai vai saistīts ar aknu stāvokli.

Informācija par jauna kortikosteroīdu kursa uzsākšanas ieguvumu pēc pirmā ROCTAVIAN lietošanas gada ir ierobežota.

3. tabula. Ieteicamā kortikosteroīdu shēma ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumā

	Shēma (prednizons vai citu kortikosteroīdu līdzvērtīga deva)
Sākotnējā deva^a	60 mg katru dienu 2 nedēļas
Samazināšana^b	40 mg katru dienu 3 nedēļas 30 mg katru dienu 1 nedēļu 20 mg katru dienu 1 nedēļu 10 mg katru dienu 1 nedēļu

^a Ja ALAT līmenis turpina paaugstināties vai nav uzlabojies pēc 2 nedēļām, jāpalielina kortikosteroīdu deva līdz maksimāli 1,2 mg/kg, izslēdzot citus paaugstināšanās cēloņus.

^b Kortikosteroīdu devas samazināšanu var sākt pēc 2 nedēļām, ja ALAT līmenis saglabājas stabils, un/vai agrāk, ja ALAT līmenis sāk pazemināties. Devas samazināšanu var pielāgot individuāli, pamatojoties uz aknu darbību, ņemot vērā pacienta medicīnisko stāvokli, kortikosteroīdu panesamību un lietošanas pārtraukšanas iespējamus simptomus.

Ja kortikosteroīdi ir kontrindicēti, var apsvērt citu imūnsupresīvo terapiju. Lai vislabāk pielāgotu kortikosteroīdiem alternatīvu terapiju un pacienta individuālā stāvokļa kontroli, ieteicams noorganizēt multidisciplinārās konsultācijas, iesaistot hepatologu. Ārstiem ir arī jāapsver kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšana gadījumos, kad kortikosteroīdi nav efektīvi vai ir to nepanesamība. Pieredze par citu imūnsupresantu lietošanu ir ierobežota (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ALAT līmenis nav uzlabojies, neskatoties uz kortikosteroīdu maksimālu devu lietošanu 4 nedēļas, un ir virs $3 \times \text{NAR}$, var apsvērt citus imūnsupresantus, kā arī papildus apsvērt turpmāku ALAT paaugstināšanās cēloņu noskaidrošanu.

Pašlaik notiek izpēte, lai noteiktu optimālo kortikosteroīdu shēmu.

Jāizvērtē pacienta spēja saņemt kortikosteroīdus, kas varētu būt nepieciešami ilgākā laika periodā. Jānodrošina, lai riski, kas saistīti ar aprakstīto shēmu, ir pieņemami individuālajam pacientam.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Valoktokogēna roksaparoveka izraisītajām ar infūziju saistītajām reakcijām var būt vairākas izpausmes (piemēram, ādas, gļotādas, elpceļu, kuņģa-zarnu trakta un kardiovaskulārās izpausmes un pīreksija), un to dēļ var būt jāsamazina infūzijas ātrums, jāpārtrauc infūzija, nepieciešama farmakoloģiska iejaukšanās vai ilgstoša novērošana (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pacienti infūzijas laikā un pēc tās ir jākontrolē, vai nerodas akūtas infūzijas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Izrakstot pacientu no stacionāra, ir jāsniedz norādījumi meklēt medicīnisko palīdzību jaunas vai atkārtotas reakcijas gadījumā.

Trombotisko notikumu risks

Palielināta VIII faktora aktivitāte var veicināt pacienta venozo un arteriālo trombotisko notikumu individuālo, daudzfaktoru risku. Pieredzes par pacientiem ar attiecīgiem venoziem vai arteriāliem trombotiskiem/trombemboliskiem notikumiem un zināmu trombofiliju anamnēzē nav.

Dažiem pacientiem VIII faktora aktivitātes līmenis paaugstinājās līdz līmenim, kas pārsniedz NAR (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti pirms un pēc valoktokogēna roksaparoveka ievadīšanas ir jākontrolē, vai nav trombozes riska faktoru un vispārējo kardiovaskulāro riska faktoru. Pamatojoties uz sasniegto VIII faktora aktivitātes līmeni, pacientiem ir jānodod norādījumi atbilstoši viņu individuālajam stāvoklim. Pacientiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja viņi novēro pazīmes vai simptomus, kas var norādīt uz trombotisko notikumu.

Kontracepcijas pasākumi attiecībā uz transgēnu DNS nonākšanu spermā

Pacienti vīrieši ir jāinformē par nepieciešamību izmantot kontracepcijas līdzekļus pašiem un viņu partnerēm reproduktīvā vecumā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Asiņu, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Trūkst pieredzes par asiņu ziedošanu vai orgānu, audu un šūnu ziedošanu transplantācijai pēc AAV vektoru saturošas gēnu terapijas. Tāpēc pacienti, kuri ārstēti ar šīm zālēm, nedrīkst ziedot asinis vai orgānus, audus un šūnas transplantācijai. Šī informācija ir norādīta pacienta kartītē, kas jāizsniedz pacientam pēc ārstēšanas.

Pacienti ar imūnās sistēmas traucējumiem

Pirmsreģistrācijas klīniskajos pētījumos netika iesaistīti pacienti ar imūnās sistēmas traucējumiem, tai skaitā pacienti, kuri 30 dienu laikā pirms valoktokogēna roksaparoveka infūzijas saņēma imūnsupresīvu terapiju. Šo zāļu drošums un efektivitāte šiem pacientiem nav pierādīta. Šo zāļu lietošana pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem pamatojas uz zāļu izrakstītāja vērtējumu, ņemot vērā pacienta vispārējo veselību un iespēju lietot kortikosteroīdus pēc ārstēšanas ar valoktokogēna roksaparoveku.

HIV pozitīvi pacienti

Tikai daži ar HIV pozitīvi pacienti tika ārstēti ar valoktokogēna roksaparoveku klīnisko pētījumu ietvaros. Starp tiem vienam pacientam bija aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, kas liecināja par mijiedarbību ar efavirenu pacienta HIV ārstēšanas shēmā. Ņemot vērā hepatotoksicitātes risku un/vai VIII faktora ekspresijas ietekmi, esošā HIV pacientu antiretrovīrusu terapijas shēma ir rūpīgi jāizvērtē pirms terapijas ar valoktokogēna roksaparoveku uzsākšanas un pēc tās. Jākonsultējas ar HIV infekciju ārstējošo ārstu, lai noskaidrotu, vai varētu būt pieejama un pacientam piemērota mazāk hepatotoksiska antiretrovīrusu terapijas shēma, un, ja nepieciešams, mainītu uz jaunu antiretrovīrusu terapijas shēmu, ja vien iespējams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar aktīvām infekcijām

Pieredzes par ROCTAVIAN lietošanu pacientiem ar akūtām infekcijām (piemēram, akūtas elpceļu infekcijas vai akūts hepatīts) vai nekontrolētām hroniskām infekcijām (piemēram, hroniski aktīvs B hepatīts) nav. Ir iespējams, ka šādas infekcijas ietekmē atbildes reakciju uz valoktokogēna roksaparoveku un samazina tā efektivitāti, un/vai izraisa nevēlamas blakusparādības. Tāpēc šīs zāles ir kontraindicētas pacientiem ar šādām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Akūtu vai nekontrolētu hronisku aktīvu infekciju pazīmju vai simptomu gadījumā terapija ir jāatliek līdz infekcija ir novērsta vai tiek kontrolēta.

Pacienti ar VIII faktora inhibitoriem, inhibitoru kontrole

Pacienti, kuriem ir vai ir bijuši inhibitori (neitralizējošās antivielas) pret VIII faktoru, tika izslēgti no dalības klīniskajos pētījumos. Nav zināms, vai un kādā apmērā šie inhibitori ietekmē valoktokogēna roksaparoveka drošumu un efektivitāti.

Visiem pacientiem visos novērtētajos laika punktos pēc infūzijas saglabājās negatīvs VIII faktoru inhibitoru rezultāts.

Zāles ROCTAVIAN nav paredzētas lietošanai pacientiem ar VIII faktora inhibitoriem anamnēzē.

Pacienti pēc valoktokogēna roksaparoveka ievadīšanas ir jākontrolē, vai neattīstās VIII faktora inhibitori, atbilstoši klīniski novērojot un veicot laboratoriskos testus.

VIII faktora koncentrātu un hemostatisko līdzekļu lietošana pēc ārstēšanas ar valoktokogēna roksaparoveku

Pēc valoktokogēna roksaparoveka ievadīšanas:

- VIII faktora koncentrāti/hemostatiskie līdzekļi ir jālieto invazīvo procedūru, ķirurģisku operāciju, traumai vai asiņošanas gadījumā saskaņā ar pašreizējām hemofilijas ārstēšanas vadlīnijām un pamatojoties uz pacienta pašreizējo VIII faktora aktivitātes līmeni;
- ja pacienta VIII faktora aktivitātes līmenis ir konsekventi zem 5 SV/dl un pacientam ir bijušas atkārtotas spontānas asiņošanas epizodes, ārstiem ir jāapsver VIII faktora koncentrātu/hemostatisko līdzekļu lietošana, lai samazinātu šādas epizodes atbilstoši pašreizējām hemofilijas ārstēšanas vadlīnijām. Mērķa locītavas ir jāārstē atbilstoši attiecīgajām ārstēšanas vadlīnijām.

Terapijas atkārtošana un ietekme uz citām AAV mediētām terapijām

Līdz šim nav zināms, vai un kādos apstākļos valoktokogēna roksaparoveka terapiju var atkārtot un kādā mērā krusteniski reaģējošās antivielas var mijiedarboties ar AAV vektoru kapsīdiem, kurus izmanto citās gēnu terapijās, iespējami ietekmējot šo zāļu efektivitāti.

Ļaundabīga audzēja risks vektora integrācijas rezultātā

Integrācijas vietas analīze tika veikta 5 pacientu, kuri klīniskajos pētījumos ārstēti ar ROCTAVIAN, aknu paraugos. Paraugi tikai paņemti aptuveni 0,5–4,1 gadu pēc devas lietošanas. Vektora integrācija cilvēka genoma DNS tika novērota visos paraugos.

ROCTAVIAN var arī iekļauties cilvēka organisma citu šūnu DNS (kā novērots pieauss dziedzera DNS paraugos vienam pacientam, kurš klīniskajā pētījumā ārstēts ar ROCTAVIAN). Atsevišķo integrācijas gadījumu klīniskā nozīme līdz šim nav zināma, bet ir apstiprināts, ka atsevišķi integrācijas gadījumi var veicināt ļaundabīga audzēja risku (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Līdz šim nav ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, kas būtu saistīti ar ROCTAVIAN terapiju. Ja rodas ļaundabīgs audzējs, jāsažinās ar reģistrācijas apliecības īpašnieku, lai saņemtu norādījumus par pacienta paraugu vākšanu integrācijas vietas analīzei.

Ilgtermiņa novērošana

Paredzams, ka pacienti tiek iekļauti reģistrā, lai novērotu hemofīlijas pacientus 15 gadus un pamatotu šīs gēnu terapijas ilgtermiņa efektivitāti un drošumu.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 29 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pirms valoktokogēna roksaparoveka ievadīšanas ir jāpārskata esošās pacienta lietotās zāles, lai noteiktu, vai to devas nav jāpielāgo, lai novērstu šajā apakšpunktā aprakstīto sagaidāmo mijiedarbību.

Pacientu vienlaicīgi lietotās zāles ir jākontrolē pēc valoktokogēna roksaparoveka ievadīšanas, īpaši pirmā gada laikā, un jāizvērtē nepieciešamība mainīt vienlaicīgi lietotās zāles, pamatojoties uz pacienta aknu stāvokli un risku. Sākot jaunu zāļu lietošanu, ieteicams rūpīgi kontrolēt ALAT līmeni un VIII faktora aktivitātes līmeni (piemēram, katru nedēļu līdz reizi 2 nedēļās pirmajā mēnesī), lai novērtētu iespējamo ietekmi uz abiem līmeņiem.

