

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ROCTAVIAN 2×10^{13} ġenomi tal-vetturi/mL ta' soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Valoctocogene roxaparvovec huwa prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni li jesprimi l-forma SQ tal-fattur VIII tal-koagulazzjoni uman (hFVIII-SQ) bid-dominju B imħassar. Huwa vettur ibbażat fuq is-serotip AAV5 tal-virus rikombinanti assoċjat mal-adeno li ma jirreplikax li fih is-cDNA tal-ġene tal-forma SQ tal-fattur VIII tal-koagulazzjoni uman bid-dominju B imħassar taħt il-kontroll ta' promotur speċifiku tal-fwied.

Valoctocogene roxaparvovec huwa prodott f'sistema ta' espressjoni ta' baculovirus li hi dderivata miċ-ċelloli ta' *Spodoptera frugiperda* (linja taċ-ċelloli ta' Sf9) bit-teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

2.2 Ghamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull mL ta' valoctocogene roxaparvovec soluzzjoni għall-infużjoni fih 2×10^{13} ġenomi tal-vettur.

Kull kunjett fih 16×10^{13} ġenomi tal-vettur ta' valoctocogene roxaparvovec f'soluzzjoni ta' 8 mL.

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 29 mg sodium f'kull kunjett.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara, bla kulur jew ta' kulur isfar ċar, b'pH ta' 6.9 - 7.8 u osmolalità ta' 364 - 445 mOsm/L.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ROCTAVIAN huwa indikat għat-trattament ta' emofilja A severa (defiċjenza kongenitali tal-fattur VIII) f'pazjenti adulti mingħajr storja ta' inibituri tal-fattur VIII u mingħajr antikorpi li jinstabu għas-serotip 5 tal-virus assoċjat mal-adeno (AAV5).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament għandu jinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib li jkollu esperjenza fit-trattament tal-emofilja u/jew problemi ta' hruġ ta' demm. Dan il-prodott mediċinali għandu jinghata f'ambjent fejn ikun hemm il-persunal u t-tagħmir disponibbli immedjatament għat-trattament ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

ROCTAVIAN għandu jinghata biss lil pazjenti li wrew nuqqas ta' antikorpi anti-AAV5 permezz ta' assaġġ ivvalidat.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata ta' ROCTAVIAN hija ta' 6×10^{13} ġenomi tal-vetturi għal kull kilogramma (vg/kg) ta' piż tal-ġisem, mogħtija bhala infużjoni wahda għal gol-vini.

Kif għandhom jiġu kkalkolati d-doża tal-pazjent f'millilitri (mL) u n-numru ta' kunjetti meħtieġa

- Il-kalkolu tal-volum tad-doża tal-pazjent f'mL:

Il-piż tal-ġisem f'kg immultiplikati bi 3 = id-doża f'mL

Il-fattur ta' multiplikazzjoni 3 jirrappreżenta d-doża għal kull kilogramma (6×10^{13} vg/kg) diviżja bl-ammont ta' ġenomi tal-vetturi għal kull mL ta' soluzzjoni ta' ROCTAVIAN (2×10^{13} vg/mL).

- Il-kalkolu tan-numru ta' kunjetti li għandhom jinħallu:

Il-volum tad-doża tal-pazjent (mL) diviż bi 8 = in-numru ta' kunjetti li għandhom jinħallu (approssimat għall-eqreb numru sħiħ li jmiss ta' kunjetti).

Il-fattur ta' diviżjoni 8 jirrappreżenta l-volum minimu ta' ROCTAVIAN li jista' jiġi estratt minn kunjett (8 mL).

Tabella 1: Eżempju tal-volum tad-doża u n-numru ta' kunjetti li għandhom jinħallu

Piż tal-pazjent	Volum tad-doża tal-pazjent (mL) (piż tal-ġisem immultiplikati bi 3)	Numru ta' kunjetti li għandhom jinħallu (il-volum tad-doża diviż bi 8, imbagħad approssimat għall-eqreb numru sħiħ li jmiss)
70 kg	210 mL	27 kunjett (approssimat minn 26.25)

Twaqqif tal-konċentrati tal-fattur VIII/sustanzi emostatiċi

Meta jwaqqfu l-konċentrati tal-fattur VIII/sustanzi emostatiċi, it-tobba għandhom jikkunsidraw dan li ġej:

- Li l-livelli ta' attività tal-fattur VIII tal-pazjent huma biżżejjed biex jipprevjenu episodji ta' hruġ ta' demm spontanju.
- It-tul ta' żmien tal-effett tal-konċentrati tal-fattur VIII/sustanzi emostatiċi.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' valoctocogene roxaparvovec f'pazjenti b'disturbi epatiċi ma ġewx stabbiliti. Valoctocogene roxaparvovec huwa kontraindikati f'pazjenti b'infekzjonijiet epatiċi kroniċi akuti jew mhux ikkontrollati, jew f'pazjenti b'fibrozi epatika sinifikanti, jew b'ċirrozi li jkunu magħrufa (ara sezzjoni 4.3). Dan il-prodott mediċinali mhux rakkomandat għal użu f'pazjenti b'disturbi epatiċi oħra (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment renali.

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa rakkomandat f'pazjenti anzjani. Hemm *data* limitata disponibbli f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ROCTAVIAN fit-tfal u l-adolexxenti taht it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

ROCTAVIAN irid jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini.

Tagħtix l-infużjoni bħala injezzjoni push jew bolus għal ġol-vini.

Dan il-prodott mediċinali għandu jingħata f'ambjent fejn ikun hemm il-persunal u t-tagħmir disponibbli immedjatament għat-trattament ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

L-ġhoti ta' ROCTAVIAN jista' jinbeda b'rata tal-infużjoni ta' 1 mL/min, li tista' tiżdied kull 30 minuta b'1 mL/min sa rata massima ta' 4 mL/min. Ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas jew titwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjoni relatata mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Għal istruzzjonijiet dettaljati dwar it-tnejn, l-ġhoti u r-rimi tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjonijiet attivi, kemm akuti jew kroniċi mhux ikkontrollati; jew pazjenti b'fibrozi epatika sinifikanti, jew b'ċirrozi li jkunu magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Pazjenti b'antikorpi pre-eżistenti għall-kapsid tal-vettur ta' AAV5

L-esperjenza f'pazjenti b'antikorpi pre-eżistenti għall-kapsid tal-vettur ta' AAV5 hija limitata. L-Istudji 270-201 u 270-301 eskudew pazjenti b'antikorpi anti-AAV5 li jistgħu jiġu ttraċċati fl-iskrining (ara sezzjoni 5.1).

Il-formazzjoni ta' antikorpi anti-AAV5 tista' ssir wara esponiment naturali. Minhabba li għadu mhux magħruf jekk jew taht liema kondizzjonijiet valococogene roxaparvovec jistax jiġi mogħti b'mod sikur u effettiv fil-preżenza ta' antikorpi anti-AAV5, dan il-prodott mediċinali mhuwiex indikat għall-użu f'pazjenti b'antikorpi anti-AAV5 identifikabbli. Qabel l-ġhoti, trid tintwera l-assenza ta' antikorpi għal AAV5 bl-użu ta' assaġġ invalidat b'mod xieraq (ara sezzjonijiet 4.1 u 4.2).

Reazzjonijiet epatiċi u l-impatt potenzjali ta' disturbi epatiċi jew sustanzi epatotossiċi

Disturbi epatiċi u sustanzi epatotossiċi

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti b'disturbi epatiċi jew li qed jirċievu prodotti mediċinali potenzjalment epatotossiċi (ara sezzjoni 5.1). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ROCTAVIAN f'dawn iċ-ċirkostanzi ma ġewx stabbiliti. L-effikaċja ta' valoctocogene roxaparvovec tiddependi fuq l-espressjoni epatoċellulari tal-hFVIII-SQ. Mhux magħruf sa liema punt it-tnaqqs fin-numru ta' ċelluli tal-fwied li jistgħu jiġu trasdotti (pereżempju, minhabba ċ-ċirrozi) jew telf ta' ċelloli tal-fwied trasdotti maż-żmien (pereżempju, minhabba epatite attiva jew esponiment għal sustanzi epatotossiċi) jista' jaffettwa l-effett terapewtiku ta' valoctocogene roxaparvovec.

Valoctocogene roxaparvovec huwa kontraindikata f'pazjenti b'infjezzjonijiet epatiċi akuti jew kroniċi mhux ikkontrollati, jew f'pazjenti b'fibrozi epatika sinifikanti, jew b'ċirrozi li jkunu magħrufa (ara sezzjoni 4.3). Dan il-prodott mediċinali mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'disturbi epatiċi u b'anormalitajiet f'parametri epatiċi tal-laboratorju oħra (ALT, AST, GGT, jew bilirubina totali li tkun aktar minn 1.25 x ULN, u li tkun tkejjlet mill-inqas darbtejn, jew INR ta' 1.4 jew aktar) jew f'pazjenti bi storja ta' tumuri malinni fil-fwied (ara Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied u tal-fattur VIII). Il-pazjenti għandhom jiġu eżaminati għal tumuri malinni fil-fwied qabel ma jiġi ordnat valoctocogene roxaparvovec.

Qabel l-użu ta' dan il-prodott mediċinali f'pazjenti b'xi disturb epatiku jew pazjenti li qegħdin jirċievu medikazzjonijiet potenzjalment epatotossiċi, it-tobba għandhom jikkunsidraw il-potenzjal għal tnaqqis fl-effett terapewtiku u reazzjonijiet epatiċi aktar serji u l-ħtieġa potenzjali li jinbidlu l-prodotti mediċinali konkomitanti, u jingħata ċans biex jitneħħew mill-ġisem, kif meħtieġ (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

L-effett tal-konsum tal-alkoħol fuq il-kobor u t-tul ta' żmien tal-effett terapewtiku mhux magħruf. Fi studji kliniċi, xi židiet fl-ALT ġew attribwiti għall-konsum tal-alkoħol. Huwa rakkomandat li l-pazjenti jastjenu milli jikkunsmaw l-alkoħol għal mill-inqas sena wara l-ġhoti ta' dan il-prodott mediċinali u, minn hemm 'il quddiem jillimitaw l-użu tal-alkoħol.

Reazzjonijiet epatiċi

Wara l-ġhoti ta' valoctocogene roxaparvovec, il-maġġoranza tal-pazjenti (82%) esperjenzaw reazzjonijiet epatiċi indikati minn žieda fl-ALT (ara sezzjoni 4.8), li wħud minnhom kienu temporanjament assoċjati ma' tnaqqis fl-espressjoni tal-proteina transġene tal-fattur VIII. Il-mekkanizmu ta' dawn ir-reazzjonijiet għadu ma ġiex stabbilit.

Il-livelli ta' attività tal-ALT u tal-fattur VIII għandhom jiġu mmonitorjati wara l-ġhoti ta' valoctocogene roxaparvovec (ara Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied u tal-fattur VIII), u għandu jinbeda trattament bil-kortikosteroidi bhala rispons għal židiet fl-ALT, kif meħtieġ, biex jiġu kkontrollati reazzjonijiet epatiċi u jiġi evitat jew imtaffi t-tnaqqs potenzjali tal-espressjoni tat-transġene.

Meta l-indikazzjoni għall-ġhoti u l-iskeda tal-ġhoti ta' valoctocogene roxaparvovec jiġu stabbiliti għal pazjent individwali, it-tobba għandhom jaċċertaw li l-pazjent ikun disponibbli għal monitoraġġ mill-qrib tal-parametri epatiċi tal-laboratorju u ta' attività tal-fattur VIII wara l-ġhoti, u jivverifikaw li r-riskji assoċjati mal-kors tal-kortikosteroidi jkunu aċċettabbli għall-pazjent individwali. L-esperjenza b'korsijiet li jużaw sustanzi immunosoppressivi oħra hija limitata (ara sezzjoni 4.8).

Assaġġi tal-fattur VIII

L-attività tal-fattur VIII prodotta minn ROCTAVIAN fil-plażma umana hija oghla jekk imkejla b'assaġġi tal-koagulazzjoni f'fażi waħda (one stage clotting assays, OSA) meta mqabbla ma' assaġġi tas-substrat kromogeniku (chromogenic substrate assays, CSA). Fi studji kliniċi, kien hemm korrelazzjoni għolja bejn il-livelli ta' attività tal-fattur VIII fl-assaġġ OSA u CSA fil-medda kollha tar-riżultati ta' kull assaġġ. Jista' jintuża kwalunkwe assaġġ għall-monitoraġġ kliniku ta' rutina

tal-livelli ta' attività tal-fattur VIII. Il-fattur ta' konverżjoni bejn l-assaġġi jista' jiġi approssimat abbażi tar-riżultati tal-istudji kliniċi bħala: $OSA = 1.5 \times CSA$. Pereżempju, livell ta' attività tal-fattur VIII ta' 50 IU/dL bl-użu tas-CSA jiġi kkalkolat bħala livell ta' 75 IU/dL bl-użu tal-OSA. Fl-istudji kliniċi, intużaw it-testijiet tal-laboratorju ċentrali li ġejjin: ellagic acid għall-OSA (inkisbu riżultati simili għas-silika u l-kaolina) u l-fattur IX tal-bovini għas-CSA (inkisbu riżultati simili għall-fattur IX uman).

Meta jkun qed isir qlib minn prodotti emostatiċi (eż. emicizumab) qabel it-terapija b'valoctogene roxaparvovec, it-tobba għandhom jirreferu għall-informazzjoni tal-prodott rilevanti biex jevitaw il-potenzjal għal interferenza fl-assaġġ ta' attività tal-fattur VIII matul il-perjodu ta' tranżizzjoni.

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied u tal-fattur VIII

Fl-ewwel sena wara l-għoti ta' ROCTAVIAN, l-għan tal-monitoraġġ tal-fwied u l-fattur VIII huwa biex jiġu identifikati żidiet fl-ALT, li jistgħu jkunu akkumpanjati minn tnaqqis fl-attività tal-fattur VIII u jistgħu jindikaw il-ħtieġa li jinbeda trattament bil-kortikosteroidi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Wara l-ewwel sena tal-għoti, il-monitoraġġ tal-fwied u l-fattur VIII huwa maħsub biex jevalwa regolarment is-saħħa tal-fwied u r-riskju ta' ħruġ ta' demm, rispettivament.

Għandha tinkiseb evalwazzjoni tas-saħħa tal-fwied fil-linja bażi (inklużi testijiet tal-funzjoni tal-fwied fi żmien 3 xhur u evalwazzjoni riċenti tal-fibrożi jew bil-modalitajiet tal-immaġni, bħal elastografija bl-ultrasound, jew evalwazzjonijiet fil-laboratorju, fi żmien 6 xhur) qabel l-għoti ta' ROCTAVIAN. Ikkunsidra li tkejjel l-ALT mill-inqas darbtejn qabel l-għoti, jew uża medja tal-valuri tal-ALT li ttiehdu preċedentement biex tistabbilixxi l-ALT tal-linja bażi tal-pazjent. Huwa rrakkomandat li l-funzjoni tal-fwied tiġi evalwata permezz ta' approċċ multidixxiplinari bl-involvement ta' epatologu biex taggusta l-monitoraġġ bl-aħjar mod għall-kundizzjoni individwali tal-pazjent.

Hu rakkomandat (fejn possibbli) li jintuza l-istess laboratorju għall-ittestjar tal-fwied fil-linja bażi u l-monitoraġġ matul iż-żmien, partikolarment matul il-perjodu ta' żmien meta jittiehdu deciżjonijiet dwar it-trattament bil-kortikosteroidi, biex jiġi minimizzat l-impatt tal-varjabbiltà bejn il-laboratorji.

Wara l-għoti, il-livelli tal-ALT u livelli ta' attività tal-fattur VIII għandhom jiġu mmonitorjati skont Tabella 2. Bħala għajnuna fl-interpretazzjoni tar-riżultati tal-ALT, il-monitoraġġ tal-ALT għandu jkun akkumpanjat mill-monitoraġġ tal-aspartate aminotransferase (AST) u tal-creatine phosphokinase (CPK), biex jiġu esklużi kawżi alternattivi għal żidiet fl-ALT (inkluż il-prodotti mediċinali jew sustanzi potenzjalment epatotossiċi, konsum tal-alkohol, jew eżerċizzju li jeħtieġ sforz fiżiku kbir). Skont iż-żidiet fl-ALT tal-pazjent, jista' jkun indikat it-trattament bil-kortikosteroidi (ara "Trattament bil-kortikosteroidi"). Waqt li jkunu qed jitnaqqsu l-kortikosteroidi b'mod gradwali, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ ta' kull ġimgħa, u kif indikat klinikament.

Għandu jiġi assigurat li l-pazjent ikun disponibbli għal monitoraġġ frekwenti tal-parametri epatiċi tal-laboratorju u ta' attività tal-fattur VIII wara l-għoti.

