

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorových genómov/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Valoctocogene roxaparvovec je liek génovej terapie, ktorý spôsobuje expresiu SQ formy ľudského koagulačného faktora VIII (hFVIII-SQ) bez B-domény. Ide o nereplikačný rekombinantný adeno-asociovaný vírus sérotyp 5 (AAV5) obsahujúci gén cDNA SQ formy ľudského koagulačného faktora VIII bez B-domény pod kontrolou promotéra špecifického pre pečeneň.

Valoctocogene roxaparvovec sa produkuje v systéme expresie bakulovírusov, ktorý je odvodený z buniek *Spodoptera frugiperda* (bunková línia Sf9) technológiou rekombinantnej DNA.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každý ml valoctocogene roxaparvovec infúzneho roztoku obsahuje 2×10^{13} vektorových genómov.

Každá injekčná liekovka obsahuje 16×10^{13} vektorových genómov liečiva valoctocogene roxaparvovec v 8 ml roztoku.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 29 mg sodíka na injekčnú liekovku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry, bezfarebný až svetložltý roztok s pH 6,9 – 7,8 a osmolaritou 364 – 445 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ROCTAVIAN je indikovaný na liečbu závažnej hemofilie typu A (nedostatok kongenitálneho faktora VIII) u dospelých pacientov bez anamnézy inhibítorov faktora VIII a bez detegovateľných protilátok proti adeno-asociovanému vírusu sérotyp 5 (AAV5).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba má začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofilie a/alebo porúch krvácania. Tento liek sa má podávať v prostredí, kde je ihneď k dispozícii personál a vybavenie na liečbu reakcií súvisiacich s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8).

ROCTAVIAN sa má podávať iba pacientom, u ktorých bola použitím schváleného testu preukázaná neprítomnosť protilátok proti AAV5.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku ROCTAVIAN je 6×10^{13} vektorových genómov na kilogram (vg/kg) telesnej hmotnosti, podávaná ako jedna intravenózna infúzia.

Výpočet pacientovej dávky v mililitroch (ml) a počet potrebných injekčných liekoviek

- Výpočet objemu pacientovej dávky v ml:

Telesná hmotnosť v kg vynásobená číslom 3 = dávka v ml

Násobiteľ 3 predstavuje dávku na kilogram (6×10^{13} vg/kg) vydelenú množstvom vektorových genómov na ml roztoku lieku ROCTAVIAN (2×10^{13} vg/ml).

- Výpočet počtu injekčných liekoviek, ktoré sa majú rozmraziť:

Objem pacientovej dávky (ml) vydelený číslom 8 = počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú rozmraziť (zaokrúhlený smerom hore na celé číslo injekčných liekoviek).

Deliteľ 8 predstavuje minimálny objem lieku ROCTAVIAN, ktorý sa má natiahnuť z injekčnej liekovky (8 ml).

Tabuľka 1: Príklad objemu dávky a počtu injekčných liekoviek, ktoré sa majú rozmraziť

Hmotnosť pacienta	Objem dávky pacienta (ml) (telesná hmotnosť vynásobená číslom 3)	Počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú rozmraziť (objem dávky vydelený číslom 8 a zaokrúhlený smerom hore)
70 kg	210 ml	27 injekčných liekoviek (zaokrúhlené smerom hore z 26,25)

Ukončenie podávania koncentrátov faktora VIII/hemostatických prostriedkov

Pri ukončovaní podávania koncentrátov faktora VIII/hemostatických prostriedkov musia lekári zvážiť nasledujúce:

- dostatočnosť hladín aktivity faktora VIII pacienta na zabránenie epizód spontánneho krvácania,
- dĺžku účinku koncentrátov faktora VIII/hemostatických prostriedkov.

Špecifické populácie

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť valoctocogene roxaparovec u pacientov s poruchami funkcie pečene neboli stanovené. Valoctocogene roxaparovec je kontraindikovaný u pacientov s akútnymi alebo nekontrolovanými chronickými infekciami pečene alebo u pacientov so známou významnou fibrózou alebo cirhózou pečene (pozri časť 4.3). Tento liek sa neodporúča u pacientov s inými poruchami funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky.

Staršie osoby

U starších pacientov sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky. U pacientov vo veku 65 rokov a viac sú k dispozícii obmedzené údaje.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku ROCTAVIAN u detí a dospievajúcich do veku 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek ROCTAVIAN sa musí podávať intravenóznou infúziou. Nepodávajte infúzne ako rýchly vpich do žily ani bolus.

Tento liek podávajte v prostredí, kde je ihneď k dispozícii personál a vybavenie na liečbu reakcií súvisiacich s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8).

Podávanie lieku ROCTAVIAN môže začať rýchlou infúznou podaním 1 ml/min. Rýchlosť je možné zvýšiť každých 30 minút o 1 ml/min. až do maximálnej rýchlosti 4 ml/min. Rýchlosť infúzneho podania je možné znížiť alebo podávanie prerušiť v prípade, že sa u pacienta vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou (pozri časť 4.4).

Podrobné pokyny na prípravu, podanie a likvidáciu lieku nájdete v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne infekcie, buď akútne alebo nekontrolované chronické alebo pacienti so známou významnou fibrózou alebo cirhózou pečene (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Pacienti s existujúcimi protilátkami proti kapsidu vektora AAV5

Skúsenosti u pacientov s existujúcimi protilátkami proti kapsidu vektora AAV5 sú obmedzené. V štúdiách 270-201 a 270-301 boli vylúčení pacienti so zistiteľnými protilátkami proti AAV5 pri skríningu (pozri časť 5.1).

Vytváranie protilátok proti AAV5 sa môže uskutočniť po prirodzenej expozícii. Keďže zatiaľ nie je známe, či alebo za akých okolností je možné valoctocogene roxaparvovec bezpečne a účinne podať v prítomnosti protilátok proti AAV5, tento liek nie je indikovaný na používanie u pacientov so zistiteľnými protilátkami proti AAV5. Pred podaním sa musí potvrdiť absencia protilátok na AAV5 použitím príslušne schváleného testu (pozri časti 4.1 a 4.2).

Reakcie pečene a možný dopad porúch funkcie pečene alebo hepatotoxických látok

Poruchy funkcie pečene a hepatotoxických látok

Skúsenosti u pacientov s poruchami funkcie pečene alebo pacientov užívajúcich liek, ktorý môže byť hepatotoxický, sú obmedzené (pozri časť 5.1). Bezpečnosť a účinnosť lieku ROCTAVIAN v týchto prípadoch neboli stanovené. Účinnosť valoctocogene roxaparvovec závisí od hepatocelulárnej expresie hFVIII-SQ. Nie je známe, v akom rozsahu znížený počet zmeniteľných buniek pečene

(napr. z dôvodu cirhózy) alebo strata zmenených buniek pečene v čase (napr. z dôvodu aktívnej hepatitídy alebo vystavenia hepatotoxickým látkam) môžu ovplyvniť liečebný účinok valoctocogene roxaparvovec.

Valoctocogene roxaparvovec je kontraindikovaný u pacientov s akútnymi alebo nekontrolovanými chronickými infekciami pečene alebo u pacientov so známou významnou fibrózou alebo cirhózou pečene (pozri časť 4.3). Tento liek sa neodporúča u pacientov s inými poruchami pečene, ktorých laboratórne testy vykazujú pečeňové abnormality (ALT, AST, GGT alebo celkový bilirubín viac ako 1,25-násobok ULN (na základe minimálne 2 meraní) alebo hodnota INR 1,4 alebo vyššia), alebo u pacientov s anamnézou malignity pečene (pozri Sledovanie funkcie pečene a faktora VIII). Pred predpísaním valoctocogene roxaparvovec musia pacienti absolvovať vyšetrenie malignity pečene.

Pred používaním tohto lieku u pacientov s ochorením pečene alebo u pacientov, ktorí užívajú potenciálne hepatotoxické lieky musí lekár zvážiť možnosť zníženého liečebného účinku a závažnejšie pečeňové reakcie a možnú potrebu zmeny súbežne podávaných liekov, čo poskytne čas na vymývacie obdobie v prípade potreby (pozri časti 4.5 a 4.8).

Účinok konzumácie alkoholu na rozsah a dobu trvania liečebného účinku nie je známy. V klinických štúdiách boli niektoré zvýšenia ALT pripisované konzumácii alkoholu. Odporúča sa, aby pacienti po podaní lieku abstinovali minimálne rok a potom obmedzili konzumáciu alkoholu.