In vivo mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Hepatotoksiskas zāles vai vielas

Ierobežotās pieredzes dēļ hepatotoksisko zāļu vai hepatotoksisko vielu lietošanā ir jāievēro piesardzība. Valoktokogēna roksaparoveka drošums un efektivitāte šādos gadījumos nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms valoktokogēna roksaparoveka ievadīšanas pacientiem, kuri saņem potenciāli hepatotoksiskas zāles vai lieto citas hepatotoksiskas vielas (piemēram, alkoholu, potenciāli hepatotoksiskus augu izcelsmes līdzekļus vai uztura bagātinātājus) un pieņemot lēmumu par šādu līdzekļu lietošanu pēc valoktokogēna roksaparoveka terapijas, ārstiem ir jāapsver, vai šādi līdzekļi var samazināt valoktokogēna roksaparoveka efektivitāti un paaugstināt nopietnāku aknu reakciju risku, īpaši pirmajā gadā pēc valoktokogēna roksaparoveka ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izotretinoīns

Vienam pacientam, uzsākot terapiju ar sistēmisku izotretinoīnu pēc valoktokogēna roksaparoveka infūzijas, atklāja samazinātu VIII faktora aktivitāti bez ALAT līmeņa paaugstināšanās; VIII faktora aktivitāte bija 75 SV/dl 60. nedēļā un īslaicīgi samazinājās līdz <3 SV/dl 64. nedēļā pēc izotretinoīna lietošanas uzsākšanas. Pēc izotretinoīna lietošanas pārtraukšanas 72. nedēļā VIII faktora aktivitāte atjaunojās līdz 46 SV/dl 122. nedēļā. *In vitro* pētījums ar cilvēka primārajiem hepatocītiem liecināja, ka izotretinoīns nomāca VIII faktora ekspresiju neatkarīgi no hepatotoksicitātes. Izotretinoīns nav ieteicams pacientiem, kuriem ir ieguvums no valoktokogēna roksaparoveka.

Efavirens

Vienam HIV pozitīvam pacientam, kurš ārstēts ar antiretrovīrusu terapijas shēmu, kas sastāv no efavirena, lamivudīna un tenofovīra, bija atbilstoši Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 3. pakāpes ALAT, ASAT un GGT līmeņa paaugstināšanās ($> 5,0 \times \text{NAR}$) un 1. pakāpes bilirubīna līmeņa serumā paaugstināšanās ($> \text{NAR}$ un līdz $1,5 \times \text{NAR}$) 4. nedēļā, kas liecina par mijiedarbību ar efavirenu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Reakcijai nebija atbildes uz kortikosteroīdu terapiju, bet bija atbildes reakcija uz efavirena pārtraukšanu, un tā izzuda pēc antiretrovīrusu terapijas shēmas maiņas uz shēmu bez efavirena. Pacientam vēlāk atsāka VIII faktora koncentrātu/hemostatisko līdzekļu profilaktisko lietošanu. *In vitro* pētījums ar cilvēka primārajiem hepatocītiem liecināja, ka efavirens nomāca VIII faktora ekspresiju neatkarīgi no hepatotoksicitātes. Efavirens nav ieteicams pacientiem, kuriem ir ieguvums no valoktokogēna roksaparoveka. Jāapsver terapija bez efavirena.

Mijiedarbība ar līdzekļiem, kas var pazemināt vai paaugstināt kortikosteroīdu koncentrāciju plazmā

Līdzekļi, kas var pazemināt vai paaugstināt kortikosteroīdu koncentrāciju plazmā (piemēram, līdzekļi, kas inducē vai inhibē citohromu P450 3A4), var samazināt kortikosteroīdu shēmas efektivitāti un palielināt tās blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vakcinācijas

Pirms valoktokogēna roksaparoveka infūzijas jānodrošina, ka pacients saņem visas nepieciešamās vakcīnas. Pacienta vakcinācijas grafiks var būt jāpielāgo vienlaicīgai imūnmodulējošajai terapijai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem imūnmodulējošu terapiju, nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Speciāli fertilitātes/embriofetālie pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti, lai pamatotu, vai lietošana sievietēm reproduktīvā vecumā un grūtniecības laikā var būt kaitīga jaundzimušajam bērnam (vīrusu vektoru integrācijas teorētiskais risks embrija šūnās, izmantojot vertikālo transmisiju). Turklāt nav pieejami dati, lai ieteiktu konkrētu kontracepcijas pasākumu ilgumu sievietēm reproduktīvā vecumā. Tāpēc ROCTAVIAN nav ieteicams lietot sievietēm reproduktīvā vecumā.

Kontracepcija vīriešiem pēc zāļu ievadīšanas

Klīniskajos pētījumos pēc ROCTAVIAN ievadīšanas transgēnu DNS bija īslaicīgi nosakāma spermā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

6 mēnešus pēc ROCTAVIAN ievadīšanas:

- ārstētajiem pacientiem reproduktīvā vecumā un viņu partnerēm reproduktīvā vecumā ir jāizvairās no grūtniecības vai jāatliek grūtniecības plānošana, lietojot dubultbarjeras kontracepciju, un

- vīrieši nedrīkst būt par spermas donoriem.

Grūtniecība

Pieredze par šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā nav pieejama. Dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ar ROCTAVIAN nav veikti. Nav zināms, vai šīs zāles ir kaitīgas auglim, ja tās lieto grūtniecības laikā, un vai tās ietekmē reproduktivitāti. ROCTAVIAN nevajadzētu lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai valoktokogēna roksaparvoveks izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. ROCTAVIAN nav ieteicams barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Neklīniskie vai klīniskie pētījumi, lai novērtētu valoktokogēna roksaparvoveka ietekmi uz fertilitāti, nav veikti (skatīt “Kontracepcija vīriešiem pēc zāļu ievadīšanas”).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Valoktokogēna roksaparvoveka infūzija maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā īsi pēc valoktokogēna roksaparvoveka ievadīšanas ir radušās iespējamās blakusparādības, piemēram, pārejoša ģīboņa sajūta (presinkope), reibonis, nogurums un galvassāpes, pacientiem ir jāiesaka rīkoties piesardzīgi, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismu, līdz brīdim, kad viņi pārliecinās, ka šīs zāles neatstāj nevēlamu ietekmi uz viņu veselību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās ar ROCTAVIAN saistītās blakusparādības bija ALAT līmeņa (82%), ASAT (69%), LDH (57%), KFK (44%) paaugstināšanās, slikta dūša (37%) un galvassāpes (35%).

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk aprakstītās blakusparādības ir balstītas kopumā uz 141 pacientu no pētījumiem 270-201 un 270-301, visiem lietotā deva bija 6×10^{13} vg/kg līdz 275 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Blakusparādības ir iedalītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un pēc biežuma. Biežums ir iedalīts šādās kategorijās: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Tabulveida saraksts ar blakusparādībām saistībā ar valoktokogēna roksaparvoveku

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Gripai līdzīgi simptomi	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora aktivitātes līmenis virs NAR ^a	Ļoti bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcija ^b	Bieži

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Reibonis ^b	Bieži
	Ģīboņa sajūta (presinkope) ^b	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Paaugstināts asinsspiediens ^b	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Elpas trūkums ^b	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, caureja	Ļoti bieži
	Dispepsija	Bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi ^c	ALAT līmeņa paaugstināšanās, ASAT līmeņa paaugstināšanās, GGT līmeņa paaugstināšanās, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās un LDH līmeņa paaugstināšanās	Ļoti bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ^d , nieze ^b	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Palielināts KFK līmenis	Ļoti bieži
	Mialģija	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ^e	Ļoti bieži
	Ar infūziju saistīta reakcija ^f	Bieži

^a Viens vai vairāki VIII faktora aktivitātes līmeņi > 170 SV/dl (izmantotā CSA NAR) vai > 150 SV/dl (izmantotā OSA NAR). Skatiet izvēlēto blakusparādību aprakstu.

^b Apsvērtas tikai nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas tikai pirmajās 48 stundās pēc infūzijas.

^c Atspoguļo laboratorijas patoloģijas virs NAR.

^d Izsitumi ietver makulopapulozus izsitumus un nātreni.

^e Nogurums ietver letargiju un savārgumu.

^f Ar infūziju saistītās reakcijas ietver izpausmes, piemēram, ādas, gļotādu un elpceļu izpausmes (tai skaitā nātrene, nieze, makulopapulāri izsitumi, šķavas, klepus, elpas trūkums, deguna tecēšana, acu asarošana un dunēšana rīklē), kuņģa-zarnu trakta izpausmes (tai skaitā slikta dūša un caureja), kardiovaskulārās sistēmas izpausmes (tai skaitā paaugstināts asinsspiediens, hipotensija, tahikardija un ģīboņa sajūta (presinkope) un skeleta-muskuļu sistēmas izpausmes (tai skaitā mialģija un sāpes muguras lejasdaļā), kā arī pireksija, trīsas, drebuļi.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītās reakcijas

Vienpadsmit pacientiem (8%; 11/141) bija ar infūziju saistītās reakcijas ar simptomiem 6 stundu laikā pēc infūzijas beigām, kas ietvēra vienu vai vairākus šādus simptomus: ādas, gļotādas un elpceļu izpausmes (tai skaitā nātrene, nieze, makulopapulāri izsitumi, šķavas, klepus, aizdusa, deguna tecēšana, acu asarošana un kņudēšana rīklē), kuņģa-zarnu trakta izpausmes (tai skaitā slikta dūša un caureja), kardiovaskulārās sistēmas izpausmes (tai skaitā paaugstināts asinsspiediens, hipotensija, tahikardija un presinkope) un skeleta-muskuļu sistēmas izpausmes (tai skaitā mialģija un sāpes muguras lejasdaļā), kā arī pireksija, trīsas un drebuļi. Laika mediāna līdz blakusparādību simptomu sākumam bija 1 stunda (diapazons: 0,25; 5,87) no infūzijas sākuma, un to ilguma mediāna bija 1 stunda. Četriem pacientiem bija reakcijas infūzijas laikā. Trim no šiem pacientiem bija CTCAE 3. pakāpes paaugstinātas jutības reakcija, un bija nepieciešama īslaicīga infūzijas pārtraukšana, ko pēc tam to atsāka ar mazāku ātrumu. Visiem pacientiem, kuriem bija ar infūziju

saistītas reakcijas, infūzijas tika pabeigtas. Septiņi no 11 pacientiem saņēma vienu vai vairākas šādas zāles: sistēmiski lietojami antihistamīni, kortikosteroīdi un/vai pretvemšanas līdzekļi. Turklāt 1 pacients saņēma intravenozos šķidrumus un epinefrīnu. Visas ar infūziju saistītās reakcijas izzuda bez sekām.

Aknu laboratorisko rādītāju novirzes

5. tabulā ir aprakstītas aknu laboratorisko rādītāju novirzes pēc ROCTAVIAN ievadīšanas. ALAT līmeņa paaugstināšanās ir aprakstīta sīkāk, jo vienlaikus ar to var samazināties VIII faktora aktivitāte un var norādīt uz nepieciešamību uzsākt ārstēšanu ar kortikosteroīdiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. tabula. Aknu laboratorisko rādītāju novirzes pacientiem, kuriem ievadīja 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN pētījumos 270-201 un 270-301

	Pacientu skaits (%) N = 141
ALAT līmeņa paaugstināšanās > NAR	116 (82%)
CTCAE 2. pakāpe ^a	29 (21%)
CTCAE 3. pakāpe ^b	12 (9%)
ASAT līmeņa paaugstināšanās > NAR^c	97 (69%)
CTCAE 2. pakāpe ^a	16 (11%)
CTCAE 3. pakāpe ^b	9 (6%)
GGT līmeņa paaugstināšanās > NAR^c	24 (17%)
CTCAE 2. pakāpe ^a	2 (1%)
CTCAE 3. pakāpe ^b	1 (1%)
Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās > NAR^{c,d}	18 (13%)
CTCAE 2. pakāpe ^e	5 (4%)
LDH līmeņa paaugstināšanās > NAR	80 (57%)

^a CTCAE 2. pakāpe: no > 3,0 un līdz $5,0 \times$ NAR.

^b CTCAE 3. pakāpe: > $5,0 \times$ NAR.

^c Vērtības pēc sākotnējā stāvokļa pamatojas uz visaugstāko CTCAE pakāpi.

^d Nevienam pacientam nebija CTCAE 3. pakāpes paaugstināšanās.

^e CTCAE 2. pakāpe: no > 1,5 un līdz $3,0 \times$ NAR.

ALAT līmeņa paaugstināšanās

Četrdesmit seši procenti ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumu virs NAR notika pirmajās 26 nedēļās; 31% no ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumiem notika no 27 nedēļām līdz 52 nedēļām, un 23% no ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumiem notika pēc 52 nedēļām pēc zāļu ievadīšanas. ALAT līmeņa paaugstināšanās virs NAR ilguma mediāna bija 3 nedēļas. Deviņdesmit pieciem no 141 pacienta (67%) bija divas vai vairākas ALAT līmeņa paaugstināšanās virs NAR epizodes.