Tabella 2: Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied u tal-attività tal-fattur VIII

	Kejl	Perjodu ta' zmien	Frekwenza tal-monitoraġġ^a
Qabel l-ghoti	Testijiet tal-funzjoni tal-fwied	Fi zmien 3 xhur qabel l-infuzjoni	Kejl tal-linja bażi
	Evalwazzjoni riċenti tal-fibrozi	Fi zmien 6 xhur qabel l-infuzjoni	
Wara l-ghoti	Monitoraġġ tal-ALT u ta' attività tal-fattur VIII ^b	L-ewwel 26 ġimġha	Kull ġimġha
		Ġimġha 26 sa 52 (Sena 1)	Kull 2 sa 4 ġimġhat
		Sena 1 sal-aħħar ta' Sena 2	<ul style="list-style-type: none"> • Kull 3 xhur għal pazjenti b'livelli ta' attività tal-fattur VIII ta' > 5 IU/dL • Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti f'pazjenti b'livelli ta' attività tal-fattur VIII ta' ≤ 5 IU/dL u kkunsidra l-istabbiltà tal-livelli tal-fattur VIII u evidenza ta' hruġ ta' demm.
		Wara Sena 2	<ul style="list-style-type: none"> • Kull 6 xhur għal pazjenti b'attività tal-fattur VIII ta' > 5 IU/dL • Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti f'pazjenti b'livelli ta' attività tal-fattur VIII ta' ≤ 5 IU/dL u kkunsidra l-istabbiltà tal-livelli tal-fattur VIII u evidenza ta' hruġ ta' demm.

^a Waqt t-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ ta' kull ġimġha, u kif indikat klinikament. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fil-frekwenza tal-monitoraġġ ukoll, skont is-sitwazzjoni individwali.

^b Il-monitoraġġ tal-ALT għandu jkun akkumpanjat mill-monitoraġġ tal-AST u tal-CPK, biex jiġu esklużi kawżi alternattivi għal żidiet fl-ALT (inkluż il-mediċini jew sustanzi potenzjalment epatotossici, konsum tal-alkoħol, jew eżerċizzju li jeħtieġ sforz fiżiku kbir).

Jekk pazjent jerga' juża konċentrati tal-fattur VIII/sustanzi emostatici b' mod profilattiku għall-kontroll emostatiku, ikkunsidra li twettaq monitoraġġ u ġestjoni konsistenti mal-istruzzjonijiet għal dawk is-sustanzi. Kontroll annwali tas-saħħa għandu jinkludi testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

Varjabbiltà tal-attività tal-fattur VIII

Il-varjabbiltà bejn il-pazjenti fil-livell ta' attività tal-fattur VIII kienet osservata wara l-ghoti mingħajr l-ebda fattur potenzjali ta' varjabbiltà identifikat. Fi studju 270-301, il-varjabbiltà bejn il-pazjenti ma setgħetx tiġi spjegata mill-karatteristiċi tal-linja bażi tal-pazjent, mid-demografija tal-pazjent, jew

fatturi oħra ta' tbassir. Xi pazjenti jistgħu jkollhom livelli baxxi ta' attività tal-fattur VIII wara t-trattament b'ROCTAVIAN, iżda xorta jistgħu jiksbu benefiċċju kliniku f'termini ta' tnaqqis tar-rekwizit tal-fattur VIII eżoġenu u fir-rati annwalizzati ta' hrug ta' demm. Ġiet osservata xejra ta' livelli tal-attività tal-fattur VIII aktar baxxi f'pazjenti Suwed fi hdan il-popolazzjoni tal-istudju. Minhabba d-daqs żgħir tal-kampjun, in-numru limitat ta' siti li jirreġistraw pazjenti Suwed meta mqabbel mal-popolazzjoni totali, l-eżistenza ta' fatturi potenzjali ta' konfużjoni, u varjetà ta' analizijiet post-hoc, din it-tendenza ma kinitx biżżejjed biex tippermetti konklużjonijiet sinifikanti dwar id-differenzi fir-rati ta' rispons ibbażati fuq ir-razza jew fatturi oħra li jinfluwenzaw l-espressjoni tal-fattur VIII wara infużjoni ta' valoctocogene roxaparvovec. Minkejja d-differenzi fil-livelli tal-attività tal-fattur VIII, l-ABR u l-użu tal-fattur VIII annwalizzat kien simili fir-razez kollha.

Trattament bil-kortikosteroidi

Fl-istudju 270-301, il-kortikosteroidi nb dew malli ġew osservati żidiet fl-ALT biex inaqqsu r-risponsi infjammatorji potenzjali u l-possibbiltà ta' tnaqqis fl-espressjoni tal-fattur VIII assoċjat magħhom. Huwa pprovdut kors tal-kortikosteroidi rakkomandat skont l-esperjenza klinika attwali. Hi rakkomandata li ssir referenza għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-kortikosteroidi għar-riskji u l-prekawzjonijiet meħtieġa.

Jekk l-ALT ta' pazjent jaqbeż b'aktar minn $1.5 \times$ dak tal-linja bażi (ara d-definizzjoni ta' linja bażi hawn fuq taħt "Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied u tal-fattur VIII") jew jaqbeż il-ULN, huwa rakkomandat li tevalwa kawżi alternattivi tal-elevazzjoni tal-ALT (inklużi prodotti mediċinali jew sustanzi potenzjalment epatotossici, konsum tal-alkohol, jew eżerċizzju li jeħtieġ sforz fiżiku kbir). Ir-repetizzjoni tat-testijiet tal-laboratorju tal-ALT fi żmien 24 sa 48 siegħa u, jekk klinikament indikat, it-twertiq ta' testijiet addizzjonali biex jiġu esklużi etjoloġiji alternattivi għandhom jiġu kkunsidrati, (ara sezzjoni 4.5). Fin-nuqqas ta' kawża alternattiva għaż-żieda fl-ALT, għandu jinbeda minnufih kors ta' kortikosteroidi b'doża ta' kuljum ta' 60 mg prednisone (jew doża ekwivalenti ta' kortikosteroidi ieħor) għal ġimagħtejn. Id-doża ta' kuljum tal-kortikosteroidi jista' jitnaqqas b'mod gradwali skont Tabella 3. Pazjenti b'livelli ta' ALT fil-linja bażi bejn $> ULN$ u $1.25 \times ULN$ għandhom jibdew il-kors ta' kortikosteroidi deskritt f'Tabella 3 jekk l-ALT tagħhom jizdied għal aktar minn $1.5 \times$ dak tal-linja bażi.

F'pazjenti li ma laħqux livelli ta' attività tal-fattur VIII ta' mill-inqas 5 IU/dL sa 5 xhur, l-għoti ta' kortikosteroidi ma tejjibx l-espressjoni tal-fattur VIII. Hemm benefiċċju limitat li jinbeda jew jiġi estiż kors ta' kortikosteroidi għal aktar minn 5 xhur f'din il-popolazzjoni, sakemm dan ma jsirx biex jiġu mmanigġjati żidiet fl-ALT jew biex jiġi indirizzat xi thassib dwar is-saħħa tal-fwied.

Hemm informazzjoni limitata fir-rigward tal-benefiċċju li jinbeda kors ġdid ta' kortikosteroidi wara l-ewwel sena tal-għoti ta' ROCTAVIAN.

Tabella 3: Kors tal-kortikosteroidi rakkomandat bhala rispons għal żidiet fl-ALT.

	Kors (prednisone jew doża ekwivalenti ta' kortikosteroidi ieħor)
Doża tal-bidu^a	60 mg kuljum għal 2 ġimgħat
Tnaqqis b'mod gradwali^b	40 mg kuljum għal 3 ġimgħat 30 mg kuljum għal ġimgħa 20 mg kuljum għal ġimgħa 10 mg kuljum għal ġimgħa

^a Żid id-doża tal-kortikosteroidi sa massimu ta' 1.2 mg/kg jekk l-ALT ikompli jizdied jew ma jitjiebx wara ġimagħtejn, wara li jiġu esklużi kawżi alternattivi għaż-żieda fl-ALT.

^b It-tnaqqis tal-kortikosteroidi b' mod gradwali jista' jibda wara ġimagħtejn jekk il-livelli tal-ALT jibqgħu stabbli u/jew aktar kmien meta l-livelli tal-ALT jibdeu jonqsu. It-tnaqqis gradwali jista' jiġi individwalizzat abbażi tal-andament tal-funzjoni epatika, billi titqies il-kundizzjoni medika tal-pazjent, it-tolleranza għall-kortikosteroidi u l-potenzjal ta' sintomi li jseħħu meta wiehed jieqaf jieħu l-medicina.

Jekk il-kortikosteroidi huma kontraindikati, tista' tiġi kkunsidrata terapija immunosoppressiva oħra. Huwa rrakkomandat li tippjana konsultazzjoni multidixxiplinari li tinvolvi epatologu, sabiex l-alternattiva għall-kortikosteroidi u l-monitoraġġ jiġu aġġustati bl-aħjar mod għall-kundizzjoni individwali tal-pazjent. It-tobba għandhom jikkunsidraw ukoll li jwaqqfu l-kortikosteroidi f'kazijiet fejn il-kortikosteroidi huma ineffettivi jew mhux ittollerati. Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' immunosoppressanti alternattivi (ara sezzjoni 4.8). Jekk l-ALT ma jitjiebx minkejja 4 ġimgħat bid-doża massima tal-kortikosteroidi u jkun 'il fuq minn $3 \times \text{ULN}$, jistgħu jiġu kkunsidrati immunosoppressanti alternattivi u, flimkien ma' dawn, ikkunsidra eżami addizzjonali tal-kawżi alternattivi għaż-żieda fl-ALT.

Għaddejnin investigazzjonijiet biex jiġi ddeterminat l-aħjar kors ta' kortikosteroidi.

Għandha tiġi evalwata l-kapaċità tal-pazjent li jirċievi l-kortikosteroidi, li jistgħu jkunu meħtieġa għal perjodu estenzjuż. Għandu jiġi assigurat li r-riskji assoċjati mal-kors deskritt aktarx ikunu aċċettabbli għall-pazjent individwali.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta' valococogene roxaparvovec jistgħu jkollhom manifestazzjonijiet multipli (bħal manifestazzjonijiet tal-ġilda, tal-mukoża, respiratorji, gastrointestinali u kardjovaskulari, u deni) u jistgħu jkunu jeħtieġu tnaqqis fir-rata tal-infużjoni, interruzzjoni tal-infużjoni, intervent farmakoloġiku, u osservazzjoni għal żmien twil (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati matul u wara l-infużjoni għall-possibbiltà ta' reazzjonijiet akuti għall-infużjoni (ara sezzjoni 4.8). Meta pazjent jintbagħat lura d-dar, għandu jiġi pprovdut bl-istruzzjonijiet biex ifittex attenzjoni medika f'każ ta' reazzjoni ġdida jew rikorrenti.

Riskju ta' avvenimenti trombotiċi

Żieda fl-attività tal-fattur VIII tista' tikkontribwixxi għar-riskju individwali u multifattoralji tal-pazjent għal avvenimenti trombotiċi fil-vini u fl-arterji. M'hemm l-ebda esperjenza f'pazjenti bi storja medika rilevanti ta' avvenimenti trombotiċi/tromboemboliċi fil-vini jew fl-arterji jew storja medika ta' trombofilja magħrufa.

Xi pazjenti esperjenzaw żidiet fil-livelli tal-attività tal-fattur VIII għal livelli akbar mill-ULN (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati qabel u wara l-ġħoti ta' valococogene roxaparvovec għall-fatturi ta' riskju għal trombozi u fatturi ta' riskju kardjovaskulari ġenerali. Abbażi tal-livelli ta' attività tal-fattur VIII miksubin, il-pazjenti għandhom jingħataw parir skont il-kundizzjoni individwali tagħhom. Il-pazjenti għandhom ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk josservaw sinjali jew sintomi li jistgħu jindikaw avveniment trombotiku.

Miżuri kontraċettivi b'rabta mat-taħrif tad-DNA tat-transġene fis-semen

Il-pazjenti rġiel għandhom jiġu infurmati dwar il-ħtieġa li kemm huma kif ukoll l-imsieħba nisa tagħhom li jistgħu joħorgu tqal jużaw miżuri kontraċettivi (ara sezzjoni 4.6).

Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelloli

Hemm nuqqas ta' esperjenza b'donazzjonijiet ta' demm jew organi, tessuti u ċelloli għal trapjanti wara terapija tal-ġeni abbażi ta' vetturi ta' AAV. Għaldaqstant, il-pazjenti ttrattati b'dan il-prodott mediċinali m'għandhomx jagħtu demm jew organi, tessuti jew ċelloli għal trapjanti. Din l-informazzjoni hija pprovduta fil-Kard tal-Pazjent li għandha tingħata lill-pazjent wara t-ttrattament.

Pazjenti immunokompromessi

Fl-istudji kliniċi ta' qabel ir-reġistrazzjoni ma ġie rreġistrat l-ebda pazjent immunokompromess, inkluż pazjenti li jkunu qed jingħataw ttrattament immunosoppressiv matul it-30 jum ta' qabel l-infuzjoni ta' valoctocogene roxaparovec. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dan il-prodott mediċinali f'dawn il-pazjenti ma ġewx stabbiliti. L-użu f'pazjenti immunokompromessi huwa bbażat fuq il-ġudizzju tat-tabib li jikteb ir-riċetta, billi titqies is-saħħa ġenerali tal-pazjent u l-potenzjal ta' ttrattament bil-kortikosteroidi wara t-ttrattament b' valoctocogene roxaparovec.

Pazjenti pożittivi għall-HIV

Kienu ftit il-pazjenti pożittivi għall-HIV li ġew ittrattati b'valoctocogene roxaparovec bħala parti mill-istudji kliniċi. Fosthom, pazjent wiehed kellu żieda fl-enzimi epatiċi li tissuġġerixxi interazzjoni ma' efavirenz fil-kors tat-ttrattament tal-pazjent għall-HIV. Minhabba r-riskju ta' epatotossicità u/jew effett fuq l-espressjoni tal-fattur VIII, il-kors tat-terapija antiretrovirali attwali ta' pazjent bl-HIV għandu jiġi evalwat bir-reqqa qabel ma jinbeda t-ttrattament u wara t-ttrattament b'valoctocogene roxaparovec. It-tabib responsabbli mit-ttrattament għall-infezzjoni tal-HIV għandu jiġi kkonsultat biex jikkunsidra jekk kors ta' terapija antiretrovirali inqas epatotossiku jistax ikun disponibbli u adattat għall-pazjent, u jekk ikun indikat, jaqleb lill-pazjent fuq il-kors il-ġdid ta' terapija antiretrovirali kull meta dan ikun fattibbli (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti b'infezzjonijiet attivi

M'hemm l-ebda esperjenza dwar l-ġhoti ta' ROCTAVIAN f'pazjenti b'infezzjonijiet akuti (bħal infezzjonijiet respiratorji akuti jew epatite akuta) jew infezzjonijiet kroniċi mhux ikkontrollati (bħal epatite B attiva kronika). Huwa possibbli li infezzjonijiet bħal dawn jaffettwaw ir-rispons għal valoctocogene roxaparovec u jnaqqsu l-effikaċja tiegħu u/jew jikkawżaw reazzjonijiet avversi. Għaldaqstant dan il-prodott mediċinali huwa kontraindikant f'pazjenti b'infezzjonijiet bħal dawn (ara sezzjoni 4.3). Jekk ikun hemm sinjali jew sintomi ta' infezzjonijiet attivi kroniċi akuti jew mhux ikkontrollati, it-ttrattament għandu jiġi pospost sakemm l-infezzjoni tkun għaddiet jew tkun ikkontrollata.

Pazjenti b'inibituri tal-fattur VIII, monitoraġġ għall-inibituri

Pazjenti li għandhom jew kellhom inibituri (antikorpi newtralizzanti) għall-fattur VIII ġew esklużi milli jieħdu sehem fl-istudji kliniċi. Mhux magħruf jekk dawn l-inibituri jaffettwawx, jew sa liema punt jaffettwaw, is-sigurtà jew l-effikaċja ta' valoctocogene roxaparovec.

Il-pazjenti kollha baqgħu negattivi għall-inibituri tal-fattur VIII fil-punti tal-ħin kollha evalwati wara l-infuzjoni.

ROCTAVIAN mhuwix indikat għall-użu f'pazjenti bi storja medika ta' inibituri tal-fattur VIII.

Wara l-ġhoti ta' valoctocogene roxaparovec, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' inibituri tal-fattur VIII permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju.