Reakcie pečene

Po podaní valoctocogene roxaparvovec sa u väčšiny pacientov (82 %) vyskytli pečeňové reakcie indikované zvýšením ALT (pozri časť 4.8). Niektoré z týchto reakcií dočasne súviseli so zníženou expresiou transgénového proteínu faktora VIII (pozri časť 4.8). Mechanizmus týchto reakcií zatiaľ nebol stanovený.

Hladiny ALT a aktivity faktora VIII sa po podaní valoctocogene roxaparvovec majú sledovať (pozri Sledovanie funkcie pečene a faktora VIII) a v prípade potreby sa má ako odpoveď na zvýšené hladiny ALT zahájiť liečba kortikosteroidmi s cieľom kontrolovať reakcie pečene a zabrániť alebo zmierniť možné zníženie expresie transgénu.

Pri určovaní indikácie a časovania podávania valoctocogene roxaparvovec pre príslušného pacienta musí lekár zabezpečiť dostupnosť pacienta na podrobné sledovanie laboratórnych parametrov funkcie pečene a aktivity faktora VIII po podaní a potvrdiť, že riziká súvisiace s režimom podávania kortikosteroidov sú pre príslušného pacienta prijateľné. Skúsenosti s režimami používajúcimi iné imunosupresíva sú obmedzené (pozri časť 4.8).

Testy faktora VIII

Aktivita faktora VIII vytvorená liekom ROCTAVIAN v ľudskej plazme je vyššia pri meraní pomocou jednostupňového testu zrážania (OSA) v porovnaní s chromogénnym substrátovým testom (CSA). V klinických štúdiách sa zistila vysoká korelácia medzi hladinami aktivity faktora VIII pri meraní testami OSA a CSA v celom rozsahu výsledkov každého z testov. Na bežné klinické sledovanie hladín aktivity faktora VIII je možné použiť ktorýkoľvek z testov. Konverzný faktor medzi testami je možné priblížiť na základe výsledkov klinických štúdií nasledovne: $OSA = 1,5 \times CSA$. Napríklad hladina aktivity faktora VIII na úrovni 50 IU/dl použitím testu CSA sa rovná hladine 75 IU/dl použitím testu OSA. V klinických štúdiách boli použité nasledujúce centrálné laboratórne testy: kyselina elagová pre OSA (podobné výsledky sa dosiahli pre oxid kremičitý a kaolín) a bovinný faktor IX pre CSA (podobné výsledky sa dosiahli pre ľudský faktor IX).

Pri prechode z hemostatických produktov (napr. emicizumab) pred liečbou valoctocogene roxaparvovec si musí lekár prečítať informácie o lieku príslušného produktu, aby sa zabránilo novej interakcii testu aktivity faktora VIII počas prechodného obdobia.

Sledovanie funkcie pečene a faktora VIII

Počas prvého roka po podaní lieku ROCTAVIAN je účelom sledovania funkcie pečene a faktora VIII zistiť zvýšenia hladín ALT, ktoré môže sprevádzať zníženie aktivity faktora VIII, čo môže indikovať potrebu liečby kortikosteroidmi (pozri časti 4.2 a 4.8). Po prvom roku po podaní slúži sledovanie funkcie pečene a faktora VIII na bežné posúdenie zdravia pečene, resp. rizika krvácania.

Pred podaním lieku ROCTAVIAN sa má získať východiskové vyšetrenie zdravia pečene (vrátane testov funkcie pečene v období posledných 3 mesiacov a posledného vyšetrenia fibrózy použitím zobrazovacích metód, ako napr. ultrazvukovej elastografie, alebo laboratórnych vyšetrení v období posledných 6 mesiacov). Pred podaním zväžte získanie minimálne dvoch meraní ALT alebo použite priemer predchádzajúcich meraní na určenie pacientovej východiskovej hodnoty ALT. Odporúča sa vyšetrenie funkcie pečene použitím multidisciplinárneho prístupu so zahrnutím hepatológa s cieľom čo najlepšieho nastavenia monitorovania stavu individuálneho pacienta.

Odporúča sa (ak je to možné) použiť rovnaké laboratórium na testovanie funkcie pečene na začiatku liečby a počas sledovania v priebehu času, najmä v čase rozhodovania o liečbe kortikosteroidmi, s cieľom minimalizovať dopad variability medzi laboratóriami.

Po podaní sa majú sledovať pacientove hladiny ALT a aktivity faktora VIII podľa Tabuľky 2. Na účel pomoci s vyhodnotením výsledkov ALT má byť sledovanie ALT doplnené o sledovanie aspartátaminotransferázy (AST) a kreatínfosfokinázy (CPK) s cieľom pomôcť vylúčiť vedľajšie príčiny zvýšenia úrovne ALT (vrátane možných hepatotoxických liekov alebo prostriedkov, konzumácie alkoholu alebo namáhavého cvičenia). Na základe zvýšenia hladiny ALT pacienta môže byť indikovaná liečba kortikosteroidmi (pozri Liečba kortikosteroidmi). Počas znižovania dávky kortikosteroidov, a na základe klinickej indikácie, sa odporúča týždenné sledovanie.

Má sa zaistiť, aby bol pacient dostupný na časté monitorovanie pečeneových laboratórnych parametrov a aktivity faktora VIII po podaní.

Tabuľka 2: Sledovanie funkcie pečene a aktivity faktora VIII

	Merania	Časový rámec	Frekvencia sledovania^a
Pred podaním	Testy funkcie pečene	Do 3 mesiacov pred infúziou	Meranie východiskovej hodnoty
	Posledné vyšetrenie fibrózy	Do 6 mesiacov pred infúziou	
Po podaní	Aktivita ALT a faktora VIII ^b	Prvých 26 týždňov	Každý týždeň
		Týždne 26 až 52 (rok 1)	Každé 2 až 4 týždne
		Rok 1 až koniec roka 2	<ul style="list-style-type: none">Každé 3 mesiace pre pacientov s hladinami aktivity faktora VIII > 5 IU/dlZväžte častejšie sledovanie u pacientov s hladinami aktivity faktora VIII ≤ 5 IU/dl a zväžte stabilitu hladín faktora VIII a dôkazy krvácania.

	Merania	Časový rámec	Frekvencia sledovania^a
		Po roku 2	<ul style="list-style-type: none"> • Každých 6 mesiacov pre pacientov s aktivitou faktora VIII > 5 IU/dl • Zvážte častejšie sledovanie u pacientov s hladinami aktivity faktora VIII ≤ 5 IU/dl a zvážte stabilitu hladín faktora VIII a dôkazy krvácania.

^a Počas znižovania dávky kortikosteroidov a na základe klinickej indikácie sa odporúča týždenné sledovanie. Úpravu frekvencie sledovania je možné tiež indikovať na základe individuálnej situácie.

^b Na účely vylúčenia vedľajších príčin zvýšenia hladiny ALT má byť sledovanie ALT doplnené o sledovanie AST a CPK (vrátane možných hepatotoxických liekov alebo prostriedkov, konzumácie alkoholu alebo namáhavého cvičenia).

Ak sa pacient vracia na profylaktické podávanie koncentrátov faktora VIII/hemostatických prostriedkov na hemostatickú kontrolu, zvážte nasledujúce sledovanie a liečbu, ktoré sú v súlade s pokynmi pre príslušné prostriedky. Ročná zdravotná prehliadka má zahŕňať testy funkcie pečene.

Variabilita aktivity faktora VIII

Po podaní bola pozorovaná variabilita hladiny aktivity faktora VIII medzi pacientmi bez žiadnych identifikovaných možných faktorov variability. V štúdií 270-301 nebolo možné vysvetliť variabilitu východiskovými hodnotami, demografickými údajmi pacientov ani inými prediktívnymi faktormi. Niektorí pacienti mohli mať po liečbe liekom ROCTAVIAN nízke hladiny aktivity faktora VIII, i napriek tomu mohli získať klinický prínos vo forme zníženia potreby exogénneho faktora VIII a analizovaných výskytov krvácania. Trend nízkych hladín aktivity faktora VIII bol v rámci populácie štúdie pozorovaný u pacientov čiernej rasy. Vzhľadom na malú veľkosť vzorky, obmedzený počet pracovísk, ktoré do celkovej populácie zaradili pacientov čiernej rasy, existenciu možných mätúcich faktorov a viacerých post-hoc analýz tento trend nebol dostatočný na umožnenie prijatia zmysluplných záverov týkajúcich sa rozdielov v mierach odpovede na základe rasy alebo iných faktorov majúcich vplyv na expresiu faktora VIII po infúzii valoctocogene roxaparovec. Napriek rozdielom v hladinách aktivity faktora VIII boli hodnoty ABR a analizovaného používania faktora VIII podobné medzi všetkými rasami.