Divpadsmit (9%) pacientiem bija 3. pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumi (kopumā 15 epizodes). 3. pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās diapazons bija 216 SV/dl līdz 623 SV/dl. Vairums 3. pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumu (73%) notika pirmajās 26 nedēļās; 3 (20%) notika periodā no 27 nedēļām līdz 52 nedēļām un 1 (7%) notika pēc 52 nedēļām pēc zāļu ievadīšanas. Visi 3. pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumi tika novērsti, lietojot kortikosteroīdus, tai skaitā 2 pacientiem, kuri intravenozi saņēma metilprednizolonu.

Pacientiem, kuriem bija ALAT līmeņa paaugstināšanās virs NAR, laika mediāna (diapazons) līdz sākotnējam ALAT līmeņa pazeminājumam (definēts kā pirmā pazemināšanās vismaz par 10 V/l vai $ALAT \leq NAR$) pēc jauna kortikosteroīdu kursa vai kortikosteroīdu devas palielināšanas, bija 8 (2, 71) dienas.

Imūnsupresantu lietošana ALAT līmeņa paaugstināšanās novēršanai vai mazināšanai

Pētījumā 270-301 106 no 134 pacientiem (79%) saņēma kortikosteroīdu (prednizona vai prednizolona) terapiju, reaģējot uz ALAT līmeņa paaugstināšanos, sākot no mediāni 8 nedēļām pēc ROCTAVIAN ievadīšanas. Vairums šo pacientu (93%; 99 no 106) uzsāka kortikosteroīdu terapiju pirmajās 26 nedēļās, 6 pacienti (6%) uzsāka kortikosteroīdu terapiju no 26 līdz 52 nedēļām un 1 pacients uzsāka kortikosteroīdu terapiju pēc 52 nedēļām. Kortikosteroīdu uzsākšanas laika diapazons bija atkarīgs no pirmā ALAT līmeņa paaugstināšanās laika mainības starp pacientiem un atšķirībām kortikosteroīdu lietošanas uzsākšanas definētās ALAT robežvērtības kritērijā, kas pētījuma laikā mainījās. Kortikosteroīdu lietošanas kopējā ilguma mediāna (diapazons) bija 33 (3, 120) nedēļas. Ilgstošu kortikosteroīdu lietošanas shēmu novēroja arī pacientiem, kuri nesaņiedza VIII faktora aktivitātes līmeni > 5 SV/dl (pacienti ar zemu atbildes reakciju). Kortikosteroīdu terapijas ilguma pagarināšana nenodrošināja nozīmīgas priekšrocības attiecībā uz VIII faktora līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījumā 270-301 pacienti saņēma citus imūnsupresantus (AIS – *alternative immunosuppressants*), nevis prednizonu vai prednizolonu kortikosteroīdu nepanesamības vai neefektivitātes dēļ. Deviņpadsmit (14%) pacientiem bija ALAT līmenis virs NAR pirms AIS saņemšanas. Šīs zāles viena vai vairākas šādas zāles: trakrolims, mikofenolāts un budenozīds. Metilprednizolons tika ievadīts intravenozi 2 pacientiem ar 3. pakāpi ALAT līmeņa paaugstināšanos.

VIII faktora aktivitātes līmeni virs NAR

Pētījumos 270-201 un 270-301 bija pacienti ar vienu vai vairākiem VIII faktora aktivitātes līmeņa paaugstināšanās virs NAR gadījumiem (skatīt 6. tabulu un 4.4. apakšpunktu). Diviem pacientiem bija pārejoša VIII faktora aktivitātes līmeņa paaugstināšanās virs testa kvantitatīvās noteikšanas robežas (> 463 SV/dl CSA un > 500 SV/dl OSA). Viens pacients saņēma enoksaparīnu venozās tromboembolijas profilaksei, pamatojoties uz šī pacienta individuālajiem risku faktoriem. Sešiem no 39 (15%) pacientiem pētījumā 270-301 un nevienam no pacientiem pētījumā 270-201 VIII faktora aktivitātes līmeņa paaugstināšanās saglabājās virs NAR datu apkopošanas laikā.

6. tabula. VIII faktora aktivitātes līmeņa paaugstināšanās virs NAR^a

	Pētījums 270-301 ITT populācija (N = 134)		Pētījums 270-201 6 × 10 ¹³ vg/kg kohorta (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Pacientu īpatsvars n (%)	39 (29%)	16 (12%)	4 (57%)	2 (29%)
Laiks līdz pirmajam VIII faktora mērījumam > NAR (nedēļas)				
Vidējā vērtība (SN)	18,9 (24,1)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Mediāna (diapazons)	13,6 (6,1; 158,0)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
VIII faktora mērījumu > NAR ilgums (nedēļas)				
Vidējā vērtība (SN)	31,5 (39,8)	25,8 (34,2)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Mediāna (diapazons)	11,7 (0,1; 143,7)	13,5 (0,7; 111,9)	31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (2,0; 2,7)

^a NAR >150 SV/dl OSA un NAR > 170 SV/dl CSA.

Imūngenitāte

Pētījumos 270-201 un 270-301 visiem pacientiem, kuri saņēma terapiju, bija jāuzrāda negatīvs antivielu pret AAV5 rezultāts un negatīvs (< 0,6 BV) VIII faktora inhibitoru rezultāts Nijmegenas modificētajā Betesda testā, pēc vismaz 150 dienas ilgas faktora VIII aizrājterapijas iedarbības visas dzīves laikā (skatīt 4.1. un 4.4. apakšpunktu).

Pēc ROCTAVIAN infūzijas visiem pacientiem VIII faktoru inhibitori saglabājās negatīvi visos laika punktos, kas izvērtēti pēc infūzijas līdz datu apkopošanai.

Visiem pacientiem 8 nedēļas pēc ievadīšanas notika pozitīva serokonversija uz antivielām pret AAV5. Antivielu pret AAV5 vidējie titri sasniedza maksimālo vērtību 36 nedēļas pēc zāļu ievadīšanas un saglabājās stabili līdz pēdējam pārbaudītajam laika punktam.

Ar ROCTAVIAN ārstētajiem pacientiem pārbaudīja šūnu imūno atbildes reakciju pret AAV5 kapsīdu un VIII faktora transgēnu, izmantojot IFN- γ ELISpot testu. AAV5 kapsīda specifiskās šūnu imūnās atbildes reakcijas tika atklātas 2. nedēļās sākumā pēc devas ievadīšanas un bieži samazinājās vai mainījās uz negatīvu pirmo 52 nedēļu laikā vairumam pacientu ar pieejamajiem datiem.

VIII faktora specifiskās atbildes reakcijas tika atklātas mazākam pētāmo personu skaitam, bieži vien sporādiski vienā laika punktā, un mainījās uz negatīvām vērtībām vairumam pacientu. Saistība starp VIII faktora šūnu imūno atbildes reakciju un ALAT vai VIII faktora aktivitātes mērījumiem netika noteikta.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredzes par nejašu pārāk lielas devas infūziju nav. Ja uzskatāms par nepieciešamu, pārdozēšana ir jāārstē simptomātiski un ar balstterapiju. Ievadot devas, kas lielākas par ieteicamajām, var paaugstināties VIII faktora aktivitātes līmenis, un teorētiski tas var būt saistīts ar trombotisko notikumu paaugstinātu risku.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: <vēl nav piešķirta>, ATĶ kods: <vēl nav piešķirts>

Darbības mehānisms

Valoktokogēna roksaparvoveks ir adenoasociēta vīrusa 5. serotipa (AAV5) gēnu terapijas vektors, kas izraisa rekombinantā cilvēka VIII faktora B domēna delēcijas SQ (hFVIII-SQ) formas ekspresiju aknu specifiskā promotera kontrolē. Ekspresētā hFVIII-SQ forma aizstāj trūkstošo VIII koagulācijas faktoru, kas nepieciešams efektīvai hemostāzei. Pēc valoktokogēna roksaparvoveka infūzijas vektora DNS tiek apstrādāta *in vivo*, lai veidotu pilna garuma, episomālos transgēnus, kas pastāv kā stabilas, hFVIII-SQ ilgtermiņa izstrādi atbalstošas DNS formas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Valoktokogēna roksaparvoveka farmakodinamiskā iedarbība tika novērtēta ar mainīgajiem VIII faktora aktivitātes līmeņiem (skatīt apakšpunktu "Klīniskā efektivitāte un drošums" turpmāk).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vienas intravenozas 6×10^{13} vg/kg valoktokogēna roksaparvoveka infūzijas efektivitāte tika novērtēta 3. fāzes atklātā, vienas grupas pētījumā (pētījums 270-301) pieaugušiem vīriešiem (18 gadus veci un vecāki) ar smagu A hemofiliju (VIII faktora atlikusi aktivitāte ≤ 1 SV/dl). Pacienti bija ārstēti ar profilaktisku VIII faktora aizstājterapiju vismaz 12 mēnešus pirms dalības pētījumā un tika pakļauti VIII faktora koncentrātu iedarbībai.

Pētījumā neiekļāva pacientus ar aktīvu B vai C hepatītu, iepriekšēju aknu biopsiju, kurā apliecināta nozīmīga fibroze (3. vai 4. stadija pēc *Batts-Ludwig* skalas vai līdzvērtīga), diagnosticētu aknu cirozi vai aknu ļaundabīgu audzēju anamnēzē. Izņemot paaugstinātu kopēja bilirubīna līmeni 2 pacientiem ar Žilbēra sindromu, ALAT, ASAT, GGT, bilirubīna un sārmainās fosfatāzes līmenis bija normāls vai 1,25 reizes zemāks par NAR pētījumā 270-301. Nosakāmās antivielas pret AAV5 skrīninga laikā, aktīvās infekcijas un/vai venozi vai arteriāli trombotiski/trombemboliski notikumi (ne ar katetru saistītās trombozes) anamnēzē vai zināma trombofilija bija izslēgšanas kritēriji pētījumā 270-301. Pacienti ar imūnās sistēmas traucējumiem (tai skaitā pacienti, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju) tika izslēgti. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pētījumā 270-301 134 pacienti (ārstēšanai paredzēto pacientu populācija; ITT) vecumā no 18 līdz 70 gadiem (mediāna: 30 gadi; 1 pacients (0,7%) bija ≥ 65 gadus vecs) saņēma 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN ar novērošanu no 66 līdz 255 nedēļām (mediāna: 173 nedēļas). Populācija bija 72% baltās rases (96 pacienti), 14% aziātu (19 pacienti), 11% melnās rases (15 pacienti) un 3% citas vai nenorādītas rases pārstāvji. Viens simts trīsdesmit divi (132) pacienti bija HIV negatīvi (modificētā ārstēšanai paredzēto pacientu populācija; mITT). Viens simts divpadsmit (112) pacienti iepriekš piedalījās neintervences pētījumā (NIS) ar vismaz 6 mēnešos prospektīvi apkopotiem sākotnējiem datiem pirms iekļaušanas pētījumā 270-301. Viens simts seši no 134 pacientiem uzsāka kortikosteroīdu terapiju, tikai reaģējot uz ALAT līmeņa paaugstināšanos (kopumā sākot ar 60 mg dienā un pēc tam pakāpeniski samazinot devu); skatīt 4.8. apakšpunktu.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija VIII faktora aktivitātes izmaiņas 104. nedēļā pēc ROCTAVIAN infūzijas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (norādīts kā 1 SV/dl), mērot ar CSA. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija izmaiņas no sākotnējā stāvokļa ABR, kad nepieciešams eksogēns VIII faktors, un eksogēna VIII faktora ikgadēja lietošana profilakses periodā pēc VIII faktora.

VIII faktora aktivitāte

VIII faktora aktivitātes līmeņi (SV/dl) laika gaitā pēc ROCTAVIAN infūzijas gan pēc CSA, gan pēc OSA ir norādīti 7. tabulā. Klīniskajos pētījumos izmantoja šādus centrālās laboratorijas testus: ellagskābe OSA (līdzīgus rezultātus ieguva ar silīcija dioksīdu un kaolīnu) un liellopu IX faktoru CSA (līdzīgus rezultātus ieguva ar cilvēka IX faktoru). VIII faktora aktivitātes laika profilu parasti raksturo ar trīsfāžu atbildes reakciju ar strauju palielināšanos aptuveni pirmo 6 mēnešu laikā, kam seko sākotnējā pazemināšanās, bet pēc tam daudz pakāpeniskāka pazemināšanās.