Użu ta' konċentrati ta' fattur VIII jew sustanzi emostatiki wara t-trattament b'valoctocogene roxaparvovec

Wara l-ghoti ta' valoctocogene roxaparvovec:

- Konċentrati ta' fattur VIII/sustanzi emostatiki għandhom jintużaw fil-każ ta' proċeduri invażivi, kirurġija, trawma jew ħruġ ta' demm, b'mod konsistenti mal-linji gwida kurrenti tat-trattament għall-immaniġġjar tal-emofilja, u abbażi tal-livelli ta' attività tal-fattur VIII attwali tal-pazjent.
- Jekk il-livelli ta' attività tal-fattur VIII tal-pazjent huma taħt il-5 IU/dL b'mod konsistenti u l-pazjent esperjenza episodji ta' ħruġ ta' demm spontanju rikorrenti, it-tobba għandhom jikkunsidraw l-użu ta' konċentrati ta' fattur VIII/sustanzi emostatiki biex jimminimizzaw episodji bħal dawn, b'mod konsistenti mal-linji gwida kurrenti tat-trattament għall-immaniġġjar tal-emofilja. Il-ġogi fil-mira għandhom jiġu ttrattati skont il-linji gwida rilevanti tat-trattament.

Tattament ripetut u impatt għal terapiji oħra medjati bl-AAV

Għadu mhux magħruf jekk, jew taħt liema kondizzjonijiet, tistax tiġi ripetuta t-terapija b' valoctocogene roxaparvovec, u sa liema punt l-antikorpi li jirreaġixxu b'mod reċiproku jistgħu jinteraġixxu mal-kapsidi tal-vetturi tal-AAV użati minn terapiji tal-ġeni oħra, bil-potenzjal li jkollhom impatt fuq l-effikaċja tagħhom.

Riskju ta' tumuri malinni bħala riżultat ta' integrazzjoni tal-vettur

Twettqet analiżi tas-sit tal-integrazzjoni fuq kampjuni tal-fwied minn 5 pazjenti ttrattati b'ROCTAVIAN fi studji kliniċi. Il-kampjuni ttiehdu madwar 0.5-4.1 snin wara d-doża. Ġiet osservata integrazzjoni tal-vettur fid-DNA tal-ġenoma tal-bniedem fil-kampjuni kollha.

ROCTAVIAN jista' jidhol ukoll fid-DNA ta' ċelloli oħra tal-ġisem tal-bniedem (kif osservat fil-kampjuni tad-DNA mill-glandola tal-parotid minn pazjent wieħed ittrattat b'ROCTAVIAN fi studju kliniku). Ir-rilevanza klinika ta' avvenimenti ta' integrazzjoni individwali mhix magħrufa s'issa, iżda hu rikonoxxut li avvenimenti ta' integrazzjoni individwali għandhom il-potenzjal li jikkontribwixxu għar-riskju ta' tumur malinni (ara sezzjoni 5.3).

Sa issa, ma ġie rrapportat l-ebda każ ta' tumuri malinni assoċjati mat-trattament b'ROCTAVIAN. Fil-każ li jsehh tumur malinn, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jiġi kkuntattjat għall-istruzzjonijiet dwar il-ġbir tal-kampjuni tal-pazjenti għall-analiżi tas-sit tal-integrazzjoni.

Segwitu fit-tul

Il-pazjenti kienu mistennija li jinkitbu f'reġistru sabiex pazjenti b'emofilja jiġu segwiti għal 15-il sena, biex jiġu ssostanzjati l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' din it-terapija tal-ġeni.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 29 mg sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 1.5% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Qabel l-ghoti ta' valoctocogene roxaparvovec, il-prodotti mediċinali eżistenti tal-pazjent għandhom jiġu riveduti biex jiġi determinat jekk għandhomx jiġu modifikati sabiex jiġu evitati l-interazzjonijiet antiċipati u deskritti f'din is-sezzjoni.

Il-mediċini konkomitanti tal-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati wara l-ghoti ta' valoctocogene roxaparvovec, b'mod partikolari matul l-ewwel sena, u l-htieġa għal bidla fil-prodotti mediċinali konkomitanti abbażi tal-istat epatiku u r-riskju tal-pazjent għandha tiġi evalwata. Meta tinbeda mediċina ġdida, huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tal-livelli tal-ALT u tal-attività

tal-fattur VIII (pereżempju, kull ġimġha għal kull ġimagħtejn għall-ewwel xahar) biex jiġu evalwati effetti potenzjali fuq iż-żewġ livelli.

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni *in vivo*.

Prodotti mediċinali jew sustanzi epatotossiċi

Għandha tiġi applikata l-kawtela fl-użu ta' medikazzjonijiet epatotossiċi jew sustanzi epatotossiċi minhabba esperjenza limitata. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' valoctocogene roxaparvovec f'dawn iċ-ċirkostanzi ma ġewx stabbiliti (ara sezzjoni 4.4).

Qabel l-għoti ta' valoctocogene roxaparvovec lil pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali potenzjalment epatotossiċi jew li qed jużaw sustanzi epatotossiċi oħra (inkluż l-alkoħol, prodotti magħmula mill-hxejjex u supplimenti nutrizzjonali potenzjalment epatotossiċi) u meta jkunu qed jiddeċiedu dwar l-aċċettabilità ta' dawn is-sustanzi wara t-trattament b'valoctocogene roxaparvovec, it-tobba għandhom jikkunsidraw li huma jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' valoctocogene roxaparvovec u jżidu r-riskju għal reazzjonijiet epatiċi aktar serji, b'mod partikolari matul l-ewwel sena wara l-għoti ta' valoctocogene roxaparvovec (ara sezzjoni 4.4).

Isotretinoin

F'pazjent wiehed, ġie identifikat tnaqqis fl-attività tal-fattur VIII mingħajr elevazzjoni fl-ALT wara li beda trattament b'isotretinoin sistemiku wara infużjoni ta' valoctocogene roxaparvovec; l-attività tal-fattur VIII kienet ta' 75 IU/dL f'ġimġha 60 u naqset b'mod temporanju għal < 3 IU/dL f'ġimġha 64 wara li nbeda l-isotretinoin. Wara li twaqqaf l-isotretinoin f'ġimġha 72, l-attività tal-fattur VIII reġgħet telgħet għal 46 IU/dL f'ġimġha 122. Studju *in vitro* f'epatoċiti primarji tal-bniedem indika li isotretinoin naqqas l-espressjoni tal-fattur VIII indipendenti mill-epatotossiċità. Isotretinoin mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li qed jibbenefikaw minn valoctocogene roxaparvovec.

Efavirenz

Pazjent wiehed pożittiv għall-HIV ittrattat b'kors ta' terapija antiretrovirali li kienet tikkonsisti f'efavirenz, lamivudine, u tenofovir esperjenza żidiet asintomatiċi ta' Grad 3 fil-livelli tal-ALT, l-AST, u l-GGT (> 5.0 × ULN) skont il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) u zieda ta' Grad 1 fil-livelli tal-bilirubina fis-serum (> ULN u sa 1.5 × ULN) f'ġimġha 4, li jissuġġerixxu interazzjoni ma' efavirenz (ara sezzjoni 4.4). Ir-reazzjoni ma rrispondietx għat-trattament bil-kortikosteroidi iżda rrispondiet għat-twaqqif ta' efavirenz u ġiet imfejqja wara li dan il-kors ta' terapija antiretrovirali inbidel għal kors mingħajr efavirenz. Aktar tard, il-pazjent reġa' beda jagħmel użu minn koncentri tal-fattur VIII/sustanzi emostatiċi b'mod profilattiku. Studju *in vitro* f'epatoċiti primarji tal-bniedem indika li efavirenz naqqas l-espressjoni tal-fattur VIII indipendenti mill-epatotossiċità. Efavirenz mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li qed jibbenefikaw minn valoctocogene roxaparvovec. L-użu ta' trattamenti mhux b'efavirenz għandu jiġi kkunsidrat.

Interazzjonijiet b'sustanzi li jistgħu jnaqqsu jew iżidu l-koncentrazzjonijiet tal-kortikosteroidi fil-plażma

Sustanzi li jistgħu jnaqqsu jew iżidu l-koncentrazzjoni tal-kortikosteroidi fil-plażma (pereżempju, sustanzi li jinduċu jew jinibixxu ċ-ċitokromu P450 3A4) jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tal-kors tal-kortikosteroidi jew iżidu l-effetti sekondarji tagħhom (ara sezzjoni 4.4).

Tilqim

Qabel l-infużjoni ta' valoctocogene roxaparvovec, aċċerta li l-pazjent ikun ħa t-tilqim li kellu jiehu. L-iskeda tat-tilqim tal-pazjent jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata biex takkomoda terapija immunomodulatorja konkomitanti (ara sezzjoni 4.4). M'għandhomx jingħataw vaċċini ħajjin lill-pazjenti waqt li jkunu fuq terapija immunomodulatorja.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Ma sarux studji f'animali ddedikati għall-fertilità/embrijofetu biex jiġi sostanzjat jekk l-użu f'nisa li jistgħu joħorġu tqal u waqt it-tqala jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tat-twelid (riskju teoretiku ta' integrazzjoni tal-vettur virali fiċ-ċelloli tal-fetu permezz ta' trasmissjoni vertikali). Barra minn hekk, m'hemm l-ebda *data* disponibbli biex jiġi rrakkomandat tul speċifiku tal-miżuri kontraċettivi f'nisa li jistgħu joħorġu tqal. Għalhekk, ROCTAVIAN mhux irrikmandat f'nisa li jistgħu joħorġu tqal.

Kontraċezzjoni wara l-ġhoti lill-irġiel

Fi studji kliniċi, wara l-ġhoti ta' ROCTAVIAN, seta' jiġi ttraċċat b'mod temporanju d-DNA tat-transġene fis-semen (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Għal 6 xhur wara l-ġhoti ta' ROCTAVIAN

- pazjenti ttrattati b'potenzjal riproduttiv u l-imsieħba nisa tagħhom li jistgħu joħorġu tqal għandhom jevitaw jew jipposponu t-tqala billi jużaw kontraċezzjoni b'żewġ barriera, u
- l-irġiel m'għandhomx jagħtu s-semen.

Tqala

M'hemmx esperjenza disponibbli dwar l-użu ta' dan il-prodott mediċinali waqt it-tqala. Ma sarux studji b'ROCTAVIAN dwar ir-riproduzzjoni fl-animali. Mhux magħruf jekk dan il-prodott mediċinali jistax jikkawża ħsara lill-fetu meta jiġi mogħti lil mara tqila jew jekk jistax jaffettwa l-kapaċità riproduttiva. ROCTAVIAN m'għandux jingħata waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk valoctogene roxaparvovec jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. ROCTAVIAN m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

Ma twettqux studji mhux kliniċi jew kliniċi biex jevalwaw l-effett ta' valoctogene roxaparvovec fuq il-fertilità (ara "Kontraċezzjoni wara l-ġhoti lill-irġiel").

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

L-infużjoni ta' valoctogene roxaparvovec jista' jkollha effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minhabba li reazzjonijiet avversi potenzjali bħal presinkope, mejt, gheja, u wġiġh ta' ras temporanji seħħew ftit wara l-ġhoti ta' valoctogene roxaparvovec, il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jużaw kawtela waqt is-sewqan u t-thaddim ta' makkinarju sakemm ikunu ċerti li dan il-prodott mediċinali ma jaffettwahomx ħażin (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni għal ROCTAVIAN kienu żidiet fl-ALT (82%), AST (69%), LDH (57%), u CPK (44%), nawsja (37%), u wġiġh ta' ras (35%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti li ġejjin huma bbażati fuq total ta' 141 pazjent minn Studji 270-201 u 270-301, kollha b'doża ta' 6×10^{13} vg/kg sa 275 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1).

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza tal-MedDRA. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari hafna ($< 1/10\ 000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 4: Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi għal valoctocogene roxaparvovec

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Sintomi bħal tal-influwenza	Komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Livelli ta' attività tal-fattur VIII oghla mill-ULN ^a	Komuni hafna
Disturbi fis-sistema immunitarja	Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva ^b	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Komuni hafna
	Mejt ^b	Komuni
	Pre-sinkope ^b	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Żieda fil-pressjoni tad-demem ^b	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtuġh ta' nifs ^b	Mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Nawsja, rimettar, ugħigh addominali, dijarea	Komuni hafna
	Dispepsja	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara ^c	Żieda fl-ALT, żieda fl-AST, żieda fil-GGT, żieda fil-bilirubina, u żieda fl-LDH	Komuni hafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx ^d , ħakk ^b	Komuni
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Żieda fis-CPK	Komuni hafna
	Majalgja	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja ^e	Komuni hafna
	Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ^f	Komuni

^a Istanza waħda, jew aktar, ta' livelli ta' attività tal-fattur VIII ta' > 170 IU/dL (użat il-ULN tas-CSA) jew > 150 IU/dL (użat il-ULN tal-OSA). Ara d-Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

^b Meqjus bħala reazzjoni avversa biss matul l-ewwel 48 siegħa mill-infużjoni.

^c Jirrifletti anormalitajiet tal-laboratorju oghla mill-ULN.

^d Raxx jinkludi raxx makulopapulari u urtikarja.

^e Għeja tinkludi letargija u telqa.

^f Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jinkludu manifestazzjonijiet tal-ġilda, tal-mukoża, u tal-passaġġ respiratorju (inkluż urtikarja, ħakk, raxx makulopapulari, għatis, sogħla, qtuġh ta' nifs, rinorrea, għajnejn idemmghu u tingiż fil-griżmejn), manifestazzjonijiet gastrointestinali (inkluż nawsja u dijarea), manifestazzjonijiet kardjovaskulari (inkluż żieda fil-pressjoni tad-demem, pressjoni baxxa, takikardija, u pre-sinkope) u manifestazzjonijiet muskuloskeletalni (inkluż majalgja u wġiġh fin-naħha t'isfel tad-dahar), kif ukoll deni, roġhdiet ta' bard, u tkexxix ta' bard.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Ħdax-il pazjent (8%; 11/141) esperjenzaw reazzjonijiet relatati mal-infużjoni bis-sintomi matul jew fi żmien 6 sigħat wara t-tmiem tal-infużjoni, li kienu jinkludu waħda jew aktar minn dawn li ġejjin: manifestazzjonijiet tal-ġilda, tal-mukoża, u tal-passaġġ respiratorju (inkluż urtikarja, ħakk, raxx makulopapulari, għatis, sogħla, qtugħ ta' nifs, rinorrea, għajnejn idemmghu u tingiż fil-griżmejn), manifestazzjonijiet gastrointestinali (inkluż dardir u dijarea), manifestazzjonijiet kardjovaskulari (inkluż zieda fil-pressjoni tad-demem, pressjoni baxxa, takikardija, u pre-sinkope) u manifestazzjonijiet muskuloskeletalni (inkluż majalġja u wġiġh fin-naħha t'isfel tad-dahar), kif ukoll deni, rogħdiet ta' bard, u tkexkix ta' bard. Il-ħin medjan għall-bidu kien ta' siegħa 1 (medda: 0.25, 5.87) mill-bidu tal-infużjoni, u t-tul ta' żmien medjan kien ta' siegħa 1. Erba' pazjenti kellhom reazzjonijiet waqt l-infużjoni. Tlieta minn dawn il-pazjenti esperjenzaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva ta' Grad 3 skont is-CTCAE, u kienet meħtieġa interruzzjoni temporanja tal-infużjoni, segwita minn inizjazzjoni mill-ġdid b'rata aktar baxxa. Il-pazjenti kollha li esperjenzaw reazzjonijiet marbutin mal-infużjoni temmew l-infużjonijiet tagħhom. Seba' mill-11 il-pazjent irċevew wieħed jew aktar mill-mediċini li ġejjin: anti-istaminiċi sistemici, kortikosteroidi, u/jew antiemetiċi. Barra minn hekk, pazjent wieħed irċieva fluwidi għal ġol-vini u epinephrine. L-avvenimenti kollha ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni għaddew mingħajr konsegwenzi

Anormalitajiet fil-parametri epatiċi tal-laboratorju

Tabella 5 tiddekrivi anormalitajiet fil-parametri epatiċi tal-laboratorju wara l-għoti ta' ROCTAVIAN. Żidiet fl-ALT huma kkaratterizzati aktar, peress li jistgħu jkunu akkumpanjati minn tnaqqis fl-attività tal-fattur VIII u jistgħu jindikaw il-ħtieġa li jinbeda trattament bil-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 5: Anormalitajiet fil-parametri epatiċi tal-laboratorju f'pazjenti li ngħataw 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN fi studji 270-201 u 270-301

	Numru ta' pazjenti (%) (N = 141)
Żidiet fl-ALT > ULN	116 (82%)
Grad 2 tas-CTCAE ^a	29 (21%)
Grad 3 tas-CTCAE ^b	12 (9%)
Żidiet fl-AST > ULN^c	97 (69%)
Grad 2 tas-CTCAE ^a	16 (11%)
Grad 3 tas-CTCAE ^b	9 (6%)
Żidiet fil-GGT > ULN^c	24 (17%)
Grad 2 tas-CTCAE ^a	2 (1%)
Grad 3 tas-CTCAE ^b	1 (1%)
Żidiet fil-bilirubina > ULN^{c,d}	18 (13%)
Grad 2 tas-CTCAE ^e	5 (4%)
Żidiet fl-LDH > ULN	80 (57%)

^a Grad 2 tas-CTCAE: > 3.0 u sa mhux aktar minn $5.0 \times$ ULN

^b Grad 3 tas-CTCAE: > $5.0 \times$ ULN

^c Il-valuri wara l-linja bażi huma bbażati fuq l-oġhla Grad tas-CTCAE

^d L-ebda pazjent ma kellu żidiet ta' Grad 3 tas-CTCAE

^e Grad 2 tas-CTCAE: > 1.5 u sa mhux aktar minn $3.0 \times$ ULN

Żidiet fl-ALT

Sitta u erbghin fil-mija taż-żidiet fl-ALT oghla mill-ULN sehew fl-ewwel 26 ġimgħa; 31% taż-żidiet fl-ALT sehew fi żmien ġimgħa 27 sa 52, u 23% taż-żidiet fl-ALT sehew minn 52 ġimgħa wara l-ghoti 'l quddiem. It-tul ta' żmien medjan taż-żidiet fl-ALT oghla mill-ULN kien ta' 3 ġimgħat. Ħamsa u disghin mill-141 pazjent (67%) kellhom żewġ episodji jew aktar ta' żidiet fl-ALT oghla mill-ULN.