Liečba kortikosteroidmi

V štúdií 270-301 sa začali podávať kortikosteroidy na základe pozorovaného zvýšenia hladín ALT na zmiernenie možných zápalových odpovedí a súvisiacich možných znížení expresie faktora VIII. Odporúčaný režim liečby kortikosteroidmi na základe aktuálnych klinických skúseností je uvedený. Odporúča sa dodržiavanie informácií uvedených v informáciách pre pacienta príslušného kortikosteroidu, kde sú uvedené informácie o rizikách a potrebných opatreniach.

Ak pacientova hladina ALT stúpne nad 1,5-násobok východiskovej hodnoty (pozri definíciu východiskovej hodnoty vyššie v časti Sledovanie funkcie pečene a faktora VIII) alebo nad ULN, odporúča sa zvážiť vedľajšie príčiny zvýšenia hladiny ALT (vrátane možných hepatotoxických liekov alebo prostriedkov, konzumácie alkoholu alebo namáhavého cvičenia). Má sa zvážiť zopakovanie laboratórnych vyšetrení hladiny ALT v období 24 až 48 hodín, a, ak je to klinicky indikované, uskutočnenie ďalších testov s cieľom vylúčiť iné etiológie (pozri časť 4.5). Ak nie je iná príčina zvýšenia hladiny ALT, čo najrýchlejšie sa má začať režim liečby kortikosteroidmi s počiatočnou dennou dávkou 60 mg prednizónu (prípadne ekvivalentnou dávkou iného kortikosteroidu) v trvaní 2 týždne. Denná dávka kortikosteroidu sa má postupne znižovať v postupných krokoch podľa Tabuľky 3. U pacientov s východiskovou hodnotou hladín ALT na hodnote > ULN

až 1,25-násobok ULN sa má začať režim liečby kortikosteroidmi podľa informácií uvedených v Tabuľke 3, ak sa ich hladina ALT zvýši nad 1,5-násobok východiskovej hodnoty.

U pacientov, ktorí nedosiahli úroveň aktivity faktora VIII minimálne 5 IU/dl do 5 mesiacov, podanie kortikosteroidov nezlepšilo expresiu faktora VIII. Začatie alebo predĺženie podávania kortikosteroidov v trvaní viac ako 5 mesiacov v tejto populácii má obmedzený prínos, pokiaľ to nie je z dôvodu zvládnutia podstatného zvýšenia hladiny ALT alebo obáv o zdravie pečene.

K dispozícii sú obmedzené informácie čo sa týka prínosu začatia novej liečby kortikosteroidmi po prvom roku podávania lieku ROCTAVIAN.

Tabuľka 3: Odporúčaný režim liečby kortikosteroidmi v rámci reakcie na zvýšenia hladiny ALT

	Režim liečby (prednizón alebo ekvivalentná dávka iného kortikosteroidu)
Počiatková dávka^a	60 mg denne 2 týždne
Znižovanie dávky^b	40 mg denne 3 týždne 30 mg denne 1 týždeň 20 mg denne 1 týždeň 10 mg denne 1 týždeň

^a Ak sa hladina ALT stále zvyšuje alebo sa nezlepšila po 2 týždňoch, zvýšte dávku kortikosteroidov na maximálne 1,2 mg/kg, po vylúčení iných príčin zvýšenia hladiny ALT.

^b Znižovanie dávky kortikosteroidov môže začať po 2 týždňoch, ak hladiny ALT zostávajú na stabilnej úrovni a/alebo skôr, ak hladiny ALT začnú klesať. Zníženie dávky je možné individuálne prispôbiť na základe priebehu funkcie pečene, pričom treba zobrať do úvahy pacientov zdravotný stav, toleranciu kortikosteroidov a potenciál príznakov vysadenia liečby.

V prípade, že sú kortikosteroidy kontraindikované, má sa zvážiť liečba inými imunosupresívami. Odporúča sa multidisciplinárna konzultácia s účasťou hepatológa, aby bolo možné čo najlepšie nastavenie alternatívy ku kortikosteroidom a sledovania stavu individuálneho pacienta. Lekár by mal tiež zvážiť ukončenie podávania kortikosteroidov v prípadoch, keď sú kortikosteroidy neúčinné alebo netolerované. Skúsenosti s používaním alternatívnych imunosupresív sú obmedzené (pozri časť 4.8). Ak sa hladina ALT nezlepší ani po 4 týždňoch podávania maximálnej dávky kortikosteroidu a je na úrovni nad $3 \times$ ULN, je možné zvážiť podávanie alternatívnych imunosupresív. Okrem toho zvážte uskutočnenie ďalších testov na zistenie alternatívnych príčin zvýšenia hladiny ALT.

Vyšetrenia na určenie optimálneho režimu kortikosteroidov stále prebiehajú.

Má sa zhodnotiť schopnosť pacienta dostávať kortikosteroidy, ktoré môžu byť vyžadované počas dlhšieho časového obdobia. Má sa zaistiť, aby boli riziká spojené s opísaným režimom pravdepodobne prijateľné pre jednotlivého pacienta.

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou na valoctocogene roxaparovec sa prejavujú na viacerých miestach (ako napríklad koža, sliznica, dýchací, gastrointestinálny a kardiovaskulárny systém a pyrexia) a môžu si vyžadovať zníženie rýchlosti podávania infúzie, prerušenie podávania infúzie, farmakologický zásah a dlhšie sledovanie (pozri časti 4.2 a 4.8).

Počas podávania infúzie a po skončení sa pacienti majú sledovať z hľadiska možných akútnych reakcií na infúziu (pozri časť 4.8). Pri prepúšťaní pacienta sa majú pacientovi poskytnúť pokyny týkajúce sa vyhľadania lekárskeho ošetrovania v prípade novej alebo opakujúcej sa reakcie.

Riziko trombotických udalostí

Zvýšenie aktivity faktora VIII môže prispieť k zvýšeniu rizika venózných a arteriálnych trombotických udalostí u pacienta, ktoré je individuálne a multifaktorové. Nie sú k dispozícii skúsenosti u pacientov s príslušnou anamnézou venózných alebo arteriálnych trombotických/tromboembolických udalostí alebo známou anamnézou trombofilie.

Niektorí pacienti sa stretli so zvýšeniami aktivity faktora VIII na hladiny vyššie ako ULN (pozri časť 4.8).

Pred podaním a po podaní valoctocogene roxaparovec sa majú pacienti vyšetriť z hľadiska rizikových faktorov vzniku trombózy a celkových kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Na základe dosiahnutých hladín aktivity faktora VIII sa majú pacienti informovať podľa ich individuálneho stavu. Pacienti majú okamžite vyhľadať lekárske ošetrovanie v prípade, že spozorujú prejavy alebo príznaky, ktoré môžu indikovať trombotickú udalosť.

Antikoncepčné opatrenia v súvislosti s vylučovaním transgénu DNA do spermy

Mužských pacientov je potrebné informovať o potrebe antikoncepčných opatrení pre nich a pre ich partnerky vo fertilnom veku (pozri časť 4.6).

Darovanie krvi, orgánov, tkaniva alebo buniek

Nie sú k dispozícii dostatočné skúsenosti s darovaním krvi alebo orgánov, tkaniva a buniek na transplantáciu po génovej terapii na báze vektorov AAV. Z tohto dôvodu pacienti liečení týmto liekom nesmú darovať krv ani orgány, tkanivá alebo bunky na transplantáciu. Tieto informácie sú uvedené v kartičke pacienta, ktorú má pacient dostať po skončení liečby.

Pacienti s oslabeným imunitným systémom

Do klinických štúdií pred registráciou neboli zaradení žiadni pacienti s oslabeným imunitným systémom vrátane pacientov podstupujúcich liečbu imunosupresívami v období 30 dní pred infúziou valoctocogene roxaparovec. Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u týchto pacientov neboli stanovené. Použitie u pacientov s oslabeným imunitným systémom je na základe úsudku predpisujúceho lekára, so zvážením celkového zdravotného stavu pacienta a potenciálu používania kortikosteroidov po liečbe valoctocogene roxaparovec.

HIV pozitívni pacienti

V rámci klinických štúdií bolo liečených valoctocogene roxaparovec iba pár pacientov infikovaných HIV. Z týchto pacientov sa u jedného pacienta vyskytlo zvýšenie pečeňových enzýmov naznačujúce interakciu s liekom efavirenz v liečebnom režime HIV pacienta. Z dôvodu rizika hepatotoxicity a/alebo účinku na expresiu faktora VIII sa má pozorne zvážiť existujúci režim antiretrovirálnej liečby HIV pacienta pred začatím liečby a po liečbe valoctocogene roxaparovec. Má sa kontaktovať lekár liečiaci HIV infekciu s cieľom zvážiť, či režim menej hepatotoxickéj antiretrovirálnej liečby má byť k dispozícii a vhodný a v prípade indikácie má pacient prejsť na nový režim antiretrovirálnej liečby, keď je to možné (pozri časť 4.5).