7. tabula. VIII faktora aktivitātes līmeņi (SV/dL) laika gaitā pacientiem ar smagu A hemofiliju^a (ITT populācija; N = 134)

Laika punkts	Pacienti (n)	VIII faktora aktivitātes līmenis (SV/dl) ^b	
		CSA	OSA
6. mēnesis	134		
Vidējā vērtība (SN)		52,6 (54,8)	80,8 (79,5)
Mediāna (diapazons)		38,1 (0; 367,3)	60,5 (1,8; 483,9)
12. mēnesis	134		
Vidējā vērtība (SN)		42,4 (45,3)	63,4 (64,5)
Mediāna (diapazons)		23,9 (0; 231,2)	40,2 (0; 311,1)

Laika punkts	Pacienti (n)	VIII faktora aktivitātes līmenis (SV/dl) ^b	
		CSA	OSA
18. mēnesis	134		
Vidējā vērtība (SN)		26,1 (30,8)	38,6 (44,1)
Mediāna (diapazons)		13,2 (0; 167,9)	21,4 (0; 232,2)
24. mēnesis	134		
Vidējā vērtība (SN)		22,6 (32,9)	35,4 (47,2)
Mediāna (diapazons)		11,6 (0; 187,1)	21,3 (0; 271,3)
36. mēnesis	134		
Vidējā vērtība (SN)		18,2 (30,6)	29,3 (43,3)
Mediāna (diapazons)		8,2 (0; 217,7)	16,0 (0; 291,4)

^a Pacienti ar atlieku VIII faktoru ≤ 1 SV/dl atbilstoši pierādījumiem medicīniskajā vēsturē.

^b Pamatojoties uz VIII faktora aktivitātes līmeņa mediānas mērījumiem no 23. līdz 26. nedēļai 6. mēnesim, no 49. līdz 52. nedēļai 12. mēnesim, 4 nedēļu periodā ap 76. nedēļu 18. mēnesim, 4 nedēļu periodā ap 104. nedēļu 24. mēnesim un 6 nedēļu periodā ap 156. nedēļu 36. mēnesim.

Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza VIII faktora aktivitātes līmeņa robežvērtību pēc gada gan CSA, gan OSA norādīts 8. tabulā. Vairums (95%) pacientu, kuri sasniedza VIII faktora aktivitātes līmeni ≥ 5 SV/dl, sasniedz to 5 mēnešu laikā pēc infūzijas.

8. tabula. Pacienti, kuri sasniedz VIII faktora aktivitātes robežvērtības pēc gada (ITT populācija; N = 134)

VIII faktora aktivitātes robežvērtība sasniegta pēc testa ^a	1. gads N = 134 n (%)	2. gads N = 134 n (%)	3. gads N = 134 n (%)
CSA			
> 150 SV/dl	7 (5%)	2 (1%)	2 (1%)
40 — \leq 150 SV/dl	42 (31%)	18 (13%)	12 (9%)
15 — < 40 SV/dl	46 (34%)	34 (25%)	26 (19%)
5 — < 15 SV/dl	23 (17%)	45 (34%)	48 (36%)
3 — < 5 SV/dl	3 (2%)	14 (10%)	13 (10%)
< 3 SV/dl ^b	13 (10%)	21 (16%)	33 (25%)
OSA			
> 150 SV/dl	13 (10%)	5 (4%)	4 (3%)
40 — \leq 150 SV/dl	55 (41%)	31 (23%)	22 (16%)
15 — < 40 SV/dl	43 (32%)	45 (34%)	45 (34%)
5 — < 15 SV/dl	13 (10%)	31 (23%)	36 (27%)
1 — < 5 SV/dl	8 (6%)	14 (10%)	15 (11%)
< 1 SV/dl ^b	2 (1%)	8 (6%)	12 (9%)

^a Pamatojoties uz VIII faktora aktivitātes līmeņa mērījumu mediānu, kas veikti no 49. līdz 52. nedēļai 1. gadam, 4 nedēļu periodā ap 104. nedēļu 2. gadam un 6. nedēļu periodā ap 156. nedēļu 3. gadam.

^b 3 SV/dl ir CSA kvantitatīvās noteikšanas apakšējā robeža, un 1 SV/dl ir OS kvantitatīvās noteikšanas apakšējā robeža.

Asinošanas rādītājs gadā (ABR – annualised bleeding rate) un eksogēna VIII faktora lietošana gadā

9. tabulā ir aprakstīts ABR un eksogēna VIII faktora lietošanas rezultāti pēc ROCTAVIAN terapijas pētījumā 270-301 pacientiem, kuri iepriekš bija iekļauti neintervences pētījumā.

9. tabula. ABR un VIII faktora lietošana gadā sākotnējā stāvoklī un pēc VIII faktora profilakses

		Pētījums 270-301 Pacienti no neintervences pētījuma (NIS) N = 112	
		Sākotnējais stāvoklis	Periods pēc VIII faktora profilakses
Datu apkopošanas ilgums (nedēļa)	Vidējā vērtība (SN)	36,5 (9,4)	159,7 (13,8)
	Mediāna (diapazons)	32,9 (26; 68)	157,6 (91; 194)
ABR (asiņošanas gadā) asiņošanas gadījumiem, kas ārstēti ar eksogēna VIII faktora aizstājterapiju			
Kopā^a	Vidējā vērtība (SN)	4,8 (6,5)	0,8 (2,3)
	Mediāna (diapazons)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 15,4)
	Mainīga no sākotnējā stāvokļa		
	Vidējā (SN)	-4,0 (6,6)	
95% TI	-5,2; -2,8		
	Pacienti ar 0 asiņošanas epizodēm	32%	61%
Locītavu asiņošanas	Vidējā vērtība (SN)	2,8 (4,3)	0,5 (1,4)
	Mediāna (diapazons)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 8,3)
	Pacienti ar 0 asiņošanas epizodēm	44%	74%
Mērķa locītavu asiņošanas^b	Vidējā vērtība (SN)	0,5 (1,6)	0,1 (0,6)
	Mediāna (diapazons)	0 (0; 9,2)	0 (0; 6,2)
	Pacienti ar 0 asiņošanas epizodēm	88%	94%
Spontānas asiņošanas	Vidējā vērtība (SN)	2,0 (3,5)	0,4 (1,2)
	Mediāna (diapazons)	0 (0; 21,3)	0 (0; 8,6)
	Pacienti ar 0 asiņošanas epizodēm	55%	75%
VIII faktora lietošana gadā			
Infūziju rādītājs (infūzijas/gads)	Vidējā vērtība (SN)	135,9 (52,0)	4,5 (12,8)
	Mediāna (diapazons)	128,6 (39,5; 363,8)	0,3 (0; 92,0)
	Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa		
	Vidējā vērtība (SN)	-131,4 (52,0)	
95% TI	-141,1; -121,6		
Izmantošanas rādītājs (SV/kg gadā)	Vidējā vērtība (SN)	3 961 (1 751)	125 (316)
	Mediāna (diapazons)	3 754 (1 296; 11 251)	11 (0; 2 045)
	Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa		
	Vidējā vērtība (SN)	-3 836 (1 777)	
95% TI	-4 169; -3 504		
Pacienti bez nevienas VIII faktora infūzijas		0%	41%

^a Asiņošanas operāciju/procedūru dēļ nav iekļautas.

^b Mērķa locītavas sākotnējā stāvoklī, kā novērtējis pētnieks, tika identificētas skrīninga vizītē.

Pētījumā 270-301 pacientiem, kuri iepriekš bija iekļauti neintervences pētījumā, 82% (92/112), 84% (94/112) un 75% (82/110) pacientu bija nulle ārstētu asiņošanu attiecīgi 1., 2. un 3. gadā. Septiņdesmit sešiem procentiem (76%; 85/112), 73% (82/112) un 58% (64/110) pacientu bija nulle VIII faktora infūziju attiecīgi 1., 2. un 3. gadā.

Pētījumā 270-301 pacienti (ITT populācija), asiņošanas ABR, kas ārstētas ar eksogēna VIII faktora aizstājterapiju [mediāna (diapazons): 0 (0; 15,4) asiņošanas gadā] un VIII faktora lietošana gadā [mediāna (diapazons): 0,6 (0; 92,0) infūzijas gadā] bija līdzīgi pacientiem, kuri iepriekš bija iekļauti NIS, kā aprakstīts 9 tabulā, profilakses periodam pēc VIII faktora pēc ROCTAVIAN terapijas. Laika mediāna (diapazons) līdz VIII faktora koncentrātu profilaktiskās lietošanas pārtraukšanai bija 4 (0,1; 16,7) nedēļas; 130 no 134 pacientiem pārtrauca lietošanu 8 nedēļu laikā.

Simt divdesmit četriem no 134 pacientiem (93%) saglabājās profilakses pārtraukšana pēc ROCTAVIAN ievadīšanas 3. gada beigās; desmit pacienti atsāka profilaktiski lietot VIII faktoru koncentrātus/citus hemostatiskos līdzekļus šajā periodā. Visā novērošanas laikā 17 pacienti kādā brīdī atsāka profilaktiski lietot VIII faktoru koncentrātus/citus hemostatiskos līdzekļus, kā definēts pētījuma protokolā (diapazons: 58, 232 nedēļas).

Ilgtermiņa iedarbība

Dati par terapijas noturīgumu joprojām ir ierobežoti šajā posmā. Vismaz 3 gadu noturības dati ir pieejami pētījumā 270–301. Papildu 5 gadu novērošanas dati ir pieejami 7 pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu 6×10^{13} vg/kg pētījumā 270–201, un pacientiem, kuri turpināja uzrādīt klīniski nozīmīgu atbildes reakciju uz terapiju.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ROCTAVIAN vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās A hemofilijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.
Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Valoktokogēna roksaparvoveka transgēnu DNS līmenis (vektora DNS kopējais daudzums) dažādos audos (novērtēts neklīniskajos pētījumos), asinīs un izdalīšanās matricēs tika noteikts, izmantojot kvantitatīvas polimerāzes ķēdes reakcijas (*quantitative polymerase chain reaction* - qPCR) testu. Šis tests ir jutīgs pret transgēnu DNS, tai skaitā sašķeltās DNS fragmentiem. Tajā netiek norādīts, vai DNS ir atrodama vektora kapsīdā, šūnās vai matricēs šķidrā fāzē (piemēram, asins plazmā, spermas šķidrūmā) un vai ir atrodams neskarts vektors. Plazmas un spermas matricēs tika turpmāk novērtētas, nosakot kapsīdā iekļauto (potenciāli infekciozo) vektora DNS, izmantojot imūnprecipitācijas kvantitatīvo PQR testu pētījumos 270-201 un 270-301.

Klīniskā farmakokinētika un izdalīšanās

Pēc ROCTAVIAN ievadīšanas vektora DNS bija atrodama asinīs un visās novērtētajās izdalīšanās matricēs ar maksimālo novēroto koncentrāciju no 1. līdz 9. dienai pēc ievadīšanas. Vektora DNS maksimālā koncentrācija tika novērota asinīs, pēc tam siekalās, spermā, fēcēs un urīnā. Līdz šim novērotā maksimālā koncentrācija asinīs pētījumos 270-201 un 270-301 bija 2×10^{11} vg/ml. Maksimālā koncentrācija jebkurā izvadīšanas matricē bija 1×10^{10} vg/m. Sasniedzot maksimālo vērtību matricē, transgēnu DNS koncentrācija stabili samazinās.

141 novērtējamajam pacientam pētījumos 270-201 un 270-301 kapsīdā iekļautā (potenciāli infekciozā) vektora DNS tika atklāta plazmā līdz 10 nedēļas pēc ROCTAVIAN ievadīšanas.

140 novērtējamajiem pacientiem pētījumos 270-201 un 270-301 visi pacienti sasniedza vektora DNS izvadīšanai spermā ar maksimālu laiku līdz izvadīšanai 36 nedēļas. 138 novērtējamajiem pacientiem pētījumos 270-201 un 270-301 maksimālais laiks līdz kapsīdā iekļautās (potenciāli infekciozā) vektora DNS izvadīšanai spermā bija 12 nedēļas.