Tnax-il pazjent (9%) esperjenzaw żidiet fl-ALT ta' Grad 3 (total ta' 15-il episodju). Il-medda ta' żidiet fl-ALT ta' Grad 3 kienet minn 216 IU/dL sa 623 IU/dL. Il-maġġoranza taż-żidiet fl-ALT ta' Grad 3 (73%) sehew fl-ewwel 26 ġimgħa; 3 (20%) sehew bejn ġimgħa 27 sa 52, u 1 (7%) sehew minn 52 ġimgħa wara l-ghoti 'l quddiem. Iż-żidiet fl-ALT ta' Grad 3 kollha għadew bil-kortikosteroidi, inklużi 2 pazjenti li rċewew methylprednisolone ġol-vini.

Fil-pazjenti li kellhom żidiet fl-ALT oghla mill-ULN, iż-żmien medjan (medda) għat-tnaqqis inizjali fl-ALT (definit bħala l-ewwel tnaqqis ta' mill-inqas 10 U/L jew $ALT \leq ULN$) wara kors ġdid ta' kortikosteroidi jew żieda fid-doża tal-kortikosteroidi kien ta' 8 ijiem (2, 71).

Użu ta' immunosoppressant għall-prevenzjoni taż-żidiet fl-ALT jew biex jittaffew żidiet fl-ALT

Fi studju 270-301, 106 mill-134 pazjent (79%) irċewew trattament bil-kortikosteroidi (prednisone jew prednisolone) bħala rispons għaž-żidiet fl-ALT, li nbeda fi żmien medjan ta' 8 ġimgħat mill-ghoti ta' ROCTAVIAN. Il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti (93%; 99 minn 106) bdew it-trattament bil-kortikosteroidi fl-ewwel 26 ġimgħa, 6 pazjenti (6%) bdew it-trattament bil-kortikosteroidi bejn il-ġimgħat 26 u 52, u pazjent 1 beda t-trattament bil-kortikosteroidi wara 52 ġimgħa. Il-medda taż-żmien ta' meta nbdew il-kortikosteroidi kienet ibbażata fuq il-varjabbiltà fiż-żmien tal-ewwel żieda fl-ALT fost il-pazjenti u d-differenzi fil-kriterji tal-limiti tal-ALT definiti għall-bidu tal-kortikosteroidi li nbidlu matul il-kors tal-istudju. It-tul ta' żmien medjan (medda) totali tal-użu tal-kortikosteroidi (inkluż trattament ripetut) kien ta' 33 (3, 120) ġimgħa. Kors ta' kortikosteroidi għal żmien twil kien osservat ukoll f'pazjenti li ma laħqux livell ta' attività tal-fattur VIII > 5 IU/dL (dawk li kellhom rispons baxx). Ma nkiseb l-ebda benefiċċju sinifikanti għal-livelli tal-fattur VIII meta ttawwal l-ammont ta' żmien tat-trattament tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju 270-301, il-pazjenti rċewew immunosoppressanti alternattivi (AIS, alternative immunosuppressants) minbarra prednisone jew prednisolone, minhabba n-nuqqas ta' tolleranza għall-kortikosteroidi jew l-ineffettività tal-kortikosteroidi. Dsatax-il pazjent (14%) kellhom livelli tal-ALT tagħhom oghla mill-ULN qabel ma rċewew l-AIS. Dawn il-medicini kienu jinkludu wiehed jew aktar minn dawn li ġejjin: tacrolimus, mycophenolate, u budesonide. Inghata methylprednisolone ġol-vini f'2 pazjenti għal żidiet fl-ALT ta' Grad 3.

Livelli ta' attività tal-fattur VIII oghla mill-ULN

Fi studji 270-201 u 270-301, kien hemm pazjenti b'każ wiehed jew aktar ta' livelli tal-attività tal-fattur VIII oghla mill-ULN (ara Tabella 6 u sezzjoni 4.4). Żewġ pazjenti kellhom livelli temporanji ta' attività tal-fattur VIII oghla mill-limitu tal-kwantifikazzjoni tal-assaġġi (> 463 IU/dL għas-CSA u > 500 IU/dL għall-OSA). Pazjent wiehed irċieva enoxaparin bħala profilassi għal tromboemboliżmu ġol-vini abbażi tal-fatturi ta' riskju individwali ta' dak il-pazjent. Sitta minn 39 pazjent (15%) fl-istudju 270-301 kellhom livelli ta' attività tal-fattur VIII li baqgħu oghla mill-ULN fiż-żmien meta waqaf il-ġbir tad-data, filwaqt li l-ebda pazjent mill-istudju 270-201 ma kellu livelli ta' attività tal-fattur VIII li baqgħu oghla mill-ULN fiż-żmien meta waqaf il-ġbir tad-data.

Tabella 6: Livelli ta' attività tal-fattur VIII oghla mill-ULN^a

	Studju 270-301 Popolazzjoni ITT (N = 134)		Studju 270-201 Koorti ta' 6×10^{13} vg/kg (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Proporzjon ta' pazjenti n (%)	39 (29%)	16 (12%)	4 (57%)	2 (29%)
Żmien sal-ewwel kejl tal-fattur VIII > ULN (ġimghat)				
Medju (SD)	18.9 (24.1)	18.1 (6.0)	22.4 (8.5)	24.7 (4.9)
Medjan (Medda)	13.6 (6.1, 158.0)	18.1 (8.3, 29.1)	20.1 (15.3, 34.1)	24.7 (21.3, 28.1)
Tul ta' żmien tal-kejl tal-fattur VIII > ULN (ġimghat)				
Medju (SD)	31.5 (39.8)	25.8 (34.2)	34.8 (33.0)	2.4 (0.5)
Medjan (Medda)	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 ULN ta' > 150 IU/dL għall-OSA u ULN ta' > 170 IU/dL għas-CSA.

Immunogeniċità

Fl-istudji 270-201 u 270-301, il-pazjenti kollha li kienu qed jirċievu t-trattament kellhom ikunu negattivi għall-antikorpi anti-AAV5 u negattivi (< 0.6 BU) għall-inibituri tal-fattur VIII f'assagġ ta' Bethesda bil-modifika Nijmegen wara li tul hajjithom kien kellhom minimu ta' 150 jum ta' esponiment għal terapija ta' sostituzzjoni tal-fattur VIII saż-żmien tal-iskrining (ara sezzjonijiet 4.1 u 4.4).

Wara l-infuzjoni ta' ROCTAVIAN, il-pazjenti kollha baqgħu negattivi għall-inibituri tal-fattur VIII f'kull punt ta' hin evalwat wara l-infuzjoni saż-żmien meta waqaf il-ġbir tad-*data*.

Il-pazjenti kollha kienu serokonvertiti bħala pożittivi għall-antikorp anti-AAV5 fi żmien 8 ġimghat mill-ghoti. Il-medja tat-titri tal-antikorpi totali tal-anti-AAV5 laħqet il-livell massimu sas-36 ġimgha wara l-ghoti u baqgħet stabbli sal-aħħar punt tal-hin ittestjat.

Il-pazjenti ttrattati b'ROCTAVIAN ġew ittestjati għar-reazzjonijiet immuni ċellulari kontra l-kapsid tal-AAV5 u l-prodott transġeniku tal-fattur VIII bl-użu ta' assagġ IFN- γ ELISpot. Ġew identifikati risponsi immuni ċellulari speċifiċi għall-kapsid tal-AAV5 fil-bidu ta' ġimgha 2 mill-ghoti tad-doża, u spiss naqsu jew reġgħu lura għan-negattiv fi żmien l-ewwel 52 ġimgha fil-maġġoranza tal-pazjenti b'*data* disponibbli.

Ġew identifikati risponsi speċifiċi għall-fattur VIII f'inqas individwi, hafna drabi sporadikament f'punt ta' żmien wieħed u reġgħu lura għan-negattiv fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti. Ma setgħet tiġi stabbilita l-ebda assoċjazzjoni bejn ir-risponsi immuni ċellulari għall-fattur VIII u l-attività tal-ALT jew tal-fattur VIII imkejla.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza bl-infużjoni aċċidentali ta' volum ta' doża għolja wisq. Jekk jitqies neċessarju, it-trattament ta' doża eċċessiva għandu jkun sintomatiku u ta' appoġġ. L-għoti ta' doži oghla milli rakkomandat jista' jirriżulta f'livelli oghla ta' attività tal-fattur VIII u teoretikament jista' jkun assoċjat ma' riskju akbar ta' avvenimenti trombotiċi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: <għadu mhux assenjat>, Kodiċi ATC: <għadu mhux assenjat>

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Valoctocogene roxaparvovec huwa vettur ta' terapija tal-ġeni bbażat fuq is-serotip 5 ta' virus assoċjat mal-adenovirus (AAV5) li jikkawża l-espressjoni tal-forma SQ ta' fattur VIII uman rikombinanti (hFVIII-SQ) bid-dominju-B imhassar taħt il-kontroll ta' promotur speċifiku tal-fwied. Il-hFVIII-SQ espress jissostitwixxi l-fattur VIII tal-koagulazzjoni li huwa nieqes u li huwa meħtieġ għal emostasi effettiva. Wara l-infużjoni ta' valoctocogene roxaparvovec, id-DNA tal-vettur jiġi pproċessat *in vivo* biex jiffurma transġeni episomali ta' tul shiħ, li jippersistu bħala forom tad-DNA stabbli li jappoġġjaw il-produzzjoni fit-tul ta' hFVIII-SQ.

Effetti farmakodinamiċi

L-effett farmakodinamiku ta' valoctocogene roxaparvovec ġie evalwat bil-livelli ta' attività tal-fattur VIII fiċ-ċirkolazzjoni (ara s-subtaqsima Effikaċja klinika u sigurtà hawn taħt).

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' infużjoni waħda ta' 6×10^{13} vg/kg ġol-vini ta' valoctocogene roxaparvovec ġiet evalwata fi studju ta' Fażi 3 open-label bi grupp wieħed (studju 270-301) f'irġiel adulti (18-il sena jew aktar) b'emofilja A severa (attività residwa tal-fattur VIII ≤ 1 IU/dL). Il-pazjenti kienu qed jiġu ttrattati b'terapija ta' sostituzzjoni tal-fattur VIII bħala profilassi għal mill-inqas 12-il xahar qabel id-dhul fl-istudju u kienu esposti għal konċentrati ta' fattur VIII.

L-istudju eskluda pazjenti b'epatite B jew Ċ attiva, bijopsija tal-fwied preċedenti li wriet fibrozi sinifikanti (stadju 3 jew 4 fuq l-iskala Batts-Ludwig jew ekwivalenti), ċirrozi epatika magħrufa, jew storja ta' tumuri malinni fil-fwied. Hlief għal bilirubina totali elevata fil-linja bażi f'2 pazjenti bis-sindrome ta' Gilbert, l-ALT, l-AST, il-GGT, il-bilirubina u l-alkaline phosphatase kienu normali jew taħt $1.25 \times$ ULN fl-istudju 270-301. Antikorpi li setgħu jiġu identifikati kontra l-AAV5 fl-iskrining, infezzjonijiet attivi, u/jew storja rilevanti ta' avvenimenti trombotiċi/tromboemboliċi fil-vini jew fl-arterji (minbarra trombozi assoċjata mal-kateter) jew trombofilja magħrufa kienu kriterji ta' esklużjoni fl-istudju 270-301. Pazjenti bi stat immunokompromess (inkluż pazjenti fuq medikazzjoni immunosoppressiva), kienu esklużi. Ara sezzjoni 4.4.

Fi studju 270-301, 134 pazjent (popolazzjoni bl-intenzjoni li jiġu ttrattati; ITT), b'età ta' bejn 18 u 70 sena (medjan: 30 sena; pazjent wieħed (0.7%) kellu ≥ 65 sena), irċewew 6×10^{13} vg/kg ta' ROCTAVIAN b'segwitu li kien ivarja minn 66 sa 255 ġimġha (medja: 173 ġimġha). Il-popolazzjoni kienet magħmula minn 72% Bojod (96 pazjent), 14% Asjatiċi (19-il pazjent), 11% Suwed (15-il pazjent), u 3% ta' Razza Ohra jew fejn ir-razza ma kinitx speċifikata. Mija u tnejn u tletin (132) pazjent kienu negattivi għall-HIV (popolazzjoni bl-intenzjoni li jiġu ttrattati modifikata; mITT). Mija u tnax-il pazjent (112) kienu pparteċipaw preċedentement fi studju mingħajr intervent (NIS, *non-interventional study*) b'mill-inqas 6 xhur ta' data fil-linja bażi miġbura prospettivament qabel ir-registrazzjoni fi studju 270-301. Mija u sitta mill-134 pazjent bdew

it-trattament tal-kortikosteroidi biss bhala reazzjoni għaż-żieda fl-ALT (ġeneralment bdew b'60 mg/jum u d-doża tnaqqset b'mod gradwali minn hemm 'il quddiem); ara sezzjoni 4.8.

Il-punt ahhari primarju tal-effikaċja kien il-bidla fl-attività tal-fattur VIII f'gimgha 104 wara l-infużjoni ta' ROCTAVIAN mil-linja bażi (imputata bhala 1 IU/dL), kif imkejla mis-CSA. Il-punti ahharin sekondarji tal-effikaċja kienu bidla mil-linja bażi fl-ABR li tehtieg fattur VIII eżoġenu u użu annwalizzat tal-fattur VIII eżoġenu fil-perjodu ta' profilassi wara l-fattur VIII.

Attività tal-fattur VIII

Il-livelli tal-attività tal-fattur VIII (IU/dL) matul iż-żmien wara l-infużjoni ta' ROCTAVIAN huma rrapportati f'Tabella 7 kemm mis-CSA u l-OSA. Fl-istudji kliniċi, intużaw it-testijiet tal-laboratorju ċentrali li ġejjin: ellagic acid għall-OSA (inkisbu riżultati simili għas-silika u l-kaolina) u l-fattur IX tal-bovini għas-CSA (inkisbu riżultati simili għall-fattur IX uman). Il-profil tal-hin tal-attività tal-fattur VIII ġeneralment hu kkaratterizzat minn rispons ta' tliet fażijiet, b'żieda mgħaġġla fi żmien bejn wiehed u iehor l-ewwel 6 xhur, segwita minn tnaqqis inizjali, imbagħad tnaqqis aktar gradwali minn hemm 'il quddiem.

Tabella 7: Livelli ta' attività tal-fattur VIII (IU/dL) maż-żmien f'pazjenti b'emofilja A severa^a (Popolazzjoni ITT, N = 134)

Punt ahhari	Pazjenti (n)	Livell ta' attività tal-Fattur VIII (IU/dL) ^b	
		CSA	OSA
Xahar 6 Medju (SD) Medjan (Medda)	134	52.6 (54.8) 38.1 (0, 367.3)	80.8 (79.5) 60.5 (1.8, 483.9)
Xahar 12 Medju (SD) Medjan (Medda)	134	42.4 (45.3) 23.9 (0, 231.2)	63.4 (64.5) 40.2 (0, 311.1)
Xahar 18 Medju (SD) Medjan (Medda)	134	26.1 (30.8) 13.2 (0, 167.9)	38.6 (44.1) 21.4 (0, 232.2)
Xahar 24 Medju (SD) Medjan (Medda)	134	22.6 (32.9) 11.6 (0, 187.1)	35.4 (47.2) 21.3 (0, 271.3)
Xahar 36 Medju (SD) Medjan (Medda)	134	18.2 (30.6) 8.2 (0, 217.7)	29.3 (43.3) 16.0 (0, 291.4)

^a Pazjenti b'fattur VIII residwu ≤ 1 IU/dL kif muri mill-istorja medika.