Pacienti s aktívnymi infekciami

Nie sú k dispozícii skúsenosti s podávaním lieku ROCTAVIAN u pacientov s akútnymi infekciami (ako napríklad akútne infekcie dýchacích ciest alebo akútna hepatitída) alebo nekontrolovanými chronickými infekciami (ako napríklad chronická aktívna hepatitída B). Je možné, že takéto infekcie ovplyvňujú odpoveď na valoctocogene roxaparovec a znižujú jeho účinnosť a/alebo spôsobujú nežiaduce reakcie. Tento liek je preto kontraindikovaný u pacientov s takýmito infekciami (pozri časť 4.3). Ak sú prítomné prejavy alebo príznaky akútnych alebo nekontrolovaných chronických aktívnych infekcií sa liečba musí odložiť až do vyriešenia alebo kontrolovania infekcie.

Pacienti s inhibítormi faktora VIII, sledovanie inhibítorov

Pacienti, ktorí majú alebo mali inhibítory (neutralizačné protilátky) na faktor VIII, boli vylúčení z účasti na klinických štúdiách. Nie je známe či alebo do akého rozsahu uvedené inhibítory ovplyvňujú bezpečnosť alebo účinnosť valoctocogene roxaparovec.

Všetci pacienti boli negatívni na inhibítory faktora VIII vo všetkých časových bodoch hodnotených po podaní infúzie.

Liek ROCTAVIAN nie je indikovaný na používanie pacientmi s anamnézou inhibítorov faktora VIII.

Po podaní valoctocogene roxaparovec sa majú pacienti sledovať pomocou príslušných klinických pozorovaní a laboratórnych testov, či sa u nich nevyvíjajú inhibítory faktora VIII.

Používanie koncentrátov faktora VIII alebo hemostatických prostriedkov po liečbe valoctocogene roxaparovec

Po podaní valoctocogene roxaparovec:

- Koncentráty faktora VIII/hemostatické prostriedky sa majú používať v prípade invazívnych zákrokov, operácie, traumy alebo krvácaní v súlade s aktuálnymi pokynmi na liečbu hemofílie a na základe aktuálnej hladiny aktivity faktora VIII pacienta.
- Ak sú hladiny aktivity faktora VIII pacienta trvalo nižšie ako 5 IU/dl a u pacienta sa vyskytli opakované epizódy spontánneho krvácania, lekár má zvážiť použitie koncentrátov faktora VIII/hemostatických prostriedkov na minimalizovanie výskytu týchto epizód, čo je v súlade s aktuálnymi pokynmi na liečbu hemofílie. Postihnuté kĺby sa majú liečiť v súlade s príslušnými pokynmi na liečbu.

Opakovanie liečby a vplyv na iné liečby sprostredkované AAV

Zatiaľ nie je známe, či alebo za akých okolností je možné liečbu valoctocogene roxaparovec zopakovať a do akého rozsahu by protilátky so skříženou reakciou mohli interagovať s kapsidmi vektorov AAV používanými inými genovými terapiami, čím by mohli ovplyvniť ich účinnosť.

Riziko malignity ako následok integrácie vektora

V rámci klinických štúdií sa uskutočnila analýza miesta integrácie na vzorkách pečene 5 pacientov liečených liekom ROCTAVIAN. Vzorky boli odobraté približne 0,5 – 4,1 roka po podaní dávky. Vo všetkých vzorkách bola pozorovaná vektorová integrácia do ľudskej genómovej DNA.

Liek ROCTAVIAN tiež môže vstupovať do DNA iných ľudských buniek (ako bolo pozorované vo vzorkách DNA parotídy jedného pacienta liečeného liekom ROCTAVIAN v rámci klinickej štúdie). Klinická významnosť udalostí jednotlivkej integrácie nie je v súčasnosti známa, pripúšťa sa však, že udalosti jednotlivkej integrácie by mohli potenciálne prispieť k riziku malignity (pozri časť 5.3).

Zatiaľ neboli hlásené žiadne prípady malignít súvisiace s liečbou liekom ROCTAVIAN. V prípade výskytu malignity sa má kontaktovať držiteľ rozhodnutia o registrácii s cieľom získať pokyny na odber vzoriek pacienta na uskutočnenie analýzy miesta integrácie.

Dlhodobé sledovanie

Od pacientov sa očakáva zaradenie do registra na sledovanie pacientov s hemofíliou na dobu 15 rokov s cieľom potvrdiť dlhodobú účinnosť a bezpečnosť tejto genovej terapie.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 29 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 1,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pred podaním valoctocogene roxaparovec je potrebné vyhodnotiť aktuálne lieky pacienta s cieľom určiť, či je potrebná ich úprava, aby sa zabránilo očakávaným interakciám opísaným v tejto časti.

Po podaní valoctocogene roxaparovec sa majú sledovať súbežne podávané lieky pacienta, najmä počas prvého roka. Má sa posúdiť zmena súbežne podávaných liekov na základe stavu pečene pacienta a rizika. Pri začatí podávania nového lieku sa odporúča podrobné sledovanie hladín ALT a aktivity faktora VIII (napr. každý týždeň až každé 2 týždne v priebehu prvého mesiaca) s cieľom posúdiť možné účinky na obe hladiny.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie *in vivo*.

Hepatotoxické lieky alebo látky

Kvôli obmedzeným skúsenostiam je potrebná opatrnosť pri súbežnom používaní hepatotoxických liekov alebo látok. Bezpečnosť a účinnosť valoctocogene roxaparovec v týchto prípadoch neboli stanovené (pozri časť 4.4).

Pred podaním valoctocogene roxaparovec pacientom užívajúcim potenciálne hepatotoxické lieky alebo používajúcim iné hepatotoxické látky (vrátane alkoholu, potenciálne hepatotoxických bylinných produktov a výživových doplnkov) a pri rozhodovaní o prijateľnosti takých látok po liečbe valoctocogene roxaparovec má lekár zvážiť, že môžu znížiť účinnosť valoctocogene roxaparovec a zvýšiť riziko závažnejších pečenejších reakcií, najmä počas prvého roka po podaní valoctocogene roxaparovec (pozri časť 4.4).

Izotretinoín

U jedného pacienta bolo zistené zníženie aktivity faktora VIII bez zvýšenia hladiny ALT po začatí systémovej liečby použitím izotretinoínu po infúzii valoctocogene roxaparovec; aktivita faktora VIII bola 75 IU/dl v týždni 60 a dočasne sa znížila na < 3 IU/dl v týždni 64 po začatí používania izotretinoínu. Po ukončení podávania izotretinoínu v týždni 72 sa aktivita faktora VIII zotavila na 46 IU/dl v týždni 122. *In vitro* štúdia na ľudských primárnych hepatocytoch ukázala, že izotretinoín suprimoval expresiu faktora VIII nezávisle od hepatotoxicity. Izotretinoín sa neodporúča u pacientov, ktorí majú prínos z valoctocogene roxaparovec.

Efavirenz

U jedného HIV pozitívneho pacienta liečeného režimom antiretrovirálnej liečby (efavirenz, lamivudín a tenofovir) sa vyskytlo zvýšenie hladín ALT, AST a GGT (> 5,0 × ULN) triedy 3 podľa kritérií spoločnej terminológie pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) a zvýšenie bilirubínu v sére triedy 1 (> ULN a do 1,5 × ULN) v týždni 4, čo naznačuje interakciu s efavirenzom (pozri časť 4.4). Reakcia neodpovedala na liečbu kortikosteroidmi ale odpovedala na vysadenie efavirenz a bola vyriešená po zmene režimu antiretrovirálnej liečby na režim bez efavirenz. Pacient sa neskôr vrátil na profylaktické používanie koncentrátov faktora VIII/hemostatických prostriedkov. *In vitro* štúdia na ľudských primárnych hepatocytoch ukázala, že efavirenz suprimoval expresiu faktora VIII nezávisle od hepatotoxicity. Efavirenz sa neodporúča u pacientov, ktorí majú prínos z valoctocogene roxaparovec. Má sa zvážiť použitie liečby bez efavirenz.

Interakcie s látkami, ktoré môžu znížiť alebo zvýšiť plazmatické koncentrácie kortikosteroidov

Látky, ktoré môžu znižovať alebo zvyšovať plazmatickú koncentráciu kortikosteroidov (napr. látky, ktoré indukujú alebo inhibujú cytochróm P450 3A4) môžu znižovať účinnosť režimu kortikosteroidov alebo zvyšovať jeho vedľajšie účinky (pozri časť 4.4).