Abos pētījumos līdz datu apkopošanai visiem pacientiem zāles izdalījās urīnā un siekalās, bet 126 (89%) pacientiem zāles izdalījās fēcēs. Maksimālais laiks līdz izvadīšanai bija 8 nedēļas urīnā, 69 nedēļas siekalās un 131 nedēļa fēcēs.

Izdalīšanās apjoms un ilgums nebija atkarīgs no pacienta sasniegtās VIII faktora aktivitātes.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Farmakokinētikas pētījumi īpašās pacientu grupās, izmantojot valoktokogēna roksaparoveku, nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

Ievadot vienu intravenozu valoktokogēna roksaparoveka devu līdz 2×10^{14} vg/kg imūnkompetentiem peļu tēviņiem ar neizmainītu koagulāciju (CD1 pele), kam sekoja novērošanas periods līdz 26 nedēļām, novēroja ekspresēta hFVIII-SQ formas proteīna no devas atkarīgu līmeni plazmā un kopējo VIII faktora aktivitāti plazmā. Transgēnu DNS tika atklāta galvenokārt liesā un aknās, un zemāku DNS līmeni joprojām atklāja pētījuma beigās (182. dienā) plaušās, mezentērija limfmezglos, nierēs, sirdī, sēkliniekos un smadzenēs. Vektora RNS transkriptus arī pārsvarā atklāja aknās ar atlikušo zemu RNS līmeni plaušās, sirdī, smadzenēs, nierēs, limfmezglos, liesā un sēkliniekos pētījuma beigās (182. diena).

Ar valoktokogēna roksaparoveku saistītas toksicitātes nebija CD1 pelēm, kas novērotas 26 nedēļas pēc vienas devas 2×10^{14} vg/kg, izņemot asiņošanas, nekrozes un fibrozes gadījumus, kas galvenokārt radās sirdī, plaušās, sēklinieka piedēklī un aizkrūts dziedzerī, kas atbilda koagulopātijai, ko, visticamāk, izraisīja antivielu pret ekspresēto hFVIII-SQ veidošanās, kas arī savstarpēji reaģēja ar peļu VIII faktora proteīnu.

Pētījumos bez GLP, kas veikti primātos, kas nav cilvēkveidīgie primāti, devās līdz 6×10^{13} vg/kg, novēroja AAV5 kapsīdam raksturīgo imūno atbildes reakciju un heterologam hFVIII-SQ proteīnam raksturīgo imūno atbildes reakciju, tika saistīta ar pārejošu APTT pagarināšanos primātu, kas nav cilvēkveidīgie primāti, apakškopā.

Genotoksicitāte

Pēc aknu paraugu novērtēšanas 12 primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, kas apkopotā līdz 26 nedēļām pēc valoktokogēna roksaparoveka devām līdz 6×10^{13} vg/kg (kas ir cilvēkiem atbilstošs devas līmenis), atklāja vektora integrāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu "Ļaundabīga audzēja risks vektora integrācijas rezultātā").

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījums ar valoktokogēna roksaparoveku nav veikts.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi, tai skaitā embriofetālie un fertilitātes novērtējumi, ar ROCTAVIAN nav veikti, jo vīrieši veido lielāko daļu no populācijas, kas tiek ārstēta ar ROCTAVIAN. Tā kā ir noteikts, ka hFVIII-SQ DNS saglabājas aptuveni/līdz 67 nedēļām sēkliniekos CD1 pelēm pēc 6×10^{13} vg/kg devas intravenozās injekcijas, vertikālās transmisijas potenciāls

pēcnācējiem tika pētīts Rag2-/- pelēm. Novērtējot hFVIII-SQ DNS ar qPCR pirmās pēcnācēju paaudzes (F1) aknās, neatklāja cilmes šūnu līnijas pārneši mazuļiem no peļu tēviņa, kas saņēma valoktokogēna roksaparvoveku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hidrogēnfosfāta dodekahidrāts (E339)
Mannīts (E421)
Poloksamērs 188
Nātrijs hlorīds
Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts (E339)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

Pēc atkausēšanas: ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte pēc atkausēšanas ir pierādīta 10 stundas 25 °C temperatūrā, ietverot uzglabāšanas laiku neskartā flakonā, sagatavošanas laiku šļircēs un infūzijas laiku (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ja nepieciešams, neskarto flakonu (aizbāznis vēl nav pārduirts), kas ir atkausēts, var uzglabāt vertikāli ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā) līdz 3 dienām un pasargātu no gaismas (piemēram, oriģinālajā kartona kastītē).

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, lietotājs uzņemas atbildību par uzglabāšanas laiku un apstākļiem to lietošanas laikā, kā arī pirms to lietošanas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt sasaldētu ≤ -60 °C temperatūrā. ROCTAVIAN jāpaliek sasaldētām, līdz brīdim, kad pacients ir gatavs ārstēšanai, lai nodrošinātu, ka pacientam ievadīšanai ir pieejams dzīvotspējīgs produkts. Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt vertikāli.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml flakons (cikliskā olefīna polimēru plastmasas sveķi) ar aizbāzni (hlorbutila gumija ar fluorpolimēra pārklājumu), gofrētu noslēgu (alumīnijs) un noņemamo vāciņu (polipropilēns) satur 8 ml šķīduma infūzijām.

Katrā kartona kastītē ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Piesardzības pasākumi, kas jāveic pirms rīkošanās ar zālēm vai pirms to ievadīšanas

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus (GMO).

Sagatavošanas, ievadīšanas un likvidēšanas laikā jāizmanto individuālie aizsardzības līdzekļi (tai skaitā priekšauts, aizsargbrilles, maska un cimdi), kamēr rīkojās ar valoktokogēna roksaparvoveka šķīdumu un materiāliem, kas ir nonākuši saskarē ar šķīdumu (cietie un šķidrie atkritumi).

ROCTAVIAN nedrīkst pakļaut ultravioletā starojuma dezinfekcijas lampas gaismai.

ROCTAVIAN ir jāgatavo, izmantojot aseptisko metodi.

Sagatavojot infūzijas sistēmu, ir jānodrošina, ka komponentu virsma, kas nonāk saskarē ar ROCTAVIAN šķīdumu, sastāv no 10. tabulā norādītajiem saderīgajiem materiāliem.

10. tabula. Saderīgie infūzijas sistēmas komponentu materiāli

Komponents	Saderīgie materiāli
Infūzijas sūkņa šļirces	Polipropilēna cilindrs ar sintētiskas gumijas virzuļa galu
Šļirces vāciņš	Polipropilēns
Infūzijas caurulīte ^a	Polietilēns
Sistēmā iestrādātais filtrs	Polivinilidēna fluoīda filtrs ar polivinilhlorīda korpusu
Infūzijas katetrs	Poliuretāna bāzes polimērs
Noslēgkrāni	Polikarbonāts
Adatas šķīduma izvilkšanai no flakoniem	Nerūsējošs tērauds

^a Caurulišu pagarinājumi nedrīkst pārsniegt aptuveni 100 cm garumu.

ROCTAVIAN infūzija ir jāveic, izmantojot plūsmas ātrumu kontrolējošu šļirces sūkni.

Jāgatavo tālāk norādītās šļirces.

- Šļirces, kas satur ROCTAVIAN (šļirču skaits ir atkarīgs no devas tilpuma, ko paredzēts ievadīt pacientam).
- Viena šļirce, kas satur nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām infūzijas sistēmas skalošanai pēc ROCTAVIAN infūzijas pabeigšanas.

Infūzijai ir nepieciešami liela tilpuma, sistēmā iestrādāti, zemas proteīnu piesaistes infūzijas filtri ar poru lielumu 0,22 mikroni un maksimālo darba spiedienu, kas ir atbilstošs šļirces sūknim vai sūkņa iestatījumiem. Rezerves filtri ir jānodrošina pietiekamā daudzumā atbilstoši filtru specifikācijām saistībā ar maksimālo filtrēto šķidrums daudzumu.

Atkausēšana un apskate

- ROCTAVIAN ir jāatkausē līdz istabas temperatūrai. Neatkausēt un nesildīt flakonus nevienā citā veidā. Atkausēšanas laiks ir aptuveni 2 stundas.
- Uzglabāt katru flakonu tā kartona kastītē līdz atkausēšanai. Zāles ROCTAVIAN ir jutīgas pret gaismu.
- Izņemt no kartona kastītēm nepieciešamo flakonu skaitu.
- Pārbaudīt, vai flakoni un to vāciņi nav bojāti. Nelietot, ja ir redzami bojājumi.
- Novietot flakonus vertikāli. Lai sasniegtu optimālu atkausēšanu, izvietot tos vienmērīgi vai ievietot tos statīvos, kas ir uzglabāti istabas temperatūrā.

- Vizuāli apskatīt, vai visi flakoni ir atkausēti. Nedrīkst būt redzami ledus gabaliņi. Ļoti saudzīgi apgrieziet katru flakonu 5 reizes, lai sajauktu šķīdumu. Ir ļoti svarīgi samazināt putu daudzumu. Ļaut šķīdumam nosēsties aptuveni 5 minūtes pirms turpināšanas.
- Pēc tam vizuāli apskatīt pilnībā atkausētos flakonus. Nelietot flakonu, ja šķīdums nav dzidrs, nav bezkrāsains līdz bāli dzeltens vai satur redzamas daļiņas.

Mikrobioloģiskai drošībai uzglabāt atkausēto šķīdumu flakonos, līdz šķīdums ir jāievelk šļircēs infūzijām.

Laika periods turpmākai sagatavošanai un ievadīšanai

Pēc atkausēšanas šķīduma infūzija ir jāpabeidz 10 stundu lietošanas laika stabilitātes robežās 25 °C temperatūrā (skatīt 6.3. apakšpunktu). Infūzijas laiks ir atkarīgs no infūzijas tilpuma, ātruma un pacienta atbildes reakcijas, un tas var būt, piemēram, no 2 līdz 5 stundām vai ilgāk pacientam ar ķermeņa masu virs 100 kg.

Ievilkšana šļircēs

Izmantojot 18.–21. izmēra asas adatas, lēnām ievilkiet visu aprēķināto ROCTAVIAN tilpumu no flakoniem šļircēs.

Sistēmā iestrādāta filtra pievienošana un infūzijas sistēmas uzpilde

- Ievietot sistēmā iestrādātu filtru tuvu infūzijas vietai.
- Uzpildiet caurulīti un filtru ar ROCTAVIAN.
- Nomainot filtrus infūzijas laikā, uzpildīšanai un skalošanai izmantot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Ievadīšana

- Neievadīt šīs zāles, kamēr šķīdums nav sasniedzis istabas temperatūru.
- Ievadīt šķīdumu caur piemērotu perifēro vēnu, izmantojot infūzijas katetru un programmējamu šļirci sūkni.
- Sākt infūziju ar ātrumu 1 ml/min. Ja ir laba panesamība, ātrumu var palielināt ik pēc 30 minūtēm par 1 ml/min līdz maksimālajam ātrumam 4 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja klīniski nepieciešams ar infūziju saistītai reakcijai, samazināt ātrumu vai apturēt infūziju un, ja nepieciešams, ar infūziju saistītas reakcijas novēršanai vai pirms infūzijas atsākšanas ievadīt papildu zāles, piemēram, sistēmiski lietojamus antihistamīnus, kortikosteroīdus un/vai intravenozu šķīdumu. Atsākot infūziju, sākt ar ātrumu 1 ml/min un atlikušajā infūzijas laikā apsvērt līmeņa, kuram iepriekš bijusi laba panesamība, uzturēšanu.
- Lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīta visa deva, pēc pēdējās šļirci ar ROCTAVIAN infūzijas ievadīt nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām pietiekamā apjomā caur to pašu caurulīti un filtru un tādā pašā infūzijas ātrumā.
- Saglabāt piekļuvi vēnai turpmākajā novērošanas periodā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pasākumi, kas jāveic, ja notiek nejauša saskare ar zālēm

Visi valoktokogēna roksaparvoveka izšļakstījumi ir jāsaslauka ar absorbējošu vates tamponu, un apšļakstītā vieta ir jādezinficē, izmantojot balinātāja šķīdumu un pēc tam spirta salvetes.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanai

Neizlietotās zāles un atkritumi, kas varētu būt nonākuši saskarē ar ROCTAVIAN (cieti un šķīdri atkritumi), ir jālikvidē saskaņā ar farmācijas atkritumu vietējām pamatnostādnēm.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1668/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 24. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 24. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms ROCTAVIAN laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītības programmas, tai skaitā saziņas līdzekļu, izplatīšanas veidu un jebkuru citu programmas aspektu, saturu un formātu.