^b Ibbażat fuq il-livell tal-attività medjana tal-fattur VIII imkejjel matul gimgha 23 sa 26 għal xahar 6, matul gimgha 49 sa 52 għal xahar 12, perjodu ta' 4 gimghat qrib gimgha 76 għax-xahar 18, perjodu ta' 4 gimghat qrib gimgha 104 għax-xahar 24, u perjodu ta' 6 gimghat madwar gimgha 156 għax-xahar 36.

Il-proporzjon ta' pazjenti li jilhqu l-limiti tal-livell tal-attività tal-fattur VIII skont is-sena huma pprezentati f'Tabella 8 kemm mis-CSA kif ukoll mill-OSA. Il-maġġoranza tal-pazjenti (95%) li laħqu livelli tal-attività tal-fattur VIII ta' ≥ 5 IU/dL għamlu dan fi żmien 5 xhur wara l-infużjoni.

Tabella 8: Il-pazjenti li kisbu l-limiti tal-livell tal-attività tal-fattur VIII sa sena (popolazzjoni ITT; N = 134)

Kisba tal-limiti tal-livell tal-attività tal-fattur VIII skont l-assaġġ^a	Sena 1 N = 134 n (%)	Sena 2 N = 134 n (%)	Sena 3 N = 134 n (%)
CSA			
> 150 IU/dL	7 (5%)	2 (1%)	2 (1%)
40 - ≤ 150 IU/dL	42 (31%)	18 (13%)	12 (9%)
15 - < 40 IU/dL	46 (34%)	34 (25%)	26 (19%)
5 - < 15 IU/dL	23 (17%)	45 (34%)	48 (36%)
3 - < 5 IU/dL	3 (2%)	14 (10%)	13 (10%)
< 3 IU/dL ^b	13 (10%)	21 (16%)	33 (25%)
OSA			
> 150 IU/dL	13 (10%)	5 (4%)	4 (3%)
40 - ≤ 150 IU/dL	55 (41%)	31 (23%)	22 (16%)
15 - < 40 IU/dL	43 (32%)	45 (34%)	45 (34%)
5 - < 15 IU/dL	13 (10%)	31 (23%)	36 (27%)
1 - < 5 IU/dL	8 (6%)	14 (10%)	15 (11%)
< 1 IU/dL ^b	2 (1%)	8 (6%)	12 (9%)

^a Ibbażat fuq il-livell tal-attività medjana tal-fattur VIII imkejjet matul ġimgħa 49 sa 52 għal sena 1, perjodu ta' 4 ġimgħat qrib ġimgħa 104 għal sena 2, u perjodu ta' 6 ġimgħat qrib ġimgħa 156 għal sena 3.

^b 3 IU/dL huwa l-limitu l-aktar baxx tal-kwantifikazzjoni tas-CSA użat u 1 IU/dL huwa l-limitu l-aktar baxx tal-kwantifikazzjoni tal-OSA użat.

Rati annwalizzati ta' hruġ ta' demm (ABR, annualised bleeding rate) u l-użu ta' fattur VIII eżoġenu annwalizzati

Tabella 9 tiddekrivi l-ABR u r-riżultati tal-użu tal-fattur VIII eżoġenu wara t-trattament b'ROCTAVIAN fi studju 270-301 għall-pazjenti li kienu rreġistrati fl-istudju mingħajr intervent.

Tabella 9: L-ABR u l-użu tal-fattur VIII eżoġenu annwalizzat fil-linja bażi u l-profilassi wara fattur VIII

		Studju 270-301	
		Pazjenti minn studju minghajr intervent (NIS) N = 112	
		Linja bażi	Perjodu ta' profilassi wara fattur VIII
Tul ta' żmien tal-ġbir tad-data (ġimgha)	Medja (SD)	36.5 (9.4)	159.7 (13.8)
	Medjan (Medda)	32.9 (26, 68)	157.6 (91, 194)
ABR (hruġ ta' demm/sena) għall-hruġ ta' demm li jehtieġ s-sostituzzjoni ta' fattur VIII eżoġenu			
Total^a	Medja (SD)	4.8 (6.5)	0.8 (2.3)
	Medjan (Medda)	2.8 (0, 33.1)	0 (0, 15.4)
	Bidla mil-linja bażi		
	Medja (SD) CI ta' 95%		-4.0 (6.6) -5.2, -2.8
	Pazjenti b'0 episodji ta' hruġ ta' demm	32%	61%
Hruġ ta' demm fil-ġogi	Medja (SD)	2.8 (4.3)	0.5 (1.4)
	Medjan (Medda)	1.4 (0, 23.1)	0 (0, 8.3)
	Pazjenti b'0 episodji ta' hruġ ta' demm	44%	74%
Hruġ ta' demm fil-ġogi fil-mira^b	Medja (SD)	0.5 (1.6)	0.1 (0.6)
	Medjan (Medda)	0 (0, 9.2)	0 (0, 6.2)
	Pazjenti b'0 episodji ta' hruġ ta' demm	88%	94%
Hruġ ta' demm spontanju	Medja (SD)	2.0 (3.5)	0.4 (1.2)
	Medjan (Medda)	0 (0, 21.3)	0 (0, 8.6)
	Pazjenti b'0 episodji ta' hruġ ta' demm	55%	75%
Użu tal-fattur VIII annwalizzat			
Rata tal-infuzjoni (infuzjonijiet/sena)	Medja (SD)	135.9 (52.0)	4.5 (12.8)
	Medjan (Medda)	128.6 (39.5, 363.8)	0.3 (0, 92.0)
	Bidla mil-linja bażi		
	Medja (SD) CI ta' 95%		-131.4 (52.0) -141.1, -121.6
Rata tal-użu (IU/kg/sena)	Medja (SD)	3 961 (1 751)	125 (316)
	Medjan (Medda)	3 754 (1 296, 11 251)	11 (0, 2 045)
	Bidla mil-linja bażi		
	Medja (SD) CI ta' 95%		-3 836 (1 777) -4 169, -3 504
Pazjenti minghajr ebda infużjoni ta' fattur VIII		0%	41%

^a Hruġ ta' demm minhabba operazzjoni/proċeduri mhux inkluzi.

^b Il-ġogi fil-linja bażi, hekk kif evalwati mill-Investigatur, ġew identifikati waqt iż-żjara tal-iskrining.

Fi studju 270-301 għall-pazjenti li kienu rreġistrati fl-istudju minghajr intervent, 82% (92/112), 84% (94/112), u 75% (82/110) tal-pazjenti kellhom żero każijiet ta' hruġ ta' demm li ġie ttrattat fi snin 1, 2 u 3, rispettivament. Sitta u sebgħin fil-mija (76%; 85/112), 73% (82/112), u 58% (64/110) tal-pazjenti kellhom żero infużjonijiet ta' fattur VIII fi snin 1, 2 u 3, rispettivament.

Fil-pazjenti tal-istudju 270-301 (popolazzjoni ITT), l-ABR għall-ħruġ ta' demm li ġie ttrattat bis-sostituzzjoni tal-fattur VIII eżoġenu [medjan (medda): 0 (0, 15.4) ħruġ ta' demm fis-sena] u l-użu annwalizzat tal-fattur VIII [medjan (medda): 0.6 (0, 92.0) infużjonijiet fis-sena] kienu simili għal dawk f'pazjenti li kienu rreġistrati fl-NIS preċedentement, deskritti f'Tabella 9 għall-perjodu ta' profilassi wara fattur VIII wara t-ttrattament b'ROCTAVIAN. Iż-żmien medjan (medda) għat-twaqqif tal-użu profilattiku tal-konċentrati tal-fattur VIII kien ta' 4 ġimgħat (0.1, 16.7), b'130 minn 134 pazjent iwaqqfuhom fi żmien 8 ġimgħat.

Mija u erbgha u ghoxrin mill-134 pazjent (93%) ma reġgħux bdew il-profilassi wara ROCTAVIAN sal-aħħar ta' sena 3; għaxar pazjenti reġgħu lura għall-użu profilattiku kontinwu tal-konċentrati tal-fattur VIII/sustanzi emostatiċi oħra matul dan il-perjodu. Matul it-tul kollu tas-segwitu, 17-il pazjent f'xi punt reġgħu lura għall-użu profilattiku kontinwu tal-konċentrati tal-fattur VIII/sustanzi emostatiċi oħra kif definit fil-protokoll tal-istudju (medda: 58, 232 ġimgħa).

Effett fit-tul

Id-*data* dwar id-durabilità tat-ttrattament għadha limitata f'dan l-istudju. Mill-inqas 3 snin ta' *data* dwar id-durabilità hi disponibbli fl-istudju 270-301. Barra minn hekk, *data* ta' segwitu ta' 5 snin hija disponibbli minn 7 pazjenti li qed jirċievu d-doża rakkomandata ta' 6×10^{13} vg/kg fl-istudju 270-201, u l-pazjenti komplew juru rispons klinikament sinifikanti għat-ttrattament.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'ROCTAVIAN f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-ttrattament ta' emofilja A (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-livelli tad-DNA tat-transġene ta' valoctocogene roxaparvovec (ammont totali ta' DNA tal-vettur) f'diversi tessuti (evalwati fi studji mhux kliniċi), demm, u matrici ta' taħrif ġew determinati bl-użu ta' assaġġ ta' reazzjoni katina bil-polimerażi kwantitattiva (qPCR). Dan l-assaġġ huwa sensitiv għal DNA tat-transġene, inklużi frammenti tad-DNA degradat. Ma jindikax jekk id-DNA huwiex preżenti fil-kapsid tal-vettur, fiċ-ċelloli jew fil-faži fluwida tal-matrici (pereżempju, plażma tad-demm, fluwidu seminali), jew jekk hemmx preżenti il-vettur intatt. Il-matrici tal-plażma u tas-semen ġew evalwati ulterjorament billi tkejjel id-DNA tal-vettur inkapsidjat (potenzjalment infettiv) bl-użu ta' assaġġ tal-PCR kwantitattiv ta' immunopreċipitazzjoni fl-istudji 270-201 u 270-301.

Farmakokinetika klinika u taħrif

L-ġhoti ta' ROCTAVIAN irriżulta fl-identifikazzjoni tad-DNA tal-vettur fid-demm u fil-matrici kollha ta' taħrif evalwati, bl-ogħla konċentrazzjonijiet ikunu osservati bejn jum 1 u 9 ijiem wara l-ġhoti. Il-konċentrazzjonijiet massimi tad-DNA tal-vettur kienu osservati fid-demm, imbagħad fil-bżieq, is-semen, l-ippurgar, u l-awrina. Il-konċentrazzjoni massima osservata sal-lum fid-demm fl-istudji 270-201 u 270-301 kienet ta' 2×10^{11} vg/mL. Il-konċentrazzjoni massima f'kwalunkwe matrici ta' taħrif kienet ta' 1×10^{10} vg/mL. Wara li tilhaq il-massimu f'matrici, il-konċentrazzjoni tad-DNA tat-transġene tonqos b'mod kostanti.

Fil-141 pazjent evalwabbli mill-istudji 270-201 u 270-301, kien identifikabbli DNA tal-vettur inkapsidjat (potenzjalment infettiv) fil-plażma sa 10 ġimgħat wara l-ġhoti ta' ROCTAVIAN.

Fil-140 pazjent evalwabbli mill-istudji 270-201 u 270-301, il-pazjenti kollha kisbu t-tneħħija tad-DNA tal-vettur fis-semen bi żmien massimu għat-tneħħija ta' 36 ġimgħa. Fil-138 pazjent evalwabbli mill-istudji 270-201 u 270-301, iż-żmien massimu għat-tneħħija tad-DNA tal-vettur inkapsidjat (potenzjalment infettiv) fis-semen kien ta' 12-il ġimgħa.

Fiz-żewġ studji, il-pazjenti kollha kellhom tneħħija mill-awrina u mill-bżieq, u 126 pazjent (89%) kellhom tneħħija mill-ippurgar sa-ż-żmien meta waqaf il-ġbir tad-*data*. Iż-żmien massimu għat-tneħħija kien ta' 8 ġimgħat għall-awrina, 69 ġimgħa għall-bżieq, u 131 ġimgħa għall-ippurgar.

Il-kobor u t-tul tat-taħrif jidhru li huma indipendenti mill-attività tal-fattur VIII milhuqa mill-pazjent.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Ma twettaq l-ebda studju farmakokinetiku b'valoctocogene roxaparvovec f'popolazzjonijiet speċjali.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità ġenerali

L-ġhoti ġol-vina ta' doża waħda ta' mhux aktar minn 2×10^{14} vg/kg ta' valoctocogene roxaparvovec fi ġrieden maskili immunokompetenti b'koagulazzjoni intatta (ġrieden CD1), segwita minn perjodu ta' osservazzjoni ta' mhux iktar minn 26 ġimgħa, wera dipendenza mid-doża tal-livelli fil-plażma tal-proteina espressa tal-proteina hFVIII-SQ u l-attività ġenerali tal-fattur VIII fil-plażma. Id-DNA tat-transġene kienet individwata prinċipalment fil-milsa u fil-fwied, b'livelli aktar baxxi tad-DNA li xorta ġew individwati fi tmiem l-istudju (jum 182) fil-pulmun, il-limfonodu mesenteriku, il-kliewi, il-qalb, t-testikoli u l-moħħ. Traskrizzjonijiet tal-RNA tal-vettur kienu identifikati l-aktar fil-fwied, b'livelli baxxi tal-RNA li baqgħu fil-pulmun, il-qalb, il-moħħ, il-kliewi, il-limfonodi, il-milsa u t-testikoli fi tmiem l-istudju (jum 182).

Ma kien hemm l-ebda tossiċità assoċjata ma' valoctocogene roxaparvovec fil-ġrieden CD1 osservati għal 26 ġimgħa wara doži singoli sa 2×10^{14} vg/kg, ħlief mudell ta' emorragiji, nekrozi u fibrozi, li primarjament seħħew fil-qalb, il-pulmun, l-epididimu u fit-timu, li kien konsistenti ma' koagulopatija li aktarx hi kkawżata mill-formazzjoni ta' antikorpi diretti kontra l-hFVIII-SQ espressa, li rreaġixxew ukoll kontra l-proteina tal-fattur VIII tal-ġrieden.

Fi studji mhux GLP (*Good Laboratory Practices* – Prassi Tajbin tal-Laboratorju) li saru fi primati mhux umani b'doži sa 6×10^{13} vg/kg, ġie osservat rispons immuni speċifiku għall-kapsid AAV5, kif ukoll rispons immuni speċifiku għall-proteina hFVIII-SQ eterologa, u kienu assoċjati ma' titwil temporanju tal-APTT f'sottogrupp ta' primati mhux umani.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Instabet integrazzjoni tal-vettur wara evalwazzjoni ta' kampjuni tal-fwied fi 12-il primat mhux uman, miġbura sa 26 ġimgħa wara doži sa 6×10^{13} vg/kg ta' valoctocogene roxaparvovec (li huwa l-livell tad-doża korrispondenti fil-bnedmin) (ara sezzjoni 4.4 Riskju ta' tumuri malinni bħala riżultat ta' integrazzjoni tal-vettur).

Riskju ta' kanċer

Ma twettaq l-ebda studju dwar ir-riskju ta' kanċer b'valoctocogene roxaparvovec.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Ma twettaq l-ebda studju ddedikat dwar effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, inklużi evalwazzjonijiet dwar l-embrijun u l-fetu u dwar il-fertilità b'ROCTAVIAN, peress li l-maġġoranza tal-popolazzjoni ta' pazjenti li jiġu ttrattati b'ROCTAVIAN huma rġiel. Peress li l-hFVIII-SQ DNA ġie stmat li jipersisti madwar/sa 67 ġimġha fit-testikoli tal-ġrieden CD1 wara injezzjoni ġol-vini f'doża ta' 6×10^{13} vg/kg, il-potenzjal għal trasmissjoni vertikali għall-frieħ ġie studjat fi ġrieden-/- Rag2. Ma kien hemm l-ebda każ ta' trasmissjoni fil-linja ġerminali lil ġriewi mnissla minn ġrieden irġiel li ngħataw doži ta' valococogene roxaparvovec, meta ġie evalwat il-fwied ta' ġriewi F1 għal hFVIII-SQ DNA permezz tal-qPCR.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium phosphate dodecahydrate (E339)
Mannitol (E421)
Poloxamer 188
Sodium chloride
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate (E339)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

Ladarba jinħall: l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu wara li jinħall hija ta' 10 sigħat f'temperatura ta' 25 °C, inkluż il-ħin ta' żamma fil-kunjett intatt, il-ħin ta' preparazzjoni fis-siringi, u l-ħin għall-infużjoni (ara sezzjoni 6.6).