Vakcinácie

Pred infúziou valoctocogene roxaparvovec sa uistite, že pacient absolvoval všetky potrebné vakcinácie. Môže byť potrebná úprava harmonogramu vakcinácií pacienta s cieľom poskytnúť súbežnú imunomodulačnú liečbu (pozri časť 4.4). Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom počas imunomodulačnej liečby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Neuskutočnili sa žiadne osobitné štúdie fertility/plodu na zvieratách s cieľom dokázať, že použitie u žien vo fertilnom veku a počas gravidity by mohlo mať škodlivé účinky na novorodenca (teoretické riziko integrácie vírusového vektora do buniek plodu prostredníctvom vertikálneho prenosu). Navyše, pre ženy vo fertilnom veku nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa odporúčaní konkrétnej doby používania antikoncepčných opatrení. Liek ROCTAVIAN sa preto neodporúča ženám vo fertilnom veku.

Antikoncepcia po podaní mužom

V klinických štúdiách bol po podaní lieku ROCTAVIAN dočasne zistiteľný transgén DNA v sperme (pozri časti 4.4 a 5.2).

V období 6 mesiacov po podaní lieku ROCTAVIAN

- musia liečení pacienti s reprodukčným potenciálom a ich partnerky vo fertilnom veku zabrániť gravidite alebo ju musia odložiť používaním antikoncepcie vo forme dvojitej bariéry a
- muži nesmú darovať spermie.

Gravidita

Skúsenosti týkajúce sa používania tohto lieku počas gravidity nie sú k dispozícii. Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie na zvieratách s liekom ROCTAVIAN. Nie je známe, či tento liek môže spôsobovať poškodenie plodu pri podaní gravidnej žene alebo či môže mať vplyv na reprodukčnú kapacitu. ROCTAVIAN sa nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa valoctocogene roxaparvovec vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Liek ROCTAVIAN nemá byť užívaný počas laktácie.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne neklinické ani klinické štúdie s cieľom posúdiť účinok valoctocogene roxaparvovec na fertilitu (pozri odsek Antikoncepcia po podaní mužom).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Infúzia valoctocogene roxaparvovec môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže krátko po podaní valoctocogene roxaparvovec sa vyskytli možné nežiaduce reakcie ako je dočasná presynkopa, závraty, únava a bolesť hlavy, pacienti by mali byť poučení, aby pri vedení

vozidla a obsluhu stroja boli opatrní, až kým si nebudú istí, že tento liek nemá na nich nepriaznivé účinky (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek ROCTAVIAN boli zvýšenie hladín ALT (82 %) a AST (69 %), LDH (57 %) a CPK (44 %), nevoľnosť (37 %) a bolesť hlavy (35 %).

Tabuľka so zoznamom nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie opísané nižšie sú založené na celkovom počte 141 pacientov zo štúdií 270–201 a 270–301, všetkým bola podaná dávka 6×10^{13} vg/kg v období až do 275 týždňov (pozri časť 5.1).

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú kategorizované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 4: Tabuľka so zoznamom nežiaducich reakcií na valoctogene roxaparovec

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Príznaky podobné chrípke	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Hladiny aktivity faktora VIII nad ULN ^a	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému	Reakcia z precitlivenosti ^b	Časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Závrat ^b	Časté
	Presynkopa ^b	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zvýšený krvný tlak ^b	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe ^b	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, hnačka	Veľmi časté
	Dyspepsia	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest ^c	Zvýšenie ALT, zvýšenie AST, zvýšenie GGT, zvýšenie bilirubínu a zvýšenie LDH	Veľmi časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ^d , pruritus ^b	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy	Veľmi časté
	Myalgia	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava ^e	Veľmi časté
	Reakcie súvisiace s infúziou ^f	Časté

^a Jeden alebo viac prípadov hladín aktivity faktora VIII > 170 IU/dl (použitie ULN CSA) alebo > 150 IU/dl (použitie ULN CSA). Pozrite si Popis vybraných nežiaducich reakcií.

^b Považované za nežiaducu reakciu iba počas prvých 48 hodín po infúzii.

^c Odráža abnormality vo výsledkoch laboratórnych vyšetrení nad ULN.

^d Vyrážka zahŕňa makulopapulárnu vyrážku a urtikáriu.

^e Únava zahŕňa letargiu a malátnosť.

^f Reakcie súvisiace s infúziou zahŕňajú prejavy na koži, sliznici, dýchacích cestách (vrátane urtikárie, pruritu, makulopapulárnej vyrážky, kýchania, kašľania, dyspnoe, rinorey, slzenia očí a škriabania v hrdle), prejavy v gastrointestinálnom trakte (vrátane nevoľnosti a hnačky), prejavy v kardiovaskulárnom systéme (vrátane zvýšeného tlaku krvi, hypotenzie, tachykardie a presynkopy) a prejavy v muskuloskeletálnom systéme (vrátane myalgie a bolesti v dolnej časti chrbta) a tiež pyrexia, stuhnutosť a triaška.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

U 11 pacientov (8 %; 11/141;) sa vyskytli reakcie súvisiace s infúziou, ktorých príznaky sa vyskytli počas alebo v období 6 hodín po ukončení podávania infúzie, vrátane jednej alebo viacerých z nasledujúcich nežiaducich reakcií: prejavy na koži, sliznici a dýchacích cestách (vrátane urtikárie, pruritu, makulopapulárnej vyrážky, kýchania, kašľa, dyspnoe, rinorey, slzenia očí a škriabania v krku), prejavy v gastrointestinálnom trakte (vrátane nevoľnosti a hnačky), prejavy v kardiovaskulárnom systéme (vrátane zvýšeného krvného tlaku, hypotenzie, tachykardie a závratov) a prejavy v muskuloskeletálnom systéme (vrátane myalgie a bolestí v dolnej časti chrbta) a tiež pyrexia, stuhnutosť a triaška. Priemerný čas do nástupu bola 1 hodina (rozsah: 0,25; 5,87) od začiatku podávania infúzie a priemerná doba trvania bola 1 hodina. U 4 pacientov sa vyskytli reakcie počas podávania infúzie. U 3 z týchto pacientov sa vyskytla reakcia z precitlivenosti triedy 3 podľa CTCAE a bolo potrebné dočasné prerušenie podávania infúzie, po ktorom nasledovalo opätovné spustenie pomalšou rýchlosťou. Všetci pacienti, u ktorých sa vyskytli reakcie súvisiace s infúziou, dokončili podávanie infúzie. 7 z 11 pacientov bol podaný jeden alebo viac z nasledujúcich liekov: systémové antihistaminiká, kortikosteroidy a/alebo antiemetiká. Okrem toho boli 1 pacientovi podané intravenózne tekutiny a epinefrín. Všetky udalosti reakcií súvisiacich s infúziou boli vyriešené bez následkov.

Abnormality vo výsledkoch laboratórnych vyšetrení pečene

Tabuľka 5 opisuje abnormality vo výsledkoch laboratórnych vyšetrení pečene po podaní lieku ROCTAVIAN. Zvýšenia hladín ALT sú ďalej charakterizované, keďže môžu byť sprevádzané zníženou aktivitou faktora VIII, čo môže indikovať potrebu liečby kortikosteroidmi (pozri časť 4.4).

Tabuľka 5: Abnormality vo výsledkoch laboratórnych vyšetrení pečene u pacientov, ktorým bola podaná dávka 6×10^{13} vg/kg lieku ROCTAVIAN v štúdiách 270-201 a 270-301

	Počet pacientov (%) N = 141
Zvýšenia ALT > ULN	116 (82 %)
Trieda 2 ^a podľa CTCAE	29 (21 %)
Trieda 3 ^b podľa CTCAE	12 (9 %)
Zvýšenia AST > ULN^c	97 (69 %)
Trieda 2 ^a podľa CTCAE	16 (11 %)
Trieda 3 ^b podľa CTCAE	9 (6 %)
Zvýšenia GGT > ULN^c	24 (17 %)
Trieda 2 ^a podľa CTCAE	2 (1 %)
Trieda 3 ^b podľa CTCAE	1 (1 %)
Zvýšenia bilirubínu > ULN^{c,d}	18 (13 %)
Trieda 2 ^e podľa CTCAE	5 (4 %)
Zvýšenia LDH > ULN	80 (57 %)

^a Trieda 2 podľa CTCAE: > 3,0 až do $5,0 \times$ ULN

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

^c Hodnoty po začiatku liečby sú na základe najvyššej triedy podľa CTCAE

^d U žiadneho z pacientov sa nevyskytlo zvýšenie triedy 3 podľa CTCAE

^e Trieda 2 podľa CTCAE: > 1,5 až do 3,0 × ULN

Zvýšenia ALT

46 % zvýšení ALT nad ULN sa vyskytla počas prvých 26 týždňov; 31 % zvýšení ALT sa vyskytlo počas týždňov 27 až 52 a 23 % zvýšení ALT sa vyskytlo po 52 týždňoch po podaní. Medián trvania zvýšení ALT nad ULN bol 3 týždne. U 95 zo 141 pacientov (67 %) sa vyskytli dve alebo viac epizód zvýšení ALT nad ULN.