RAĪ ir jānodrošina, ka katras dalībvalsts, kurā ROCTAVIAN izplata, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem, aprūpētājiem un novērotājiem, kuri varētu izplatīt, lietot ROCTAVIAN vai uzraudzīt ROCTAVIAN ievadīšanu, ir pieejams/tiek nodrošināts turpmāk norādītais izglītojošais komplekts. Šie dokumenti tiks tulkoti vietējā valodā, lai nodrošinātu, ka ārsti un pacienti izprot ieteiktos riska mazināšanas pasākumus.

- Ārstu izglītojošais materiāls
- Pacientu informācijas komplekts

Ārstu izglītojošajam materiālam ir jāietver tālāk norādītais.

- Zāļu apraksts
- Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem
- Pacienta rokasgrāmata
- Pacienta kartīte

Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem

- Pacientu izvēle: pacientus terapijai ar ROCTAVIAN ir jāizvēlas, pamatojoties uz antivielu pret AAV5 neesamību, izmantojot validētu testu, un aknu stāvokli, pamatojoties uz laboratoriskajiem un attēldiagnostikas datiem.
- Jāinformē par svarīgu identificētu risku – hepatotoksicitāti un svarīgu iespējamo risku – horizontālo un cilmes šūnu līnijas pānesi, VIII faktora inhibitoru veidošanos, ļaundabīgu audzēju saistībā ar vektora genoma integrāciju un trombemboliju, kā arī jāsniedz sīkāka informācija, kā šos riskus var mazināt.
- Pirms lēmuma par ārstēšanu pieņemšanas veselības aprūpes speciālistam, apspriežot ROCTAVIAN kā ārstēšanas iespēju, ir jāpārrunā ar pacientu ROCTAVIAN riski, ieguvumi un neskaidrības, tai skaitā:
 - nav noteikti atbildes reakcijas trūkuma vai vājas atbildes reakcijas prognostiskie faktori. Pacienti bez atbildes reakcijas joprojām ir pakļauti ilgtermiņa riskam;
 - nevar prognozēt ārstēšanas iedarbību ilgtermiņā;
 - nav plānots atkārtoti ievadīt zāles pacientiem bez atbildes reakcijas vai pacientim, kuriem atbildes reakcija ir zudusi;
 - jāatgādina pacientiem par to, cik svarīgi ir reģistrēties reģistrā, lai novērotu ilgtermiņa ietekmi;
 - ROCTAVIAN lietošanai vairums gadījumos būs nepieciešama vienlaicīga kortikosteroīdu lietošana, lai novērstu aknu bojājumus, ko šīs zāles varētu izraisīt. Tas paredz atbilstošu pacientu kontroli un citu vienlaicīgi lietotu zāļu rūpīgu apsvēršanu, lai mazinātu hepatotoksicitātes risku un ROCTAVIAN iespējamo samazināto terapeitisko iedarbību.

Pacienta informācijas komplektā ir jāiekļauj tālāk norādītais.

- Lietošanas instrukcija pacientam
- Pacienta rokasgrāmata
- Pacienta kartīte

Pacienta rokasgrāmata

- Svarīgi pilnīgi izprast ārstēšanas ar ROCTAVIAN ieguvumus un risku, kas ir zināms un kas vēl nav zināms par ilgtermiņa ietekmi attiecībā uz drošumu un efektivitāti.
- Tādēļ pirms lēmuma pieņemšanas par terapijas uzsākšanu ārsts pārrunās ar pacientu turpmāk minēto:

- ne visiem pacientiem var būt ieguvums no ārstēšanas ar ROCTAVIAN, un tā iemesli vēl nav noteikti. Pacienti, kuriem nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu, joprojām būs pakļauti ilgtermiņa riskam;
- ROCTAVIAN lietošanai vairums gadījumos būs nepieciešama vienlaicīga kortikosteroīdu lietošana, lai novērstu aknu bojājumus, ko šīs zāles varētu izraisīt. Ārsts nodrošinās, ka pacientiem ir pieejamas regulāras asins analīzes, lai pārbaudītu atbildes reakciju uz ROCTAVIAN un novērtētu aknu veselību. Pacienti jāinformē veselības aprūpes speciālists par pašreizējo kortikosteroīdu vai citu imūnsupresantu lietošanu. Ja pacients nevar lietot kortikosteroīdus, ārsts var ieteikt citas zāles, lai novērstu aknu darbības traucējumus;
- ROCTAVIAN ir vektora komponents un var būt saistīts ar paaugstinātu ļaundabīga audzēja risku;
- sīkāka informācija par to, kā ar regulāru kontroli atbilstoši ārsta ieteikumiem var atpazīt un mazināt svarīgu identificētu risku – hepatotoksicitāti un svarīgu iespējamo risku – horizontālo un cilmes šūnu līnijas pārnesei, VIII faktora inhibitoru veidošanos, ļaundabīgu audzēju saistībā ar vektora genoma integrāciju un trombemboliju;
- pacients saņems pacienta kartīti, kas jāuzrāda ikvienam ārstam vai medmāsai, katru reizi apmeklējuma laikā;
- Svarīgi ir reģistrēties pacientu reģistrā 15 gadu ilgtermiņa uzraudzībai.

Pacienta kartīte

- Šī kartīte informē veselības aprūpes speciālistus par to, ka pacients ir saņēmis ROCTAVIAN A hemofilijas ārstēšanai.
- Vienmēr apmeklējot ārstu, pacientam ir jāuzrāda pacienta kartīte ārstam vai medmāsai.
- Kartītē ir jānorāda konkrēti pasākumi ar hepatotoksicitāti, horizontālo un cilmes šūnu līnijas transmisiju, VIII faktora inhibitoru veidošanos, ļaundabīgu audzēju saistībā ar vektora genoma integrāciju un trombemboliju saistīto risku mazināšanai.
- Kartītē ir jābūt brīdinājumam veselības aprūpes speciālistam, ka pacients, iespējams, saņem ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, lai mazinātu ar ROCTAVIAN saistīto hepatotoksicitātes risku.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai turpmāk raksturotu ROCTAVIAN ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar smagu A hemofiliju (iedzimts VIII faktora deficīts), kuriem anamnēzē nav VIII faktora inhibitoru un nosakāmu antivielu pret AAV5, RAĪ ir jāveic un jāiesniedz pētījuma 270-401, kas ir klīniskajos pētījumos iekļauto pacientu novērošanas pētījums, galīgie rezultāti.	2038. gada 31. jūlijs
Lai turpmāk raksturotu ROCTAVIAN ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar smagu A hemofiliju (iedzimts VIII faktora deficīts), kuriem anamnēzē nav VIII faktora inhibitoru un nosakāmu antivielu pret AAV5, RAĪ ir jāveic un jāiesniedz pētījuma 270-801, kas ir saskaņā ar apstiprināto protokolu ar valoktokogēna roksaparvoveku ārstētu pacientu retrospektīvs kohortas pētījums, pamatojoties uz reģistru, galīgie rezultāti.	2044. gada 30. jūnijs
Lai turpmāk raksturotu ROCTAVIAN ilgtermiņa efektivitāti un sīkāk informētu par riska un ieguvumu līdzsvaru pieaugušajiem ar smagu A hemofiliju (iedzimts VIII faktora deficīts) plašākā populācijā, RAĪ ir jāveic un jāiesniedz pētījuma 270-601 galīgie rezultāti.	2042. gada 30. septembris

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. (4) pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu ROCTAVIAN efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar smagu A hemofiliju (iedzimts VIII faktora deficīts), kuriem anamnēzē nav VIII faktora inhibitoru un nosakāmu antivielu pret AAV5, RAĪ ir jāiesniedz 3. fāzes, vienas grupas pētījuma 270-301 galīgie rezultāti, tai skaitā 5 gadu novērošanas rezultāti.	2025. gada 30. jūnijs
Lai apstiprinātu ROCTAVIAN efektivitāti un drošumu, atbilstošu kortikosteroīdu shēmu un noteiktu atbildes reakcijas trūkuma vai zemas atbildes reakcijas prognostiskos faktorus pieaugušajiem ar smagu A hemofiliju (iedzimts VIII faktora deficīts), RAĪ ir jāiesniedz 3. fāzes, vienas grupas pētījuma 207–303 galīgie rezultāti pacientiem, kuri saņem profilaktisko kortikosteroīdu shēmu. Jāsniedz arī atklāto pētījumu 270-301 un 270-205 starpposma dati.	2027. gada 30. septembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektora genomi/ml šķīdums infūzijām
valoctocogene roxaparvec

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons (8 ml šķīduma) satur valoktokogēna roksaparoveka 16×10^{13} vektora genomus.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: E339, E421, poloksamērs 188, nātrija hlorīds un ūdens injekcijām. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt sasaldētu ≤ -60 °C temperatūrā.
Uzglabāt oriģinālā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāt vertikāli.
Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.
Jāiznīcina atbilstoši vietējām pamatnostādnēm par farmaceitiskajiem atkritumiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1668/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektora genomi/ml šķīdums infūzijām
valoctocogene roxaparvovec
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

8 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektora genomi/ml šķīdums infūzijām valoctocogene roxaparvovec

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Jūsu ārsts Jums izsniegs pacienta kartīti. Rūpīgi izlasiet to un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ROCTAVIAN un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ROCTAVIAN saņemšanas
3. Kā ROCTAVIAN tiek ievadītas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ROCTAVIAN
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ROCTAVIAN un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir ROCTAVIAN

ROCTAVIAN ir gēnu terapijas zāles, kas satur aktīvo vielu valoctocogēna roksaparvoveku. Gēnu terapijas zāles darbojas, ievadot organismā gēnu, lai koriģētu ģenētisku trūkumu.

Kādam nolūkam ROCTAVIAN lieto

Šīs zāles lieto smagas A hemofīlijas ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem pašlaik vai anamnēzē nav VIII faktora inhibitoru un kuriem nav antivielu pret vīrusu vektoru AAV5.

A hemofīlija ir stāvoklis, kura gadījumā cilvēks pārmanto mainīta veida gēnu, kas nepieciešams, lai veidotu VIII faktoru, kas ir nozīmīga olbaltumviela un kas nepieciešama asins recēšanai un jebkādas asiņošanas apturēšanai. Cilvēku ar A hemofīliju organisms nespēj ražot VIII faktoru, un šādiem cilvēkiem ir nosliece uz iekšējām vai ārējām asiņošanas epizodēm.

Kā ROCTAVIAN darbojas

ROCTAVIAN aktīvā viela pamatojas uz vīrusu, kas neizraisa slimību cilvēkiem. Vīruss ir izmainīts tā, ka tas nevar izplatīties organismā, bet var nogādāt VIII faktora gēna darba kopiju uz aknu šūnām. Tas liek aknu šūnām ražot VIII faktora proteīnu un paaugstināt darba VIII faktora līmeni asinīs. Savukārt, tas palīdz asinīm normāli recēt un novērš asiņošanu vai samazina asiņošanas epizodes.

2. Kas Jums jāzina pirms ROCTAVIAN saņemšanas

ROCTAVIAN Jums nedrīkst ievadīt šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret valoktokogēna roksaparvoveku vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva infekcija vai Jums ir hroniska (ilgstoša) infekcija, ko nekontrolē ar lietotajām zālēm, vai ja aknās ir sarētojumi (nozīmīga aknu fibroze vai ciroze), jo tas var ietekmēt Jūsu organisma sākotnējo atbildes reakciju uz ROCTAVIAN;
- ja Jums ir antivielas pret šajās zālēs izmantoto vīrusa veidu. Ārsts pirms tam veiks pārbaudi, lai noteiktu to.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai neesat pārliecināts par iepriekš minēto, pirms ROCTAVIAN saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu veselības nozīmīgums

- Jūsu aknas ir orgāns, kas ražo VIII faktoru pēc ārstēšanas ar ROCTAVIAN. Jums ir jābūt uzmanīgam par savu aknu veselību, lai tās darbotos pēc iespējas optimālāk un Jūsu organisms varētu ražot VIII faktoru un turpinātu ražot VIII faktoru turpmāk.
- Konsultējieties ar ārstu par to, ko varat darīt, lai uzlabotu un uzturētu aknu veselību (skatīt arī **“ROCTAVIAN nedrīkst ievadīt šādos gadījumos”** (iepriekš) un **“Citas zāles un ROCTAVIAN”**, un **“ROCTAVIAN ar alkoholu”** (tālāk).
- Ja Jums ir aknu slimība, kas kavē pareizu ROCTAVIAN darbību, ārsts var ieteikt Jums neizmantojot ārstēšanu ar ROCTAVIAN.