Jekk ikun hemm bżonn, kunjett intatt (bit-tapp għadu mhux imtaqqab) li jkun inħall jista' jinħażen fil-frigġ (2 °C sa 8 °C) għal mhux iktar minn 3 ijiem, wieqaf u protett mid-dawl (pereżempju, fil-kartuna oriġinali).

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-ħinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent (ara sezzjoni 6.6).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm iffriżat waqt il-ħażna u l-ġarr f'temperatura ta' ≤ -60 °C. ROCTAVIAN għandu jibqa' iffriżat sakemm il-pazjent ikun lest għat-trattament biex jiġi żgurat li l-prodott vijabbli jkun disponibbli biex jingħata lill-pazjent. Ġaladarba jinħall, tiffriżax mill-ġdid.

Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Aħżen wieqaf.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara li jinħall il-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' 10 mL (rezina tal-plastik ta' cyclic olefin polymer) b'tapp (chlorobutyl rubber b'kisja ta' fluoropolymer), sigill ipressat (aluminju) u għatu flip-off (polipropilene) li fih 8 mL ta' soluzzjoni għall-infuzjoni.

Kull kartuna fiha kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel wiehed imiss jew jagħti l-prodott mediċinali

Kull kunjett huwa għal użu ta' darba biss.

Din il-mediċina fiha organiżmi ġenetikament modifikati (GMOs).

Matul it-tnejn, l-għoti, u r-rimi, għandu jintlibes tagħmir protettiv personali (inkluż ġagaga, nuċċali ta' sigurtà, maskra u ingwanti) meta wiehed ikun qed imiss is-soluzzjoni ta' valocetogene roxaparvovec u materjali li ġew f'kuntatt mas-soluzzjoni (skart solidu u likwidu).

ROCTAVIAN ma jistax jiġi espost għad-dawl ta' lampa ta' diżinfekzjoni bir-radżazzjoni ultravjola.

ROCTAVIAN għandu jkun ippreparat bl-użu ta' teknika aseptika.

Meta tgħaqquad is-sistema tal-infuzjoni, għandu jiġi żgurat li l-wieċ tal-komponenti f'kuntatt mas-soluzzjoni ta' ROCTAVIAN jikkonsisti mill-materjali kompatibbli elenkati fit-Tabella 10.

Tabella 10: Materjali kompatibbli mal-komponent tas-sistema tal-infuzjoni

Komponent	Materjali kompatibbli
Siringi għall-pompa tal-infuzjoni	Bettija tal-polypropylene bil-ponta tal-plaġer tal-lastku sintetiku
Għatu tas-siringa	Polypropylene
Tubu tal-infuzjoni ^a	Polyethylene
Filtru tat-tip in-line	Filtru tal-polyvinylidene fluoride b'korp tal-polyvinyl chloride
Kateter tal-infuzjoni	Polimeru bbażat fuq il-polyurethane
Rubineti tal-gheluq	Polycarbonate
Labar għall-estrazzjoni mill-kunjetti	Azzar li ma jissaddax

^a L-estensjonijiet tat-tubi m'għandhomx ikunu itwal minn madwar 100 cm.

ROCTAVIAN għandu jkun infuż bl-użu ta' pompa tas-siringa bir-rata tal-fluss ikkontrollata.

Iridu jiġu ppreparati s-siringi li ġejjin:

- Siringi li jkun fihom ROCTAVIAN (in-numru tas-siringi jiddependi fuq il-volum tad-doża tal-pazjent).
- Siringa waħda fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għat-tlaħliħ tal-linja tal-infuzjoni wara li ttlesta l-infuzjoni ta' ROCTAVIAN.

L-infuzjoni teħtieġ filtri tal-infuzjoni ta' volum għoli, tat-tip in-line, li jorbtu mal-proteini u li jkollhom id-daqs tal-pori ta' 0.22 mikroni u pressjoni massima tat-thaddim adegwata għall-issettjar tal-pompa tas-siringi jew tal-pompa. Għandha tiġi żgurata d-disponibbiltà ta' numru suffiċjenti ta' filtri ta' sostituzzjoni, skont l-ispeċifikazzjoni tal-filtri għall-volum massimu ta' fluwidu ffiltrat.

Tahlil u spezzjoni

- ROCTAVIAN għandu jinħall fit-temperatura tal-kamra. M'għandekx tholl jew issaħħan il-kunjetti b'xi mod ieħor. Il-ħin tat-tahlil huwa ta' madwar sagħtejn (2).
- Żomm kull kunjett fil-kartuna tiegħu sakemm ikun lest biex jinħall. ROCTAVIAN huwa sensittiv għad-dawl.
- Nehhi n-numru meħtieġ ta' kunjetti mill-kartuna tagħhom.
- Spezzjona l-kunjetti għal xi ħsara lill-kunjett jew fl-għatu. Tużax jekk ikun hemm xi ħsara.
- Poġġi l-kunjetti f'pożizzjoni wieqfa. Biex jinkiseb tahlil ottimali, ferrixxhom b'mod indaqx jew poġġihom fi xkafef li nżammu f' temperatura tal-kamra.
- Ikkonferma viżwalment li l-kunjetti kollha nħallu. M'għandux ikun hemm silġ viżibbli. Dawwar kull kunjett rasu 'l isfel bil-mod ħafna għal 5 darbiet biex jithallat. Huwa importanti li titnaqqas ir-ragħwa. Ħalli s-soluzzjoni toqgħod għal madwar 5 minuti qabel ma tkompli.
- Imbagħad viżwalment spezzjona l-kunjetti mahlula kompletament. Tużax kunjett jekk is-soluzzjoni mhijiex ċara, mingħajr kulur sa isfar ċar, jew jekk fiha frak viżibbli.

Għal sigurtà mikrobijoloġika, żomm is-soluzzjoni mahlula fil-kunjetti sakemm tkun trid tiġi estratta fis-siringi għall-infużjoni.

Tul ta' żmien għal aktar preparazzjoni u amministrazzjoni

Wara li tinħall, l-infużjoni tas-soluzzjoni għandha titlesta fi żmien l-10 sigħat tal-istabbiltà waqt l-użu f' temperatura ta' 25 °C (ara sezzjoni 6.3). Il-ħin tal-infużjoni jiddependi fuq il-volum tal-infużjoni, ir-rata u r-rispons tal-pazjent u jista' jkun, pereżempju, minn sagħtejn (2) sa 5 sigħat jew aktar għal pazjent li jiżen 100 kg.

Estrazzjoni fis-siringi

Permezz ta' labar tat-tip sharp ta' daqs 18 sa 21-gejġ, iġbed il-volum tad-doża kollha kkalkulata ta' ROCTAVIAN bil-mod mill-kunjetti għal ġos-siringi.

Iż-żieda tal-filtru fil-linja u t-tħejjija (*priming*) tas-sistema tal-infużjoni

- Daħħal il-filtru tat-tip in-line viċin tas-sit tal-infużjoni.
- Ĥejji t-tubu u l-filtru b'ROCTAVIAN.
- Meta tissostitwixxi l-filtri waqt l-infużjoni, uża soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għat-tħejjija u t-tlahliħ.

L-għoti

- Tagħtix dan il-prodott mediċinali qabel ma s-soluzzjoni tkun laħqet it-temperatura tal-kamra.
- Infuża s-soluzzjoni minn ġo vina periferali adattata, bl-użu ta' kateter tal-infużjoni u pompa tas-siringa programmabbli.
- Ibda l-infużjoni b'rata ta' 1 mL/min. Jekk tiġi ttollerata, ir-rata tista' tiżdied kull 30 minuta b'1 mL/min sa rata massima ta' 4 mL/min (ara sezzjoni 4.2). Jekk ikun indikat klinikament għal reazzjoni relatata mal-infużjoni, naqqas ir-rata jew waqqaf l-infużjoni u, skont kif meħtieġ, agħti prodotti mediċinali addizzjonali bħal anti-istaminiċi sistemici, kortikosteroidi u/jew fluwidi għal ġol-vini biex timmaniġġja r-reazzjoni għall-infużjoni jew qabel ma terġa' tibda l-infużjoni. Meta terġa' tibda l-infużjoni, ibda b'rata ta' 1 mL/min u kkunsidra li żżommha fil-livell li qabel kien ittollerat għall-bqija tal-infużjoni.
- Sabiex jiġi żgurati li l-pazjent jirċievi d-doża kompluta, wara li jkun infuż il-volum tal-aħħar siringa infuża b'ROCTAVIAN, infuża volum suffiċjenti ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) fl-istess tubu u filtru, u bl-istess rata ta' infużjoni.
- Żomm l-aċċess għall-vini matul il-perjodu ta' osservazzjoni sussegwenti (ara sezzjoni 4.4).

Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

It-tixrid kollu ta' valococogene roxaparvovec għandu jintmesaħ b'garża assorbenti u ż-żona tat-tixrid għandha tiġi diżinfettata bl-użu ta' soluzzjoni ta' bliċ segwita minn wipes bl-alkoħol.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott li ġew f'kuntatt ma' ROCTAVIAN (skart solidu u likwidu) għandhom jintremew f'konformità mal-linji gwida lokali għall-iskart farmaċewtiku.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1668/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 Awwissu 2022
Data tal-aħħar tiġdid: 24 Lulju 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI ATTIVA/I U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECĪFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI
JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID
FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI ATTIVAI/ U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza/i bijoloġika/ċi attiva/i

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Novato Campus
46 Galli Drive
Novato, CA 94949
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' ROCTAVIAN f'kull Stat Membru, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi media tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn ROCTAVIAN ikun tqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha tas-saħħa u l-pazjenti, persuni li jieħdu hsieb il-pazjent u osservaturi li huma mistennija li johorġu riċetta, ibiġġu jew jissorveljaw l-ghoti ta' ROCTAVIAN, ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej: Dawn id-dokumenti għandhom jiġu tradotti fil-lingwa lokali sabiex ikun żgurat il-fehim minn tobbja u pazjenti tal-miżuri ta' mitigazzjoni proposti:

- Materjal Edukattiv għat-Tabib
- Pakkett ta' Tagħrif għall-Pazjent

Il-materjal edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- Gwida għall-pazjent
- Kard tal-pazjent

Il-gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

- Għażla tal-pazjenti: il-pazjenti għandhom jintgħażlu għal trattament b'ROCTAVIAN abbażi tan-nuqqas ta' antikorpi għal AAV5 bl-użu ta' assaġġ validat xieraq u l-istatus tas-saħħa tal-fwied ibbażat fuq *data* tal-laboratorju u tal-immagni.
- Biex tagħti informazzjoni dwar ir-riskju importanti identifikat ta' epatotossicità u r-riskji potenzjali importanti ta' trasmissjoni orizzontali u fil-linja ġerminali, l-iżvilupp ta' inbituri tal-fattur VIII, tumuri malinni b'rabta mal-integrazzjoni tal-ġenomi tal-vettur, u tromboemboliżmu, u dettalji dwar kif dawn ir-riskji jistgħu jiġu minimizzati.
- Qabel ma tittiehed deċiżjoni dwar it-trattament, il-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jiddiskuti r-riskji, il-benefiċċji u l-inċertezzi dwar ROCTAVIAN mal-pazjent meta jkun qed jippreżenta ROCTAVIAN bħala għażla ta' trattament, inkluż:
 - Li ma ġie identifikat l-ebda fattur ta' tħassir għal persuni li ma kellhomx rispons jew li kellhom rispons baxx. Pazjenti li ma kellhomx rispons xorta jibqgħu esposti għal riskji fit-tul.
 - Li l-effett tat-trattament fit-tul ma jistax jiġi mbassar.
 - Li ma jkun hemm l-ebda pjan biex il-prodott mediċinali jerga' jingħata għal pazjenti li ma kellhomx rispons jew li ma baqgħux juru rispons.
 - Li l-pazjenti jiġu mfakkra dwar l-importanza li jirreġistraw lilhom infushom f'reġistru għal segwitu ta' effetti fit-tul.
 - Li fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, l-użu ta' ROCTAVIAN ikun jeħtieġ l-ghoti flimkien mal-kortikosteroidi biex tiġi mmanigġjata l-ħsara fil-fwied li tista' tiġi indotta minn dan il-prodott mediċinali. Dan jeħtieġ monitoraġġ adegwat tal-pazjenti u konsiderazzjoni bir-reqqa ta' mediċina oħra mogħtija fl-istess ħin, biex jitnaqqas ir-riskju ta' tossicità tal-fwied kif ukoll il-potenzjal ta' tnaqqis fl-effett terapewtiku ta' ROCTAVIAN.

Il-pakkett edukattiv għall-pazjent għandu jkun fih:

- Il-fuljett ta' tagħrif għall-pazjent
- Il-gwida għall-pazjent
- Il-kard tal-pazjent

Il-gwida għall-pazjent:

- L-importnaza li wiehed jifhem bis-sħiħ il-benefiċċji u r-riskji tat-trattament b'ROCTAVIAN, dak li hu magħruf u li għadu mhux magħruf dwar l-effetti fit-tul, relatati kemm mas-sigurtà kif ukoll mal-effikaċja.
- Għalhekk, qabel ma tittiehed deċiżjoni dwar it-terapija, it-tabib se jiddiskuti dan li ġej mal-pazjent:
 - Li mhux il-pazjenti kollha jistgħu jibbenefikaw minn trattament b'ROCTAVIAN u r-raġunijiet għal dan ma ġewx stabbiliti. Pazjenti li ma kellhomx rispons għat-trattament xorta jibqgħu esposti għal riskji fit-tul.
 - Li ROCTAVIAN, fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, jeħtieġ trattament flimkein mal-kortikosteroidi sabiex il-ħsara li din il-mediċina tista' tipproduċi fil-fwied tiġi megħluba, u li t-tabib jassigura li l-pazjenti jkunu disponibbli għal testijiet tad-demem regolari biex jiċċekkja r-rispons għal ROCTAVIAN u jivvaluta s-saħħa tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jinfurmaw lill-professjonist tal-kura tas-saħħa dwar l-użu attwali ta' kortikosteroidi jew ta' immunosoppressanti oħra. Jekk il-pazjent ma jistax jieħu l-kortikosteroidi, it-tabib jista' jirrakkomanda mediċini alternattivi għall-immaniġġjar ta' problemi bil-fwied.
 - Li ROCTAVIAN għandu komponent ta' vettur virali, u jista' jkun assoċjat ma' riskju akbar ta' tumur malinn.
 - Dettalji dwar kif ir-riskju importanti identifikat ta' epatotossicità u r-riskji potenzjali importanti ta' trasmissjoni orizzontali u fil-linja ġerminali, l-iżvilupp ta' inbituri tal-fattur VIII, tumuri malinni b'rabta mal-integrazzjoni tal-ġenomi tal-vettur, u tromboemboliżmu jistgħu jintgħarfu u jiġu minimizzati permezz ta' monitoraġġ regolari skont ir-rakkomandazzjoni tat-tobba tagħhom.
 - Li l-pazjent jingħata kard tal-pazjent li għandha tintwera lil kull tabib jew infermier kull meta l-pazjent ikollu appuntament mediku.
 - L-importanza tal-partecipazzjoni fir-registru tal-pazjenti għal sorveljanza ta' effetti fit-tul għal 15-il sena.