U 12 (9 %) pacientov sa vyskytli zvýšenia ALT triedy 3 (celkom 15 epizód). Rozsah zvýšení ALT triedy 3 bol od 216 IU/dl do 623 IU/dl. Väčšina zvýšení ALT triedy 3 (73 %) sa vyskytla počas prvých 26 týždňov, 3 (20 %) zvýšenia sa vyskytli počas týždňov 27 až 52 a 1 (7 %) zvýšenie sa vyskytlo po týždni 52 po podaní. Všetky zvýšenia ALT triedy 3 boli vyriešené kortikosteroidmi vrátane 2 pacientov, ktorým bol intravenózne podaný metylprednizolón.

U pacientov, u ktorých sa vyskytli zvýšenia ALT nad ULN, bol medián (rozsah) času do počiatočného zníženia ALT (definovaný ako prvé zníženie minimálne o 10 U/l alebo ALT ≤ ULN) po novej liečbe kortikosteroidmi alebo zvýšení dávky kortikosteroidov na hodnote 8 (2; 71) dní.

Použitie imunosupresív na prevenciu alebo zmiernenie zvýšení ALT

V štúdií 270–301 bola 106 zo 134 pacientov (79 %) podaná liečba kortikosteroidom (prednizón alebo prednizolón) ako reakcia na zvýšenia ALT so začiatkom na mediáne 8 týždňov po podaní lieku ROCTAVIAN. Väčšina týchto pacientov (93 %; 99 zo 106) začala liečbu kortikosteroidmi počas prvých 26 týždňov, 6 pacientov (6 %) začalo liečbu kortikosteroidmi medzi týždňami 26 až 52 a 1 pacient začal liečbu kortikosteroidmi po 52 týždňoch. Rozsah načasovania začatia liečby kortikosteroidmi závisel od variability času prvého zvýšenia hladiny ALT medzi pacientmi a od rozdielov v kritériách definovanej prahovej hodnoty hladiny ALT na začatie liečby kortikosteroidmi, ktoré sa počas trvania štúdie zmenili. Medián (rozsah) celkového trvania používania kortikosteroidov (vrátane opakovanej liečby) bol 33 (3; 120) týždňov. Predĺžený režim liečby kortikosteroidmi bol pozorovaný aj u pacientov, ktorí nedosiahli hladinu aktivity faktora VIII > 5 IU/dl (slabá odpoveď). Predĺženie trvania režimu liečby kortikosteroidmi neprinieslo významný prínos pre hladiny faktora VIII (pozri časť 4.4).

V štúdií 270-301 boli pacientom podávané alternatívne imunosupresíva (AIS) (iné ako prednizón alebo prednizolón), z dôvodu neschopnosti tolerovať kortikosteroidy alebo neúčinnosti kortikosteroidov. 19 pacientov (14 %) malo pred podaním AIS hladiny ALT nad úrovňou ULN. Tieto lieky zahŕňali jeden alebo viac z nasledujúcich: takrolimus, mykofenolát a budezonid. Intravenózne metylprednizolón bol podávaný 2 pacientom so zvýšenými hladinami ALT stupňa 3.

Hladiny aktivity faktora VIII nad ULN

V štúdiách 270-201 a 270-301 boli pacienti, u ktorých bol jeden alebo viacero výskytov hladín aktivity faktora VIII nad ULN (pozri Tabuľku 6 a časť 4.4). U 2 pacientov sa vyskytlo prechodné zvýšenie hladiny aktivity faktora VIII nad hranicou kvantifikácie testu (> 463 IU/dl pre CSA a > 500 IU/dl pre OSA). Jednému pacientovi bol podaný enoxaparín na profylaxiu venózne tromboembólie na základe individuálnych rizikových faktorov pacienta. U 6 z 39 (15 %) pacientov v štúdií 270-301 a u 0 z pacientov v štúdií 270-201 neboli ich hladiny aktivity faktora VIII nad ULN v čase uzávierky zberu údajov.

Tabuľka 6: Hladiny aktivity faktora VIII nad ULN^a

	Štúdia 270-301 Populácia ITT (N = 134)		Štúdia 270-201 Kohorta 6 × 10 ¹³ vg/kg (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Pomer pacientov n (%)	39 (29 %)	16 (12 %)	4 (57 %)	2 (29 %)
Čas do prvého merania faktora VIII > ULN (týždne)				
Priemer (SD)	18,9 (24,1)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Medián (rozsah)	13,6 (6,1; 158,0)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
Dĺžka trvania meraní faktora VIII > ULN (týždne)				
Priemer (SD)	31,5 (39,8)	25,8 (34,2)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Medián (rozsah)	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 > 150 IU/dl pre OSA a ULN > 170 IU/dl pre CSA

Imunogenicitá

V štúdiách 270-201 a 270-301 sa u všetkých pacientov, ktorí dostávali liečbu, vyžadoval negatívny výsledok testu na protilátky proti AAV5 a negatívny výsledok testu (< 0,6 BU) na inhibítory faktora VIII v teste Bethesda s modifikáciou Nijmegen po celoživotne minimálne 150 dňoch vystavenia liečbe na nahradenie faktora VIII (pozri časti 4.1 a 4.4).

V čase uzávierky zberu údajov, po podaní infúzie lieku ROCTAVIAN boli všetci pacienti negatívni na inhibítory faktora VIII vo všetkých časových bodoch hodnotených po podaní infúzie.

U všetkých pacientov sa vyskytla sérokonverzia na pozitívne protilátky proti AAV5 v období 8 týždňov od podania. Priemerná hodnota celkových titrov protilátok proti AAV5 dosiahla maximálnu hodnotu 36 týždňov po podaní a do posledného testovaného časového bodu sa udržala na stabilnej hodnote.

Pacienti liečení liekom ROCTAVIAN boli testovaní na bunkovú imunitnú odpoveď proti kapsidu AAV5 a produktu transgénu faktora VIII pomocou testu IFN-γ ELISpot. Po podaní dávky boli zistené bunkové imunitné odpovede špecifické pre kapsid vektora AAV5 so začiatkom v týždni 2, často sa znížili alebo vrátili na negatívnu hodnotu počas prvých 52 týždňov u väčšiny pacientov s dostupnými údajmi.

Odpovede špecifické pre faktor VIII boli zistené u menšieho počtu účastníkov, často sa vyskytli sporadicky v jednom časovom bode a u väčšiny pacientov sa vrátili na negatívnu hodnotu. Nepodarilo sa stanoviť žiadnu súvislosť medzi bunkovou imunitnou odpoveďou na faktor VIII a hodnotami ALT alebo opatreniami týkajúcimi sa aktivity faktora VIII.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s náhodným infúznym podaním príliš vysokého objemu dávky. V prípade, že sa to bude považovať za nevyhnutné, má byť liečba predávkovania symptomatická

a podporná. Podanie vyšších dávok ako sú odporúčané môže mať za následok vyššie hladiny aktivity faktora VIII a môže teoreticky súvisieť so zvýšeným rizikom trombotických udalostí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: <zatiaľ nepridelená>, ATC kód: <zatiaľ nepridelený>

Mechanizmus účinku

Valoctocogene roxaparvovec je vektor génovej terapie na základe adeno-asociovaného vírusu sérotyp 5 (AAV5), ktorý spôsobuje expresiu SQ formy ľudského koagulačného faktora VIII (hFVIII-SQ) bez B-domény pod kontrolou promotéra špecifického pre pečeň. Exprimovaný hFVIII-SQ nahrádza chýbajúci koagulačný faktor VIII potrebný pre účinnú hemostázu. Po infúzii valoctocogene roxaparvovec sa vektorová DNA spracováva *in vivo* na vytvorenie kompletných epizomálnych transgénov, ktoré pretrvávajú ako stabilné formy DNA podporujúce dlhodobú produkciu hFVIII-SQ.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický účinok valoctocogene roxaparvovec sa posudzoval na základe hladín aktivity faktora VIII v krvnom obehu (pozri odsek Klinická účinnosť a bezpečnosť nižšie).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť jednorazovej intravenózne infúzie 6×10^{13} vg/kg valoctocogene roxaparvovec bola posudzovaná v otvorenej, jednoramennej štúdií vo fáze 3 (štúdia 270-301) u dospelých mužských účastníkov (vo veku 18 a viac rokov) so závažnou hemofíliou typu A (aktivita zvyškového faktora VIII ≤ 1 IU/dl). Pacienti boli liečení profylaktickou liečbou na náhradu faktora VIII v období minimálne 12 mesiacov pred zaradením do štúdie a exponovaní koncentrátom faktora VIII.