Jums var būt jālieto papildu zāles

- Jums var būt jālieto citas zāles (kortikosteroīdi) ilgstošu laiku (2 mēnešus vai ilgāk) pēc ROCTAVIAN saņemšanas, lai kontrolētu analīzēs atklātos aknu darbības traucējumus. Lietojot kortikosteroīdus, var rasties blakusparādības. Ārsts var ieteikt Jums neizmantojot vai atlikt ārstēšanu ar ROCTAVIAN, ja Jūs nevarat droši lietot kortikosteroīdus, un var arī ieteikt, kā rīkoties, lai varētu droši tos lietot, vai var iedot citas zāles. Skatīt arī 3. punktu.

Blakusparādības ROCTAVIAN infūzijas laikā un neilgi pēc tās

- Ar infūziju saistītās blakusparādības var rasties ROCTAVIAN infūzijas (pilienu veidā) laikā vai neilgi pēc tās. Šādu blakusparādību simptomi ir minēti **4. punktā “Iespējamās blakusparādības”**. Ja Jums ir šādi vai jebkādi citi simptomi infūzijas laikā vai neilgi pēc tās, **nekavējoties** pastāstiet par to ārstam vai medmāsai. Atkarībā no Jums esošajiem simptomiem infūzijas ātrumu var samazināt, infūziju var uz laiku apturēt, vai arī Jums var dot zāles šo simptomu novēršanai. Pirms izrakstīšanas no slimnīcas ārsts Jums sniegs informāciju par to, kā rīkoties, ja rodas jaunas blakusparādības vai blakusparādības, kas atkārtojas, pēc medicīnas iestādes atstāšanas.

Nevēlamu trombu iespējamība, ja VIII faktora līmenis uzlabojas

- Pēc ārstēšanas ar ROCTAVIAN VIII faktora olbaltumvielas līmenis var paaugstināties. Dažiem pacientiem tas var uz laiku paaugstināties līdz līmenim, kas pārsniedz normas robežu.

VIII faktors ir olbaltumviela, kas nepieciešama, lai veidotu stabilus asins recekļus. Atkarībā no Jūsu individuālā riska faktoriem VIII faktora līmeņa uzlabošanās var nozīmēt palielinātu nevēlamu trombu (tā sauktās “trombozes” - vai nu vēnās, vai artērijās) iespējamību. Pārrunājiet ar ārstu nevēlamu trombu un sirds-asinsvadu slimības vispārējos riska faktorus, kā arī rīcību tādos gadījumos. Tāpat arī jautājiet, kā atpazīt nevēlamu trombu simptomus un kā rīkoties, ja Jums ir aizdomas par tādiem.

Izvairīšanās no asiņu ziedošanas vai orgānu ziedošanas transplantācijai

- Neizdojiet asinis, orgānus, audus vai šūnas transplantācijai.

Pacienti ar imūnās sistēmas traucējumiem vai pacienti, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju

- Ja esat pacients ar imūnās sistēmas traucējumiem (kad Jūsu imūnās sistēmas spēja cīnīties ar infekcijām ir samazināta) vai saņemat imūnsupresīvu terapiju, pirms ārstēšanas ar ROCTAVIAN uzsākšanas sazinieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama rūpīgāka kontrole, ja Jūsu imūnā sistēma nedarbojas pareizi, lai nodrošinātu, ka Jūs saņemat ārstēšanu un citas zāles, piemēram, kortikosteroīdus, vai Jums ir jāmaina esošās zāles.

Gēnu terapijas saņemšana nākotnē

- Pēc ROCTAVIAN saņemšanas Jūsu imūnā sistēma ražos antivielas pret AAV vektora apvalku. Pagaidām nav zināms, vai un pie kādiem nosacījumiem ārstēšanu ar ROCTAVIAN var atkārtot. Pagaidām nav arī zināms, vai un pie kādiem nosacījumiem var būt iespējama citas gēnu terapijas lietošana turpmāk.

Citu hemofilijas terapiju izmantošana

- Pēc ROCTAVIAN lietošanas konsultējieties ar ārstu, vai un kad Jums ir jāpārtrauc cita hemofilijas ārstēšana un jāizstrādā terapijas plāns, kā rīkoties operācijas, traumu, asiņošanas gadījumā vai jebkādas citas procedūras, kas var paaugstināt asiņošanas risku, gadījumā. Ir ļoti svarīgi Jums turpināt kontroli un apmeklēt ārstu, lai noteiktu, vai nepieciešama cita hemofilijas ārstēšana.

Kontroles analīzes

Pirms ārstēšanas ar ROCTAVIAN ārsts veiks analīzes, lai novērtētu Jūsu aknu stāvokli.

Pēc ārstēšanas ar ROCTAVIAN tiks veiktas asins analīzes, lai pārbaudītu:

- kad Jūsu aknas sāk ražot VIII faktoru, lai Jūs zinātu, kad pārtraukt parasto terapiju ar VIII faktoru saturošām zālēm;
- cik daudz VIII faktora Jūsu aknas ražo laika gaitā;
- kā Jūsu aknu šūnas reaģē uz ārstēšanu ar ROCTAVIAN;
- vai Jums ir izstrādājušies inhibitori (neitralizējošās antivielas) pret VIII faktoru.

Asins analīžu biežums ir atkarīgs no tā, kā Jūsu organisms reaģē uz ROCTAVIAN. Parasti pirmo 26 nedēļu laikā pēc ārstēšanas asins analīzes veiks katru nedēļu, pēc tam ik pēc 2 – 4 nedēļām līdz pirmā gada beigām. Pēc pirmā gada analīzes tiks veiktas retāk, atbilstoši ārsta ieteikumiem. **Ir svarīgi konsultēties ar ārstu un ieplānot šīs asins analīzes, lai tās varētu veikt pēc nepieciešamības.**

Tā kā ne visiem pacientiem ir atbildes reakcija uz ROCTAVIAN un iemesli tam nav noskaidroti, ārsts nevarēs prognozēt, vai Jūs pilnībā reaģēsiet uz ārstēšanu. Pastāv iespēja, ka Jums nebūs ieguvuma no ROCTAVIAN, tomēr joprojām būsiet pakļauts ilgtermiņa riskiem.

Ja Jums būs atbildes reakcija uz ārstēšanu, nav zināms, cik ilgi ārstēšana varētu turpināties. Dažiem pacientiem ziņots par pozitīvu ārstēšanas ietekmi līdz pieciem gadiem.

Nav plānots otrreiz ievadīt zāles pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas vai kuriem atbildes reakcija ir zudusi.

Lai apliecinātu nepārtrauktu drošu un efektīvu atbildes reakciju uz ROCTAVIAN, var būt nepieciešamas ilgtermiņa novērošanas analīzes.

Laundabīga audzēja risks, kas iespējams saistīts ar ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN var iekļūt aknu šūnu DNS un ir iespējams, ka tas var arī iekļūt citu organisma šūnu DNS. Tā rezultātā ROCTAVIAN var sekmēt vēža rašanās risku. Lai arī līdz šim klīniskajos pētījumos tam nav pierādījumu, zāļu raksturojuma dēļ tas joprojām ir iespējams. Tādēļ tas Jums ir jāpārrunā ar savu ārstu. Pēc ārstēšanas ar ROCTAVIAN Jums ieteiks pieteikties reģistrā, lai palīdzētu izpētīt ārstēšanas ilgtermiņa drošumu 15 gadu laikā, cik labi zāles turpina darboties un jebkādas blakusparādības, kas varētu būt saistītas ar ārstēšanu. Vēža gadījumā ārsts var paņemt paraugu turpmākam izvērtējumam.

Bērni un pusaudži

ROCTAVIAN paredzētas lietošanai tikai pieaugušajiem. ROCTAVIAN vēl nav pārbaudītas lietošanai bērniem vai pusaudžiem.

Citas zāles un ROCTAVIAN

Pirms un pēc ārstēšanas ar ROCTAVIAN pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā augu izcelsmes līdzekļiem vai uztura bagātinātājiem. Tas ir nepieciešams, lai nodrošinātu, ka netiek lietots nekas, kas varētu kaitēt aknām vai ietekmēt atbildes reakciju uz kortikosteroīdiem vai ROCTAVIAN (piemēram, izotretinoīnu, kas ir zāles aknes ārstēšanai), vai dažas zāles, ko lieto HIV ārstēšanai (skatīt iepriekš sadaļu “Pacienti ar imūnās sistēmas traucējumiem vai pacienti, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju”). Tas ir īpaši svarīgi pirmā gada laikā pēc ārstēšanas ar ROCTAVIAN (skatīt arī “**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**”).

Tā kā kortikosteroīdi var ietekmēt organisma imūno sistēmu, ārsts var pielāgot Jūsu vakcinācijas laikus un var ieteikt nevakcinēties ar noteiktām vakcīnām, kamēr saņemat ārstēšanu ar kortikosteroīdiem. Ja Jums ir kādi jautājumi, konsultējieties ar ārstu.

ROCTAVIAN kopā ar alkoholu

Alkohola patēriņš var ietekmēt Jūsu aknu spēju ražot VIII faktoru pēc ārstēšanas ar ROCTAVIAN. Jums ir jāizvairās no alkohola lietošanas vismaz vienu gadu pēc terapijas. Konsultējieties ar ārstu par to, cik daudz alkohola drīkst lietot pēc pirmā gada (skatīt arī “**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**”).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

ROCTAVIAN nav ieteicams sievietēm reproduktīvā vecumā. Pagaidām nav zināms, vai ROCTAVIAN var droši lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, jo nav zināms par ietekmi uz grūtniecību un nedzimušo bērnu. Nav arī zināms, vai ROCTAVIAN nonāk cilvēka pienā.

Informācijas par ROCTAVIAN ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti nav.

Kontracepcijas lietošana un izvairšanās no partneres grūtniecības noteiktu laika periodu

- Pēc tam, kad vīrietis ir ārstēts ar ROCTAVIAN, pacientam un visām viņa partnerēm ir jāizvairās no grūtniecības **6 mēnešus**. Jums ir jālieto efektīva kontracepcija (piemēram, tāda dubultbarjeras kontracepcija kā prezervatīvs vai diafragma). Tās mērķis ir novērst teorētisko risku, ka VIII faktora gēns no tēva ārstēšanas ar ROCTAVIAN tiek nodots bērnam ar nezināmām sekām. Tā paša iemesla dēļ pacienti vīrieši nedrīkst ziedot spermā 6 mēnešus. Pārrunājiet ar ārstu piemērotas kontracepcijas metodes.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc ROCTAVIAN infūzijas novēroja pārejošu vieglu apreibumu (tuvu ģībonim), reiboni, nogurumu un galvassāpes. Ja Jums rodas šādas blakusparādības, jārikojas piesardzīgi, līdz esat pārliecināts, ka ROCTAVIAN neatstāj nevēlamu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Konsultējaties ar ārstu.

ROCTAVIAN satur nātriju

Šīs zāles satur 29 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,5% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Nātrija daudzums, ko Jūs saņemsiet, būs atkarīgs no infūzijai izmantoto ROCTAVIAN flakonu skaita.

3. Kā ROCTAVIAN tiek ievadītas

ROCTAVIAN ievadīs ārsts, kurš ir specializējies Jūsu stāvokļa ārstēšanā.

Ārsts aprēķinās Jums pareizo devu, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu.

Ārstēšana ar ROCTAVIAN sastāv no **vienas infūzijas (pilienu veidā) vēnā**. Infūzija var ilgt vairākas stundas.

Infūzija tiek ievadīta medicīnas iestādē. Infūzijas laikā un pēc tās Jūs novēros, lai atklātu iespējamās blakusparādības.

Ja tiek lemts, ka turpmāka novērošana nav nepieciešama, Jums atļaus doties mājās (parasti vēlāk tajā pašā dienā).

Nepieciešamās papildu zāles

Jums var būt jālieto citas zāles (kortikosteroīdi) ilgstošu laiku pēc ārstēšanas ar ROCTAVIAN (piemēram, 2 mēnešus vai ilgāk), lai uzlabotu Jūsu atbildes reakciju uz terapiju. Ir svarīgi lietot šīs papildu zāles atbilstoši sniegtajiem norādījumiem. Jums ir jāizlasa jebkuru Jums nozīmēto papildu zāļu lietošanas instrukcija un jākonsultējas ar ārstu par iespējamajām blakusparādībām un jebkādu Jums nepieciešamo kontroli.