Il-kard tal-pazjent:

- Din il-kard qiegħda hemm biex tinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħħ li l-pazjent irċieva ROCTAVIAN għal emofilja A.
- Il-pazjent għandu juri l-kard tal-pazjent lil tabib jew infermier kull meta jkollu appuntament.
- Il-kard għandha ssemmi l-miżuri speċifiċi ta' mitigazzjoni sabiex jiġu minimizzati r-riskji relatati ma' epatotossicità, trasmissjoni orizzontali u fil-linja ġerminali, l-iżvilupp ta' inbituri tal-fattur VIII, tumuri malinni b'rabta mal-integrazzjoni tal-ġenomi tal-vettur, u tromboemboliżmu.
- Il-kard għandha twissi lill-professjonisti tal-kura tas-saħħ li l-pazjent aktarx qed jingħata trattament bil-kortikosteroidi biex jiġi minimizzat ir-riskju ta' epatotossicità b'ROCTAVIAN.
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' ROCTAVIAN f'adulti b'emofilja A severa (defiċjenza kongenitali tal-fattur VIII) mingħajr storja ta' inbituri tal-fattur VIII u mingħajr antikorpi li jinstabu għall-AAV5, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati finali ta' studju 270-401, studju ta' segwitu ta' pazjenti rreġistrati fl-istudji kliniċi.	31 ta' Lulju 2038

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' ROCTAVIAN f'adulti b'emofilja A severa (defiċjenza kongenitali tal-fattur VIII) mingħajr storja ta' inibituri tal-fattur VIII u mingħajr antikorpi li jinstabu għall-AAV5, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati finali ta' studju 270-801, Studju tal-Koort Retrospektiv ta' pazjenti ttrattati b'valoctocogene roxaparvovec abbażi ta' <i>data</i> minn registru, skont protokoll miftiehem.	30 ta' Ġunju 2044
Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul u biex jinforma aktar dwar il-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji ta' ROCTAVIAN f'adulti b'emofilja A severa (defiċjenza kongenitali tal-fattur VIII) f'popolazzjoni akbar, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati finali tal-istudju 270-601.	30 ta' Settembru 2042

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEK MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a(4) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' ROCTAVIAN f'adulti b'emofilja A severa (defiċjenza kongenitali tal-fattur VIII) mingħajr storja ta' inibituri tal-fattur VIII u mingħajr antikorpi li jinstabu għall-AAV5, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali inkluż segwitu ta' 5 snin tal-istudju 270-301 ta' fażi 3 bi grupp wiehed.	30 ta' Ġunju 2025
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' ROCTAVIAN u l-kors ta' kortikosteroidi adegwat u sabiex jiġu identifikati fatturi ta' tbassir f'adulti b'emofilja A severa (defiċjenza kongenitali tal-fattur VIII) mingħajr rispons jew b'rispons baxx, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali tal-istudju 270-303 ta' fażi 3 bi grupp wiehed f'pazjenti li qed jirċievu kors ta' kortikosteroidi profilattici. Għandha tiġi pprovduta wkoll <i>data</i> interim mill-istudji open-label 270-203 u 270-205.	31 ta' Diċembru 2027

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ROCTAVIAN 2×10^{13} ġenomi tal-vetturi/mL ta' soluzzjoni għall-infużjoni
valoctocogene roxaparvovec

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA/I ATTIVA/I

Kull kunjett fih 16×10^{13} ġenomi tal-vetturi ta' valoctocogene roxaparvovec f' soluzzjoni ta' 8 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: E339, E421, poloxamer 188, sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni

kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu iffriżat waqt il-ħażna u l-garr f' temperatura ta' ≤ -60 °C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Aħżen wieqaf.
Ġaladarba jinħall, tiffriżax mill-ġdid.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-medicina fiha organiżmi ġenetikament modifikati.
Armi f'konformità mal-linji gwida lokali għall-iskart farmaċewtiku.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy, County Cork
P43 R298, L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1668/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ROCTAVIAN 2×10^{13} ġenomi tal-vetturi/mL ta' soluzzjoni għall-infużjoni
valoctocogene roxaparvovec
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

8 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

ROCTAVIAN 2×10^{13} ġenomi tal-vetturi/mL ta' soluzzjoni għall-infużjoni valoctocogene roxaparvovec

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- It-tabib tiegħek se jagħtik Kard tal-Pazjent. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet ta' fuqha.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu ROCTAVIAN u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata ROCTAVIAN
3. Kif jingħata ROCTAVIAN
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif jinħażen ROCTAVIAN
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu ROCTAVIAN u għalxiex jintuża

X'inhu ROCTAVIAN

ROCTAVIAN huwa prodott ta' terapija tal-ġeni li fih is-sustanza attiva valoctocogene roxaparvovec. Prodott ta' terapija tal-ġeni jahdem billi jwassal ġene fil-ġisem sabiex jikkoreġi deficjenza ġenetika.

Għalxiex jintuża ROCTAVIAN

Din il-mediċina tintuża għat-trattament ta' emofilja A severa f'adulti li m'għandhomx inibituri attwali jew tal-passat għall-fattur VIII u li m'għandhomx antikorpi għall-vettur tal-virus, AAV5.

L-emofilja A hija kondizzjoni fejn in-nies jirtu forma mibdula ta' ġene li huwa meħtieġ biex jinholoq il-fattur VIII, proteina essenzjali meħtieġa biex id-demmm jagħqad u jwaqqaf kwalunkwe ħruġ ta' demm. Nies b'emofilja A ma jistgħux jipproduċu fattur VIII u huma suxxettibbli għal episodji ta' ħruġ ta' demm intern jew estern.

Kif jahdem ROCTAVIAN

Is-sustanza attiva f'ROCTAVIAN hija bbażata fuq virus li ma jikkawżax mard fil-bniedem. Dan il-virus ġie modifikat biex ma jkunx jista' jinfirx fil-ġisem iżda jista' jwassal kopja tal-ġene funzjonanti tal-fattur VIII fiċ-ċelloli tal-fwied. Dan jippermetti liċ-ċelloli tal-fwied biex jipproduċu l-proteina tal-fattur VIII u jgħollu l-livelli tal-fattur VIII funzjonanti fid-demmm. Imbagħad, dan jgħin lid-demmm jagħqad b'mod aktar normali u jevita l-ħruġ ta' demm jew inaqqas l-episodji ta' ħruġ ta' demm.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata ROCTAVIAN

M'intix ser tinghata ROCTAVIAN

- jekk inti allergiku għal valoctocogene roxaparovec jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek infezzjoni attiva jew jekk għandek infezzjoni kronika (fit-tul) li mhix ikkontrollata mill-medicini li tiegħu, jew jekk għandek cikatriċi fil-fwied (fibrozi epatika sinifikanti jew ċirrozi), peress li dawn jistgħu jaffettwaw ir-rispons inizjali ta' gismek għal ROCTAVIAN.
- jekk għandek antikorpi għat-tip ta' virus użat biex issir din il-medicina. It-tabib tiegħek ser jittestjak minn qabel biex jara jekk dan huwiex il-każ.

Jekk kwalunkwe minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik, jew jekk m'intix ċert dwar kwalunkwe minn dawn ta' hawn fuq, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata ROCTAVIAN.

Twissijiet u prekawzjonijiet

L-importanza tas-saħħa tal-fwied

- Il-fwied tiegħek huwa l-organu li jipproduċi l-fattur VIII wara t-trattament b'ROCTAVIAN. Għandek tiegħu hsieb is-saħħa tal-fwied tiegħek sabiex jaħdem bl-aħjar mod possibbli u tkun tista' tipproduċi l-fattur VIII u tkompli tipproduċi l-fattur VIII fuq bażi kontinwa.
- Kellek lit-tabib tiegħek dwar x'tista' tagħmel biex ittejjeb u żżomm is-saħħa tal-fwied tiegħek (ara wkoll **Mhux se tinghata ROCTAVIAN**, hawn fuq, u **Medicini oħra u ROCTAVIAN u ROCTAVIAN mal-alkoħol**, hawn taht).
- It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir kontra t-trattament b'ROCTAVIAN jekk għandek marda tal-fwied li tista' ma thallix lil ROCTAVIAN milli jaħdem tajjeb.

Jista' jkollok bżonn tiegħu medicina addizzjonali

- Jista' jkun li jkollok bżonn tiegħu medicina oħra (kortikosteroidi) għal perjodu ta' żmien estiz (xahrejn jew iktar) wara li tinghata ROCTAVIAN sabiex timmaniġġja problemi bil-fwied tiegħek li jkunu ġew osservati fit-testijiet. Il-kortikosteroidi jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji waqt li tirċevihom. It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tevita jew tipposponi t-trattament b'ROCTAVIAN jekk ma tkunx tista' tirċievi l-kortikosteroidi b'mod sikur u jista' wkoll jagħtik parir dwar il-passi li għandek tiegħu biex tużaha b'mod sikur jew jista' jagħtik medicina alternattiva. Ara wkoll sezzjoni 3.

Effetti sekondarji matul jew f'it wara l-infuzjoni ta' ROCTAVIAN

- Jistgħu jseħħu xi effetti sekondarji relatati mal-infuzjoni matul jew f'it wara li tinghata l-infuzjoni (drip) ta' ROCTAVIAN. Sintomi ta' dawn l-effetti sekondarji huma elenkati fit-taqsimha 4. **Effetti sekondarji possibbli.** Kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek **immedjament** jekk ikollok dawn is-sintomi jew xi sintomi oħra waqt l-infuzjoni jew f'it wara. Skont is-sintomi tiegħek, l-infuzjoni tiegħek tista' tinghata aktar bil-mod jew titwaqqaf temporanjament, jew jistgħu jinghatawlek il-medicini biex tittrattahom. Qabel ma tintbagħat lura d-dar, it-tabib tiegħek ser jagħtik informazzjoni dwar x'għandek tagħmel f'każ li jkollok effett sekondarju ġdid jew effetti sekondarji li jerġgħu jfegġu wara li titlaq mill-facilita' medika.

Possibilita' ta' emboli (demm magħqud) mhux mixtieqa meta jitjiebu l-livelli tal-fattur VIII

- Wara trattament b'ROCTAVIAN, il-livell tal-proteina tal-fattur VIII tiegħek jista' jiżdied. F'xi pazjenti, jista' jiżdied għal livelli oġhla mill-medda normali għal perjodu ta' żmien.

Il-fattur VIII huwa l-proteina meħtieġa biex jiffurmaw emboli stabbli fid-demmi tiegħek. Skont il-fatturi ta' riskju individwali tiegħek, titjib fil-livelli tal-fattur VIII jista' jfisser possibilita' akbar ta' emboli mhux mixtieqa (l-hekk imsejha "trombozi", fil-vini jew fl-arterji). Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-fatturi tar-riskju ġenerali tiegħek għal emboli mhux mixtieqa u għal mard kardjovaskulari, u x'għandek tagħmel dwarhom. Staqsi wkoll kif tagħraf is-sintomi ta' emboli mhux mixtieqa u x'għandek tagħmel jekk taħseb li jista' jkollok embolu.

L-evitar ta' donazzjonijiet ta' demm u donazzjonijiet għat-trapjanti

- Tagħtix demm, organi, tessuti, jew ċelloli għat-trapjanti.

Pazjenti immunokompromessi jew pazjenti li qed jirċievu trattament b'immunosoppressivi

- Jekk inti immunokompromess (meta l-kapaċità tas-sistema immuni tiegħek li tiġġieled l-infezzjonijiet tonqos) jew qed tirċievi trattament immunosoppressiv, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tibda t-trattament b'ROCTAVIAN. Jista' jkun li jkollok bżonn tiġi mmonitorjat aktar mill-qrib jekk is-sistema immuni tiegħek ma tkunx qed taħdem sew biex jiġi żgurat li tkun tista' tirċievi trattament u mediċini oħra bħal kortikosteroidi, jew f'każ li jkollok bżonn tibdel il-mediċini eżistenti tiegħek.

L-għoti mill-ġdid ta' terapija tal-ġeni fil-futur

- Wara li tirċievi ROCTAVIAN, is-sistema immuni tiegħek se tipproduċi antikorpi għall-qoxra tal-vettur AAV. Għadu mhux magħruf jekk it-terapija b'ROCTAVIAN tistax tiġi ripetuta jew taht liema kondizzjonijiet. Għadu wkoll mhux magħruf jekk jistax ikun possibbli l-użu sussegwenti ta' terapija tal-ġeni oħra jew taht liema kondizzjonijiet.

L-użu ta' trattamenti oħra għall-emofilja

- Wara l-użu ta' ROCTAVIAN, kellem lit-tabib tiegħek dwar jekk jew meta għandek twaqqaf it-trattamenti l-oħra tal-emofilja u żviluppaw pjan ta' trattament ta' dak li għandek tagħmel f'każ ta' kirurgija, trawma, hrug ta' demm jew kwalunkwe proċedura li potenzjalment tista' żżid ir-riskju ta' hrug ta' demm. Huwa importanti ħafna li tkompli l-monitoraġġ u ż-żjarat mat-tabib biex tiddetermina jekk għandekx bżonn tiegħu trattamenti oħra biex timmaniġġja l-emofilja.

Testijiet ta' monitoraġġ

Qabel it-trattament b'ROCTAVIAN, it-tabib tiegħek se jwettaq testijiet biex jevalwa s-saħħa tal-fwied tiegħek.

Wara t-trattament b'ROCTAVIAN, se jsiru testijiet tad-demmm biex jiġi ċċekkjat:

- meta l-fwied tiegħek jibda jipproduċi l-fattur VIII sabiex tkun taf meta tista' twaqqaf it-trattament regolari tiegħek bi prodotti tal-fattur VIII,
- kemm il-fwied tiegħek jipproduċi l-fattur VIII fuq bażi kontinwa,
- kif jirreagixxu ċ-ċelloli tal-fwied tiegħek għat-trattament b'ROCTAVIAN, u
- jekk tiżviluppax inibituri (antikorpi newtralizzanti) għall-fattur VIII.

Kemm-il darba għandhom isiru it-testijiet tad-demmm jiddependi fuq kif tirreagixxi għal ROCTAVIAN. B'mod ġenerali, matul l-ewwel 26 ġimgħa wara t-trattament, it-testijiet tad-demmm ser isiru kull ġimgħa, imbagħad kull ġimagħtejn (2) sa 4 ġimgħat sa tmiem l-ewwel sena. Wara l-ewwel sena, isiru testijiet tad-demmm inqas ta' spiss, skont il-parir tat-tabib tiegħek. **Huwa importanti li tiddiskuti l-iskeda għal dawn it-testijiet tad-demmm mat-tabib tiegħek sabiex ikunu jistgħu jitwettqu kif meħtieġ.**

Minhabba li mhux il-pazjenti kollha jkollhom rispons għal ROCTAVIAN u r-raġunijiet għal dan ma ġewx stabbiliti, it-tabib tiegħek ma jistax ibassar jekk se jkollokx rispons komplet għat-trattament. Hemm il-potenzjal li ma tibbenefikax mit-trattament b'ROCTAVIAN, filwaqt li xorta tkun espost għal riskji fit-tul.

Jekk ikollok rispons għat-trattament, mhux magħruf kemm se jdum it-trattament. F'xi pazjenti, ġie rrapportat effett pożittiv tat-trattament għal sa ħames snin.

M'hemm l-ebda pjan biex tingħata l-mediċina għat-tieni darba għal pazjenti li ma jkollhomx rispons jew li ma jibqgħux juru rispons.

Jistgħu jkunu meħtieġa testijiet ta' segwitu fit-tul biex jivverifikaw rispons kontinwu, sigur u effettiv għal ROCTAVIAN.

Riskju ta' tumur malinn potenzjalment assoċjat ma' ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN jista' jidhol fid-DNA taċ-ċelloli tal-fwied u hemm possibbiltà li jista' anke jidhol fid-DNA ta' ċelloli oħra tal-ġisem tal-bniedem. B'konsegwenza ta' hekk, ROCTAVIAN jista' jikkontribwixxi għal riskju ta' kanċer. Għalkemm m'hemm l-ebda evidenza ta' dan fil-provi kliniċi s'issa, dan jibqa' possibbli minhabba n-natura tal-medicina. Għalhekk, għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek. Wara t-trattament b'ROCTAVIAN, inti se tinghata rakkomandazzjoni biex tirreġistra lilek innifsek f'registru biex tgħin fl-istudju dwar is-sigurtà fit-tul tat-trattament għal 15-il sena, dwar kemm dan ikompli jaħdem sew, u kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkun marbut mat-trattament. F'każ ta' kanċer, it-tabib tiegħek jista' jieħu kampjun għal aktar evalwazzjoni.

Tfal u adolexxenti

ROCTAVIAN huwa għal użu fl-adulti biss. ROCTAVIAN għadu ma ġiex ittestjat għal użu fit-tfal jew l-adolexxenti.

Mediċini oħra u ROCTAVIAN

Qabel u wara t-trattament b'ROCTAVIAN, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra, inkluż prodotti erbali jew supplimenti nutrizzjonali. Dan sabiex jiġi żgurat li int tevita, kemm jista' jkun, milli tieħu kwalunkwe ħaġa li tista' tagħmel ħsara lill-fwied tiegħek jew ikollha impatt fuq il-kortikosteroidi jew ROCTAVIAN (bħal isotretinoin, medicina li tintuża biex jiġi ttrattat l-akne) jew xi mediċini għat-trattament tal-HIV (ara s-sezzjoni hawn fuq dwar Pazjenti immunokompromessi jew pazjenti li qed jirċievu trattament b'immunosoppressivi). Dan huwa importanti b'mod speċjali matul l-ewwel sena wara t-trattament b'ROCTAVIAN (ara wkoll **Twissijiet u prekawzjonijiet**).

Peress li l-kortikosteroidi jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni (difiza) tal-ġisem, it-tabib tiegħek jista' jaġġusta ż-żmien ta' meta tirċievi t-tilqim u jista' jirrakkomanda li ma tirċievix ċertu tilqim waqt li tkun għaddej b'trattament bil-kortikosteroidi. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet.

ROCTAVIAN ma' alkohol

Ix-xorb tal-alkoħol jista' jaffettwa l-abilità tal-fwied tiegħek li jipproduċi l-fattur VIII wara t-trattament b'ROCTAVIAN. Għandek tevita l-alkoħol għal mill-inqas sena wara t-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-ammont ta' alkoħol li jista' jkun aċċettabbli għalik wara l-ewwel sena (ara wkoll **Twissijiet u prekawzjonijiet**).