Z účasti na štúdií boli vylúčení pacienti s aktuálnou hepatitídou B alebo C, predchádzajúcou biopsiou pečene potvrdzujúcou významnú fibrózu (fáza 3 alebo 4 na Battsovej-Ludwigovej stupnici, prípadne ekvivalent), známou cirhózou pečene alebo anamnézou malignity pečene. Okrem zvýšenej celkovej hodnoty bilirubínu u 2 pacientov s Gilbertovým syndrómom, hodnoty hladín ALT, AST, GGT, bilirubínu a alkalickéj fosfatázy boli v norme alebo menej ako $1,25 \times$ ULN štúdie 270-301. Zistiteľné protilátky proti AAV5 pri skríningu, aktívne infekcie a/alebo anamnéza cievnych alebo arteriálnych trombotických/tromboembolických udalostí (okrem trombóz súvisiacich s použitím katétra) alebo známej trombofilie boli vylučovacími kritériami v štúdií 270–301. Pacienti s oslabeným imunitným systémom (vrátane pacientov užívajúcich imunosupresíva) boli vylúčení. Pozri časť 4.4.

V štúdií 270-301 bola 134 pacientom (populácia s liečebným zámerom; ITT) vo veku 18 až 70 rokov (medián: 30 rokov; 1 pacient (0,7 %) bol vo veku ≥ 65 rokov) podaná dávka 6×10^{13} vg/kg lieku ROCTAVIAN s následným sledovaním v trvaní 66 až 255 týždňov (priemer: 173 týždňov). 72 % (96 pacientov) bolo bielej rasy, 14 % (19 pacientov) bolo eurázijskej rasy, 11 % (15 pacientov) bolo čiernej rasy) a 3 % pacientov boli inej alebo nešpecifikovanej rasy. Stotridsaťdva (132) pacientov bolo HIV negatívnych (populácia s modifikovaným liečebným zámerom; mITT). Stodvanásť (112) pacientov sa v minulosti zúčastnilo neintervenečnej štúdie (NIS) s minimálne 6 mesiacmi prospektívne zbieraných údajov o východiskových hodnotách pred zaradením do štúdie 270-301.

U 106 zo 134 pacientov bola začatá liečba kortikosteroidmi iba ako reakcia na zvýšenie ALT (štandardne s počiatočnou dávkou 60 mg/deň s následným postupným znižovaním dávky); pozri časť 4.8.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola zmena aktivity faktora VIII v týždni 104 po infúznom podaní lieku ROCTAVIAN v porovnaní s východiskovou hodnotou (pripísaná ako 1 IU/dl) na základe merania testom CSA. Sekundárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti boli zmena výskytu ABR vyžadujúcich používanie exogénneho faktora VIII a analizované používanie exogénneho faktora VIII v porovnaní s východiskovou hodnotou v období po profylaxii faktora VIII.

Aktivita faktora VIII

Hladiny aktivity faktora VIII (IU/dl) v priebehu času po infúzii lieku ROCTAVIAN sú hlásené v Tabuľke 7 pre CSA a OSA. V klinických štúdiách boli použité nasledujúce centrálné laboratórne testy: kyselina elagová pre OSA (podobné výsledky sa dosiahli pre oxid kremičitý a kaolín) a bovinný faktor IX pre CSA (podobné výsledky sa dosiahli pre ľudský faktor IX). Časový profil aktivity faktora VIII je vo všeobecnosti charakterizovaný trojfázovou odpoveďou s rýchlym zvýšením v priebehu približne prvých 6 mesiacov, po ktorom nasledovalo počiatočné zníženie s následným postupným znížením.

Tabuľka 7: Hladiny aktivity faktora VIII (IU/dl v priebehu času u pacientov so závažnou hemofíliou A^a (populácia ITT; N = 134)

Časový bod	Pacienti (n)	Hladiny aktivity faktora VIII (IU/dl) ^b	
		CSA	OSA
Mesiac 6 Priemer (SD) Medián (rozsah)	134	52,6 (54,8) 38,1 (0; 367,3)	80,8 (79,5) 60,5 (1,8; 483,9)
Mesiac 12 Priemer (SD) Medián (rozsah)	134	42,4 (45,3) 23,9 (0; 231,2)	63,4 (64,5) 40,2 (0; 311,1)
Mesiac 18 Priemer (SD) Medián (rozsah)	134	26,1 (30,8) 13,2 (0; 167,9)	38,6 (44,1) 21,4 (0; 232,2)
Mesiac 24 Priemer (SD) Medián (rozsah)	134	22,6 (32,9) 11,6 (0; 187,1)	35,4 (47,2) 21,3 (0; 271,3)
Mesiac 36 Priemer (SD) Medián (rozsah)	134	18,2 (30,6) 8,2 (0; 217,7)	29,3 (43,3) 16,0 (0; 291,4)

^a Pacienti s reziduálnym faktorom VIII ≤ 1 IU/dl na základe údajov zo zdravotnej anamnézy.

^b Na základe meraní mediánu hladiny aktivity faktora VIII uskutočnených počas týždňov 23 až 26 pre mesiac 6; počas týždňov 49 až 52 pre mesiac 12, 4-týždňového okna okolo týždňa 76 pre mesiac 18, 4-týždňového okna okolo týždňa 104 pre mesiac 24 a 6-týždňového okna okolo týždňa 156 pre mesiac 36.

Pomer pacientov, ktorí dosiahli prahové hranice hladiny aktivity faktora VIII do roka sú uvedené v Tabuľke 8 pre CSA aj OSA. Väčšina (95 %) pacientov, ktorí dosiahli hladiny aktivity faktora VIII na úrovni ≥ 5 IU/dl, dosiahli tieto hladiny v období do 5 mesiacov po podaní infúzie.

Tabuľka 8: Pacienti, ktorí dosiahli prahové hodnoty aktivity faktora VIII do roka (populácia ITT; N = 134)

Prahové hodnoty aktivity faktora VIII podľa testu^a	Rok 1 N = 134 n (%)	Rok 2 N = 134 n (%)	Rok 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 Na základe mediánu meraní hladiny aktivity faktora VIII počas týždňov 49 až 52 pre rok 1, 4-týždňového okna okolo týždňa 104 pre rok 2 a 6-týždňového okna okolo týždňa 156 pre rok 3.

^b 3 IU/dl je dolná hranica kvantifikácie použitého CSA a 1 IU/dl je dolná hranica kvantifikácie použitého OSA.

Anualizované výskytu krvácania (ABR) a anualizované používanie exogénneho faktora VIII

V Tabuľke 9 sú uvedené výsledky ABR a používania exogénneho faktora VIII po liečbe liekom ROCTAVIAN v štúdiu 270-301 pre pacientov, ktorí boli v minulosti zaradení do neintervenčnej štúdie.

Tabuľka 9: ABR a anualizované používanie faktora VIII na začiatku liečby a po profylaxii faktora VIII

		Štúdia 270-301 Pacienti z neintervenčnej štúdie (NIS) N = 112	
		Východisková hodnota	Po období profylaxie faktora VIII
Trvanie zberu údajov (týždeň)	Priemer (SD) Medián (rozsah)	36,5 (9,4) 32,9 (26; 68)	159,7 (13,8) 157,6 (91; 194)
ABR (krvácania/rok) pre krvácania liečené nahradením exogénneho faktora VIII			
Celkom^a	Priemer (SD)	4,8 (6,5)	0,8 (2,3)
	Medián (rozsah)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 15,4)
	Zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou		
	Priemer (SD) 95 % IS		-4,0 (6,6) -5,2; -2,8
	Pacienti s 0 krvácami	32 %	61 %
Krvácania kĺbov	Priemer (SD)	2,8 (4,3)	0,5 (1,4)
	Medián (rozsah)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 8,3)
	Pacienti s 0 krvácami	44 %	74 %
Krvácania postihnutých kĺbov^b	Priemer (SD)	0,5 (1,6)	0,1 (0,6)
	Medián (rozsah)	0 (0; 9,2)	0 (0; 6,2)

		Štúdia 270-301	
		Pacienti z neintervenčnej štúdie (NIS) N = 112	
		Východisková hodnota	Po období profylaxie faktora VIII
Pacienti s 0 krvácami		88 %	94 %
Spontánne krvácania	Priemer (SD)	2,0 (3,5)	0,4 (1,2)
	Medián (rozsah)	0 (0; 21,3)	0 (0; 8,6)
	Pacienti s 0 krvácami	55 %	75 %
Analizované používanie faktora VIII			
Rýchlosť infúzneho podania (infúzie/rok)	Priemer (SD)	135,9 (52,0)	4,5 (12,8)
	Medián (rozsah)	128,6 (39,5; 363,8)	0,3 (0; 92,0)
	Zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou Priemer (SD) 95 % IS		-131,4 (52,0) -141,1; -121,6
Miera využitia (IU/kg/rok)	Priemer (SD)	3 961 (1 751)	125 (316)
	Medián (rozsah)	3 754 (1 296; 11 251)	11 (0; 2 045)
	Zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou Priemer (SD) 95 % IS		-3 836 (1 777) -4 169; -3 504
Pacienti s infúziou s nulovou hladinou faktora VIII		0 %	41 %

^a Krvácania z dôvodu operácie/základov nie sú zahrnuté.