Ja esat saņēmis ROCTAVIAN vairāk nekā noteikts

Tā kā šīs zāles tiek ievadītas slimnīcā un devu aprēķina un pārbauda medicīnas personāls, maz ticams, ka Jums iedos pārāk lielu devu. Ja saņemtā ROCTAVIAN deva ir par lielu, Jums var būt augstāks VIII faktora līmenis par nepieciešamo, kas var teorētiski palielināt nevēlamu trombu iespējamību. Ja tā notiek, ārsts veiks atbilstošu ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ar infūziju saistītas blakusparādības var rasties infūzijas laikā vai neilgi pēc tās (bieži; var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem). Ja Jums ir tālāk norādītie vai jebkādi citi simptomi infūzijas laikā vai neilgi pēc tās, **nekavējoties** pastāstiet par to ārstam vai medmāsai:

- nātrene vai citi izsitumi, nieze;
- apgrūtināta elpošana, šķavas, klepus, deguna tecēšana, acu asarošana, kņudēšana rīklē;
- slikta dūša, caureja;
- augsts vai zems asinsspiediens, ātra sirdsdarbība, viegls apreibums (tuvu ģībonim);
- sāpes muskuļos, muguras sāpes;
- drudzis, drebuļi, trīsas.

Šādi simptomi var rasties vieni paši vai kombinācijā. Atkarībā no Jums esošajiem simptomiem infūzijas ātrumu var samazināt, infūziju var uz laiku apturēt vai arī Jums var dot zāles šādu simptomu novēršanai. Pirms izrakstīšanas no slimnīcas ārsts Jums sniegs informāciju par to, kā rīkoties, ja rodas jauna blakusparādība vai tā atkārtojas pēc medicīnas iestādes atstāšanas.

Pēc ROCTAVIAN infūzijas paaugstinājās aknu olbaltumvielu līmenis asinīs. Dažos gadījumos šāda paaugstināšanās radās kopā ar VIII faktora līmeņa pazemināšanos. Asins analīzēs novērotā aknu olbaltumvielu līmeņa paaugstināšanās var būt par iemeslu ārstēšanas ar kortikosteroīdiem uzsākšanai.

Lietojot ROCTAVIAN, var rasties turpmāk norādītās blakusparādības. Dažas blakusparādības var rasties infūzijas laikā un neilgi pēc tās.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts aknu olbaltumvielu līmenis, ko novēro asins analīzēs;
- slikta dūša;
- galvassāpes;

- VIII faktors virs normālā līmeņa;
- nogurums;
- caureja;
- sāpes vēderā (vēdera dobumā);
- vemšana;
- paaugstināts kreatinīna fosfokināzes (KFK) olbaltumvielas (enzīms, kas nonāk asinīs, ja ir bojāts muskulis) līmenis asinīs, ko novēro asins analīzēs.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi (tai skaitā nātrene vai cita veida izsitumi);
- dedzināšana pakrūtē (dispepsija);
- sāpes muskuļos;
- gripai līdzīgi simptomi;
- reibonis;
- nieze;
- paaugstināts asinsspiediens;
- alerģiska reakcija.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- viegls galvas reibonis (tuvu ģībonim);
- aprūtināta elpošana.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ROCTAVIAN

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

ROCTAVIAN uzglabās veselības aprūpes speciālisti medicīnas iestādē. Flakoni ir jāuzglabā vertikāli un oriģinālā kartona kastītē (lai pasargātu no gaismas).

Zāles ir jāuzglabā un jātransportē sasaldētas ≤ -60 °C temperatūrā. Pēc atkausēšanas zāles ir jāizlieto 10 stundu laikā 25 °C temperatūrā (ietverot noturēšanas laiku flakonā šļircē un infūzijas laiku) vai jāizmet. Ja nepieciešams, neskarto flakonu (aizbāznis vēl nav pārdurts), kas ir atkausēts, var uzglabāt ledusskapī (no 2 līdz 8 °C temperatūrā) līdz 3 dienām vertikāli un pasargātu no gaismas (piemēram, oriģinālajā kartona kastītē).

Atkausētu ROCTAVIAN nedrīkst lietot, ja šķīdums nav dzidrs un nav bezkrāsains līdz bāli dzeltens.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ROCTAVIAN satur

- Aktīvā viela ir valoktokogēna roksaparvoveks.
 - Citas sastāvdaļas ir nātrijs hidrogēnfosfāta dodekahidrāts (E339), mannīts (E421), poloksamērs 188, nātrijs hlorīds, nātrijs hidrogēnfosfāta dodekahidrāta (E339) un ūdens injekcijām.
- Informāciju par kopējo nātrijs saturu skatiet **2. punkta ROCTAVIAN satur nātriju** beigās.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus (ĢMO).

ROCTAVIAN ārējais izskats un iepakojums

Atkausētas ROCTAVIAN ir dzidrs, bezkrāsains līdz bāli dzeltens šķīdums infūzijām. Zāles tiek piegādātas flakonā.

Iepakojuma lielums: 1 flakons ar 8 ml

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Svarīgi! Pirms ROCTAVIAN lietošanas izlasiet zāļu aprakstu.

Pirms zāļu lietošanas vai ievadīšanas ir jāņem vērā piesardzības pasākumi.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus (ĢMO).

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.

Sagatavošanas, ievadīšanas un likvidēšanas laikā jāvalkā individuālie aizsardzības līdzekļi (tai skaitā priekšauts, aizsargbrilles, maska un cimdi), kamēr rīkojas ar valoktokogēna roksaparvoveka šķīdumu un materiāliem, kas ir nonākuši saskarē ar šķīdumu (cietie un šķīdrie atkritumi).

ROCTAVIAN nedrīkst pakļaut ultravioleto staru dezinfekcijas lampas gaismai.
ROCTAVIAN ir jāgatavo, izmantojot aseptisko metodi.

Sagatavojot infūzijas sistēmu, ir jānodrošina, ka komponentu virsma, kas nonāk saskarē ar ROCTAVIAN šķīdumu, sastāv no zāļu aprakstā norādītajiem saderīgajiem materiāliem.

Saderīgie infūzijas sistēmas komponentu materiāli

Komponents	Saderīgie materiāli
Infūzijas sūkņa šļirces	Polipropilēna cilindrs ar sintētiskas gumijas virzuļa galu
Šļirces vāciņš	Polipropilēns
Infūzijas caurulīte ^a	Polietilēns
Sistēmā iestrādātais filtrs	Polivinilidēna fluorīda filtrs ar polivinilhlorīda korpusu
Infūzijas katetrs	Poliuretāna bāzes polimērs
Noslēgkrāni	Polikarbonāts
Adatas šķīduma izvilkšanai no flakoniem	Nerūsējošs tērauds

^a Caurulīšu pagarinājumi nedrīkst pārsniegt aptuveni 100 cm garumu.

ROCTAVIAN infūzija ir jāveic, izmantojot plūsmas ātrumu kontrolējošu šļirces sūkni.

Ir jāpagatavo tālāk norādītās šļirces.

- Šļirces, kas satur ROCTAVIAN (šļircu skaits ir atkarīgs no devas tilpuma, ko paredzēts ievadīt pacientam).
- Viena šļirce, kas satur nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām infūzijas sistēmas skalošanai pēc ROCTAVIAN infūzijas pabeigšanas.

Infūzijai ir nepieciešami liela tilpuma, sistēmā iestrādāti, zemas proteīnu piesaistes infūzijas filtri ar poru lielumu 0,22 mikroni un maksimālo darba spiedienu, kas ir atbilstošs šļirces sūknim vai sūkņa iestatījumiem. Rezerves filtri ir jānodrošina pietiekamā daudzumā atbilstoši filtru specifikācijām saistībā ar maksimālo filtrēto šķidrums daudzumu.

Atkausēšana un apskate

- ROCTAVIAN ir jāatkausē līdz istabas temperatūrai. Neatkausēt un nesildīt flakonus nevienā citā veidā. Atkausēšanas laiks ir aptuveni 2 stundas.
- Uzglabāt katru flakonu tā kartona kastītē līdz atkausēšanai. Zāles ROCTAVIAN ir jutīgas pret gaismu.
- Izņemt no kartona kastītēm nepieciešamo flakonu skaitu.
- Pārbaudīt, vai flakoni un to vāciņi nav bojāti. Nelietot, ja ir redzami bojājumi.
- Novietot flakonus vertikāli. Lai sasniegtu optimālu atkausēšanu, izvietot tos vienmērīgi vai ievietot tos statīvos, kas ir uzglabāti istabas temperatūrā.
- Vizuāli apskatīt, vai visi flakoni ir atkausēti. Nedrīkst būt redzami ledus gabaliņi. Ļoti saudzīgi apgriez katru flakonu otrādi 5 reizes, lai sajauktu šķīdumu. Ir ļoti svarīgi samazināt putu daudzumu. Ja rodas putas, ļaut šķīdumam nosēsties aptuveni 5 minūtes pirms turpināšanas.
- Pēc tam vizuāli apskatīt pilnībā atkausētos flakonus. Nelietot flakonu, ja šķīdums nav dzidrs, nav bezkrāsains līdz bāli dzeltens vai satur redzamas daļiņas.

Mikrobioloģiskai drošībai uzglabāt atkausēto šķīdumu flakonos, līdz šķīdums ir jāizvelk šļircēs infūzijām.

Laika periods turpmākai sagatavošanai un ievadīšanai

Pēc atkausēšanas šķīduma infūzija ir jāpabeidz 10 stundu lietošanas laika stabilitātes robežās 25 °C temperatūrā. Infūzijas laiks ir atkarīgs no infūzijas tilpuma, ātruma un pacienta atbildes reakcijas, un tas var būt, piemēram, no 2 līdz 5 stundām vai ilgāk pacientam ar ķermeņa masu virs 100 kg.

Ievilkšana šļircēs

Izmantojot 18.–21. izmēra asas adatas, lēnām ievilk visu aprēķināto ROCTAVIAN devas tilpumu no flakoniem šļircēs.

Sistēmā iestrādāta filtra pievienošana un infūzijas sistēmas uzpilde

- Ievietot sistēmā iestrādātu filtru tuvu infūzijas vietai.
- Uzpildīt caurulīti un filtru ar ROCTAVIAN.
- Nomainot filtrus infūzijas laikā, uzpildīšanai un skalošanai izmantot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Ievadīšana

- Neievadīt šīs zāles, kamēr šķīdums nav sasniedzis istabas temperatūru.
- Ievadīt šķīdumu caur piemērotu perifēro vēnu, izmantojot infūzijas katetru un programmējamu šļirces sūkni.
- Sākt infūziju ar ātrumu 1 ml/min. Ja ir laba panesamība, ātrumu var palielināt ik pēc 30 minūtēm par 1 ml/min līdz maksimālajam ātrumam 4 ml/min. Ja klīniski nepieciešams ar infūziju saistītai reakcijai, samazināt ātrumu vai apturēt infūziju un, ja nepieciešams, ar infūziju saistītas reakcijas novēršanai vai pirms infūzijas atsākšanas ievadīt papildu zāles, piemēram, sistēmiski lietojamus antihistamīnus, kortikosteroīdus un/vai intravenozu šķīdumu. Atsākot infūziju, sākt ar ātrumu 1 ml/min un atlikušajā infūzijas laikā apsvērt līmeņa, kuram iepriekš bijusi laba panesamība, uzturēšanu.
- Lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīta visa deva, pēc pēdējās šļirces ar ROCTAVIAN infūzijas ievadīt nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām pietiekamā apjomā caur to pašu caurulīti un filtru un tādā pašā infūzijas ātrumā.
- Saglabāt piekļuvi vēnai turpmākajā novērošanas periodā.

Pasākumi, kas jāveic, ja notiek nejauša saskare ar zālēm

Visi valoktokogēna roksaparvoveka izšķīdinājumi ir jāsaslauc ar absorbējošu vates tamponu, un apšļakstītā vieta ir jādezinficē, izmantojot balinātāja šķīdumu un pēc tam spirta salvetes.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanai

Neizlietotās zāles un atkritumi, kas nonākuši saskarē ar ROCTAVIAN (cieti un šķīdri atkritumi), ir jālikvidē saskaņā ar farmācijas atkritumu vietējām pamatnostādņēm.