Tqala, treddiġ u fertilità

ROCTAVIAN mhux irrikmandat f'nisa li jista' jkollhom it-tfal. Għadu mhux magħruf jekk ROCTAVIAN jistax jintuża b'mod sigur f'dawn il-pazjenti hekk kif l-effetti ta' ROCTAVIAN fuq it-tqala u t-tarbija fil-ġuf mhumiex magħrufa. Barra minn hekk, mhux magħruf jekk ROCTAVIAN jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-effett ta' ROCTAVIAN fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa.

L-użu ta' kontraċezzjoni u l-evitar li s-sieħba toħroġ tqila għal perjodu ta' żmien

- Wara li pazjent raġel ikun ġie ttrattat b'ROCTAVIAN, il-pazjent u kwalunkwe sieħba tiegħu għandhom jevitaw it-tqala għal **6 xhur**. Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva (eż. kontraċezzjoni b'żewġ barrieri bħal kondom u dijaframma). Dan biex jipprevjeni r-riskju teoretiku li l-ġene tal-fattur VIII mit-trattament b'ROCTAVIAN jiġi trażmess mill-missier għat-tarbija, b'konsegwenzi mhux magħrufa. Għall-istess raġuni, pazjenti rġiel m'għandhomx jagħtu s-semen għal 6 xhur. Iddiskuti mat-tabib tiegħek liema metodi ta' kontraċezzjoni huma xierqa.

Sewqan u thaddim ta' magni

Sturdamenti (kważi ħass ħażin), mejt, għeja, u wġiġh ta' ras temporanji ġew osservati wara infużjoni ta' ROCTAVIAN. Jekk int affettwat, għandek toqgħod attent sakemm tkun ċert li ROCTAVIAN ma jaffettwax ħażin il-hila tiegħek biex issuq jew tuża magni. Kellem lit-tabib tiegħek dwar dan.

ROCTAVIAN fih is-sodium

Din il-medicina fiha 29 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 1.5% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult. L-ammont ta' sodium li tircievi jiddependi fuq in-numru ta' kunjetti ta' ROCTAVIAN użati għall-infuzjoni tiegħek.

3. Kif jingħata ROCTAVIAN

ROCTAVIAN se jingħata minn tabib li jispeċjalizza fl-immaniġġjar tal-kundizzjoni tiegħek.

It-tabib se jiddetermina d-doża korretta għalik, skont il-piż tal-ġisem tiegħek.

It-trattament b'ROCTAVIAN jikkonsisti minn **infuzjoni (drip) singola wahda għal ġo vina**. L-infuzjoni tista' tieħu diversi sığhat biex titlesta.

L-infuzjoni se tingħatalek ġo faċilità medika. Matul u wara l-infuzjoni, inti se tkun osservat biex jiġu identifikati effetti sekondarji possibbli.

Se tithalla tmur id-dar (ġeneralment aktar tard fl-istess jum) ladarba jkun ġie deċiż li ma tkunx meħtieġa aktar osservazzjoni.

Medicina addizzjonali li jista' jkollok bżonn

Jista' jkun li ser ikollok bżonn tieħu medicina oħra (kortikosteroidi) għal perjodu ta' żmien estiż (pereżempju xahrejn jew iktar) wara t-trattament b'ROCTAVIAN biex ittejjeb ir-rispons tiegħek għat-terapija. Hu importanti li tieħu din il-medicina addizzjonali skont l-istruzzjonijiet mogħtija. Għandek taqra l-fuljett ta' taġhrif għal kwalunkwe medicina addizzjonali li tingħatalek riċetta għaliha u tiddiskuti mat-tabib tiegħek l-effetti sekondarji possibbli u kwalunkwe monitoraġġ li jista' jkun hemm bżonn.

Jekk tingħata ROCTAVIAN aktar milli suppost

Billi din il-medicina tingħata fl-isptar, u d-doża tiġi maħduma u ċċekkjata mit-tim mediku tiegħek, mhux probabbli li tingħata żzejjed. Jekk tingħata wisq ROCTAVIAN, jista' jkollok livelli oghla tal-fattur VIII minn dak li jkun meħtieġ, li teoretikament jista' jżid il-possibbiltà ta' emboli mhux mixtieqa. Jekk dan iseħħ, it-tabib tiegħek se jagħtik trattament kif meħtieġ.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji relatati mal-infuzjoni jistgħu jseħħu matul jew ftit wara l-infuzjoni tiegħek (b'mod komuni, jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni). Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek **immedjament** jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi li ġejjin jew kwalunkwe sintomi oħra waqt jew ftit wara l-infuzjoni.

- Urtikarja jew raxx ieħor, ħakk
- Diffikultà biex tieħu n-nifs, għatis, sogħla, imnieher inixxi, għajnejn idemmghu, tneħħim fil-gerżuma
- Dardir (thossok qisek ser tirremetti), dijarea
- Pressjoni tad-demem għolja jew baxxa, taħbit tal-qalb mgħaġġel, sturdament (kwazi hass ħazin)
- Uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar
- Deni, tkexxix ta' bard, tertir

Sintomi bħal dawn jistgħu jseħħu waħidhom jew flimkien. Skont is-sintomi tiegħek, l-infuzjoni tiegħek tista' tinghata aktar bil-mod jew titwaqqaf temporanjament, jew jistgħu jinghatawlek il-mediċini biex tittrattahom. Qabel ma jibagħtek, it-tabib tiegħek ser jagħtik informazzjoni dwar dak li għandek tagħmel f'każ li jkollok effett sekondarju ġdid jew rikorrenti wara li titlaq mill-faċilità medika.

Livelli oġhla ta' proteini tal-fwied seħħew wara l-infuzjoni ta' ROCTAVIAN. F'xi każijiet, dawn iż-żidiet seħħew flimkien ma' tnaqqis fil-livelli tal-fattur VIII. Iż-żidiet fil-livelli tal-proteini tal-fwied osservati fit-testijiet tad-demem jistgħu jkunu r-raġuni biex jinbeda t-trattament b'kortikosteroidje.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'ROCTAVIAN. Xi whud minn dawn l-effetti sekondarji jistgħu jseħħu matul jew ftit wara l-infuzjoni.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Żieda fil-livelli tal-proteini tal-fwied osservata fit-testijiet tad-demem
- Nawsja (thossok qisek ser tirremetti)
- Uġiġħ ta' ras
- Fattur VIII li jaqbeż il-livelli normali
- Għeja
- Dijarea
- Uġiġħ addominali (fiż-żaqq)
- Rimettar
- Żieda fil-livelli tal-proteina creatine phosphokinase (CPK) (enzima rilaxxata fid-demem meta ssir il-ħsara fil-muskolu) osservata fit-testijiet tad-demem

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Raxx (inkluz urtikarja jew forom oħra ta' raxx)
- Ħruq ta' stonku (dispepsja)
- Uġiġħ fil-muskoli
- Sintomi li jixbhu dawk tal-influwenza
- Mejt
- Ħakk
- Żieda fil-persjoni tad-demem
- Reazzjoni allergika

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- Sturdament (kważi ħass ħazin)
- Diffikultà biex tieħu n-nifs

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif jinħażen ROCTAVIAN

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

ROCTAVIAN se jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fil-facilità tal-kura tas-saħħa tiegħek. Għandu jkun maħżun wieqaf u fil-kartuna oriġinali tiegħu (sabiex tilqa' mid-dawl).

Għandu jinżamm iffriżat waqt il-ħażna u l-ġarr f' temperatura ta' -60 °C jew inqas. Ladarba jinħall, għandu jintuża fi żmien 10 sigħat f' temperatura ta' 25 °C (dan jinkludi l-ħin li jinżamm fil-kunjett u s-siringa, u l-ħin għall-infużjoni) jew jintrema. Jekk meħtieġ, kunjett intatt (bit-tapp għadu mhux imtaqqab) li jkun inħall jista' jinħażen fil-frigġ (2 sa 8 °C) għal mhux iktar minn 3 ijiem, wieqaf u protett mid-dawl (pereżempju, fil-kartuna oriġinali).

ROCTAVIAN li gie maħlul, m'għandux jintuża jekk is-soluzzjoni ma tkunx ċara u bla kulur jew ta' kulur isfar ċar.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ROCTAVIAN

- Is-sustanza attiva hi valoctocogene roxaparvovec.
 - Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma; disodium phosphate dodecahydrate (E339), mannitol (E421), poloxamer 188, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate dihydrate (E339), u ilma għall-injezzjonijiet.
- Ara t-tmiem ta' taqsima 2 **ROCTAVIAN fih is-sodium** għal informazzjoni dwar il-kontenut tas-sodium totali.

Din il-medicina fiha organiżmi ġenetikament modifikati (GMOs).

Kif jidher ROCTAVIAN u l-kontenut tal-pakkett

Meta jinħall, ROCTAVIAN huwa soluzzjoni għall-infużjoni ċara, bla kulur jew ta' kulur isfar ċar. Jiġi fornut f' kunjett.

Daqs tal-pakkett: Kunjett 1 ta' 8 mL

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

BioMarin International Ltd.
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Importanti: Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) qabel l-użu ta' ROCTAVIAN.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel wieħed imiss jew jagħti l-prodott mediċinali

Kull kunjett huwa għal użu ta' darba biss.

Din il-mediċina fiha organiżmi ġenetikament modifikati (GMOs).

Matul it-thejjija, l-għoti, u r-rimi, għandu jintlibes tagħmir protettiv personali (inkluż ġagaga, nuċċali ta' sigurtà, maskra u ingwanti) meta wieħed ikun qed imiss is-soluzzjoni ta' valoctocogene roxaparvovec u materjali li ġew f'kuntatt mas-soluzzjoni (skart solidu u likwidu).

ROCTAVIAN m'għandux jiġi espost għad-dawl ta' lampa ta' diżinfazzjoni bir-radjazzjoni ultravjola. ROCTAVIAN għandu jkun ippreparat bl-użu ta' teknika aseptika.

Meta tghaqqad is-sistema tal-infużjoni, għandu jiġi żgurat li l-wieċ tal-komponenti f'kuntatt mas-soluzzjoni ta' ROCTAVIAN jikkonsisti mill-materjali kompatibbli elenkati fl-SmPC.

Materjali kompatibbli mal-komponent tas-sistema tal-infużjoni

Komponent	Materjali kompatibbli
Siringi għall-pompa tal-infużjoni	Bettija tal-polypropylene bil-ponta tal-plaġer tal-lastku sintetiku
Għatu tas-siringa	Polypropylene
Tubu tal-infużjoni ^a	Polyethylene
Filtru tat-tip in-line	Filtru tal-polyvinylidene fluoride b'korp tal-polyvinyl chloride
Kateter tal-infużjoni	Polimeru bbażat fuq il-polyurethane
Rubinetti tal-gheluq	Polycarbonate
Labar għall-estrazzjoni mill-kunjetti	Azzar li ma jissaddax

^a L-estensjonijiet tat-tubi m'għandhomx ikunu itwal minn madwar 100 cm.

ROCTAVIAN għandu jkun infuż bl-użu ta' pompa tas-siringa bir-rata tal-fluss ikkontrollata.

Iridu jiġu ppreparati s-siringi li ġejjin:

- Siringi li jkun fihom ROCTAVIAN (in-numru tas-siringi jiddependi fuq il-volum tad-doża tal-pazjent).
- Siringa waħda fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għat-tlaħliħ tal-linja tal-infużjoni wara li ttlesta l-infużjoni ta' ROCTAVIAN.

L-infużjoni teħtieġ filtri tal-infużjoni ta' volum għoli, tat-tip in-line, li jorbtu mal-proteini u li jkollhom id-daqs tal-pori ta' 0.22 mikroni u pressjoni massima tat-thaddim adegwata għall-issettjar tal-pompa tas-siringa jew tal-pompa. Għandha tiġi żgurata d-disponibbiltà ta' numru suffiċjenti ta' filtri ta' sostituzzjoni, skont l-ispeċifikazzjoni tal-filtri għall-volum massimu ta' fluwidu ffiltrat.

Tahlil u spezzjoni

- ROCTAVIAN għandu jinħall fit-temperatura tal-kamra. M'għandekx tholl jew issaħħan il-kunjetti b'xi mod ieħor. Il-ħin tat-tahlil huwa ta' madwar sagħtejn (2).
- Żomm kull kunjett fil-kartuna tiegħu sakemm ikun lest biex jinħall. ROCTAVIAN huwa sensitiv għad-dawl.
- Nehhi n-numru meħtieġ ta' kunjetti mill-kartuna tagħhom.
- Spezzjona l-kunjetti għal xi ħsara lill-kunjett jew fl-għatu. Tużax jekk ikun hemm xi ħsara.
- Poġġi l-kunjetti f'pożizzjoni wieqfa. Biex jinkiseb tahlil ottimali, ferrixhom b'mod indaq jew poġġihom fi xkafef li nżammu f'temperatura tal-kamra.
- Ikkonferma viżwalment li l-kunjetti kollha nħallu. M'għandux ikun hemm silġ vizibbli. Dawwar kull kunjett rasu 'l isfel bil-mod hafna għal 5 darbiet biex jithallat. Huwa importanti li titnaqqas ir-ragħwa. Halli s-soluzzjoni toqghod għal madwar 5 minuti qabel ma tkompli.

- Imbagħad viżwalment spezzjona l-kunjetta maħlula kompletament. Tużax kunjett jekk is-soluzzjoni mhijiex ċara, mingħajr kulur sa isfar ċar, jew jekk fiha frak viżibbli.

Għal sigurtà mikrobijoloġika, zomm is-soluzzjoni maħlula fil-kunjetta sakemm tkun trid tiġi estratta fis-siringi għall-infużjoni.

Tul ta' żmien għal aktar preparazzjoni u amministrazzjoni

Wara li tinħall, l-infużjoni tas-soluzzjoni għandha titlesta fi żmien l-10 sigħat tal-istabbiltà waqt l-użu f' temperatura ta' 25 °C. Il-ħin tal-infużjoni jiddependi fuq il-volum tal-infużjoni, ir-rata u r-rispons tal-pazjent u jista' jkun, pereżempju, minn sagħtejn (2) sa 5 sigħat jew aktar għal pazjent li jiżen 100 kg.

Estrazzjoni fis-siringi

Permezz ta' labar tat-tip sharp ta' daqs 18 sa 21-gejġ, iġbed il-volum tad-doża kollha kkalkulata ta' ROCTAVIAN bil-mod mill-kunjetta għal ġos-siringi.

Iż-żieda tal-filtru tat-tip in-line u t-tnejjija (*priming*) tas-sistema tal-infużjoni

- Daħħal il-filtru tat-tip in-line viċin tas-sit tal-infużjoni.
- Hejji t-tubu u l-filtru b'ROCTAVIAN.
- Meta tissostitwixxi l-filtri waqt l-infużjoni, uża soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għat-tnejjija u t-tlahlih.

L-għoti

- Tagħtix dan il-prodott mediċinali qabel ma s-soluzzjoni tkun laħqet it-temperatura tal-kamra.
- Infuża s-soluzzjoni minn ġo vina periferali adattata, bl-użu ta' kateter tal-infużjoni u pompa tas-siringa programmabbli.
- Ibda l-infużjoni b'rata ta' 1 mL/min. Jekk tiġi ttollerata, ir-rata tista' tiżdied kull 30 minuta b'1 mL/min sa rata massima ta' 4 mL/min. Jekk ikun indikat klinikament għal reazzjoni relatata mal-infużjoni, naqqas ir-rata jew waqqaf l-infużjoni u, skont kif meħtieġ, agħti prodotti mediċinali addizzjonali bħal anti-istaminiċi sistemici, kortikosteroidi u/jew fluwidi għal ġol-vini biex timmaniġġja r-reazzjoni għall-infużjoni jew qabel ma terġa' tibda l-infużjoni. Meta terġa' tibda l-infużjoni, ibda b'rata ta' 1 mL/min u kkunsidra li żżommha fil-livell li qabel kien ittollerat għall-bqija tal-infużjoni.
- Sabiex jiġi żgur li l-pazjent jirċievi d-doża kompluta, wara li jkun infuż il-volum tal-aħħar siringa infuża b'ROCTAVIAN, infuża volum suffiċjenti ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) fl-istess tubu u filtru, u bl-istess rata ta' infużjoni.
- Żomm l-aċċess għall-vini matul il-perjodu ta' osservazzjoni sussegwenti.

Miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

It-tixrid kollu ta' valoctogene roxaparvovec għandu jintmesaħ b'garża assorbenti u ż-żona tat-tixrid għandha tiġi diżinfettata bl-użu ta' soluzzjoni ta' blic segwita minn wipes bl-alkohol.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott li ġew f'kuntatt ma' ROCTAVIAN (skart solidu u likwidu) għandhom jintremew f'konformità mal-linji gwida lokali għall-iskart farmaċewtiku.