^b Východiskové postihnuté kĺby, na základe posúdenia skúšajúcim, boli určené na skriningovom vyšetrení.

V štúdiu 270–301 pre pacientov, ktorí boli v minulosti zaradení do neintervenčnej štúdie, malo 82 % (92/112) pacientov nula ošetrených krvácaní počas 1. roka, 84 % (94/112) počas 2. roka a 75 % (82/110) počas 3. roka. Sedemdesiatšesť percent (76 %; 85/112) pacientov malo infúzie s nulovou hladinou faktora VIII počas 1. roka, 73 % (82/112) počas 2. roka a 58 % (64/110) počas 3. roka.

V štúdiu 270–301 boli pre pacientov (populácia ITT) ABR pre krvácania liečené náhradou exogénneho faktora VIII [medián (rozsah): 0 (0; 15,4) krvácania ročne] a analizovaným používaním faktora VIII [medián (rozsah): 0,6 (0; 92,0) infúzií ročne] podobné ako pre pacientov, ktorí boli predtým zaradení do NIS uvedeného v Tabuľke 9 pre obdobie po profylaxii faktora VIII po liečbe liekom ROCTAVIAN. Medián (rozsah) času do vyradenia profylaktického používania koncentrátov/ faktora VIII bol 4 (0,1; 16,7) týždňa, pričom 130 zo 134 pacientov vyradilo ich používanie do 8 týždňov.

124 zo 134 pacientov (93 %) nepotrebovalo po podaní lieku ROCTAVIAN profylaxiu do konca roka 3. 10 pacientov sa počas tohto obdobia vrátilo na nepretržité profylaktické používanie koncentrátov faktora VIII/iného hemostatického prostriedku. Počas celého trvania následného sledovania sa 17 pacientov v určitom bode vrátilo na nepretržité profylaktické používanie koncentrátov faktora VIII/iného hemostatického prostriedku, ako to bolo stanovené v protokole štúdie (rozsah: 58; 232 týždňov).

Dlhodobý účinok

Údaje o trvanlivosti liečby sú v súčasnosti stále obmedzené. Zo štúdie 270-301 sú dostupné údaje o minimálnej trvanlivosti 3 roky. Okrem toho sú k dispozícii údaje z 5 rokov následného sledovania od 7 pacientov, ktorí dostávali odporúčanú dávku 6×10^{13} vg/kg v štúdiu 270-201, a pacienti naďalej vykazovali klinicky významnú odpoveď na liečbu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ROCTAVIAN v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu hemofílie typu A (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hladiny transgénu DNA valoctocogene roxaparvovec (celkové množstvo vektorovej DNA) v rôznych tkanivách (hodnotené v neklinických štúdiách), krvi a matriciach vylučovania boli stanovené použitím testu kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie (qPCR). Test je citlivý na transgén DNA vrátane fragmentov degradovanej DNA. Neindikuje prítomnosť DNA vo vektorovom kapside, bunkách alebo v tekutej fáze matrice (napr. krvná plazma, sperma) ani prítomnosť intaktného vektora. Matrice plazmy a spermy boli ďalej hodnotené meraním enkapsidovanej (potenciálne infekčnej) vektorovej DNA použitím kvantitatívneho PCR testu imunoprecipitácie v štúdiách 270–201 a 270–301.

Klinická farmakokinetika a vylučovanie

Podanie lieku ROCTAVIAN viedlo k zistiteľnému vektoru DNA v krvi a všetkých hodnotených vylučovacích matriciach, s vrcholovými koncentráciami pozorovanými v dňoch 1 až 9 po podaní. Vrcholové koncentrácie vektorov DNA boli pozorované v krvi, potom v slinách, sperme, stolici a moči. Doteraz vrcholové pozorované koncentrácie v krvi v štúdiách 270-201 a 270-301 boli 2×10^{11} vg/ml. Maximálna koncentrácia v akejkoľvek matrici vylučovania bola 1×10^{10} vg/ml. Po dosiahnutí maxima v matrici koncentrácia transgénovej DNA postupne klesá.

U 141 hodnotiteľných pacientov zo štúdií 270-201 a 270-301, enkapsidovaná (potenciálne infekčná) vektorová DNA bola zistiteľná v plazme v období až do 10 týždňov po podaní lieku ROCTAVIAN.

U 140 hodnotiteľných pacientov zo štúdií 270-201 a 270-301, všetci pacienti dosiahli klírens vektorovej DNA v spermiách s maximálnym časom do klírensu 36 týždňov. U 138 hodnotiteľných pacientov zo štúdií 270-201 a 270-301 bol maximálny čas do klírensu enkapsidovanej (potenciálne infekčnej) vektorovej DNA v spermiách 12 týždňov.

Vo všetkých štúdiách dosiahli všetci pacienti klírens v moči a v slinách a 126 (89 %) pacientov dosiahlo klírens v stolici do času uzávierky zberu údajov. Maximálny čas do klírensu bol 8 týždňov pre moč, 69 týždňov pre sliny a 131 týždňov pre stolicu.

Rozsah a doba vylučovania vyzerajú byť nezávislé od pacientovej dosiahnutej aktivity faktora VIII.

Farmakokinetika v špecifických populáciách

V špecifických populáciách sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické štúdie s použitím valoctogene roxaparovec.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

Jednorazové intravenózne podanie dávky do 2×10^{14} vg/kg liečiva valoctogene roxaparovec imunokompetentným samčím myšiam s neporušenou koaguláciou (myši CD1), po ktorom nasledovalo obdobie sledovania v trvaní do 26 týždňov, ukázalo závislosť hladín exprimovaného proteínu hFVIII-SQ v plazme a celkovej aktivity faktora VIII v plazme. Transgénová DNA bola zistená prevažne v slezine a pečeni, nižšie hladiny DNA boli stále zistené na konci štúdie (deň 182) v pľúcach, mezenterálnej lymfatickej uzline, obličke, srdci, semenníkoch a mozgu. Transkripcie vektorovej RNA boli tiež zistené prevažne v pečeni, pričom na konci štúdie (deň 182) boli zistené zostatkové nízke hladiny RNA v pľúcach, srdci, mozgu, obličke, lymfatických uzlinách, slezine a semenníkoch.

U myší CD-1 neboli zistené žiadne toxicity súvisiace s liečivom valoctogene roxaparovec 26 týždňov po podaní jednej dávky vo výške do 2×10^{14} vg/kg, okrem vzorca krvácania, nekrózy a fibrózy, ktoré sa vyskytli hlavne v srdci, pľúcach, nadsemenníkoch a týmuse, čo bolo konzistentné s koagulopatiou, ktorá bola pravdepodobne spôsobená vytvorením protilátok namierených proti exprimácii hFVIII-SQ, ktoré tiež krížovo reagovali s myším proteínom faktora VIII.

V štúdiách bez dodržiavania správnej laboratórnej praxe, uskutočňovaných pre neľudské primáty s dávkou do 6×10^{13} vg/kg bola pozorovaná imunitná odpoveď špecifická na kapsid AAV5 a imunitná odpoveď špecifická pre na heterológny proteín hFVIII-SQ. Tieto odpovede súviseli s predĺžením prechodného APTT v podskupine neľudských primátov.

Genotoxicita

Po preskúmaní vzoriek pečene u 12 neľudských primátov bola zistená vektorová integrácia, vzorky boli zozbierané v období do 26 týždňov po podaní dávky do 6×10^{13} vg/kg valoctogene roxaparovec (čo zodpovedá úrovni dávky pre ľudí) (pozri časť 4.4 Riziko malignity ako následok integrácie vektora).

Karcinogenita

Neuskutočnila sa žiadna štúdia karcinogenity s valoctogene roxaparovec.

Reprodukčná a vývojová toxicita

S liekom ROCTAVIAN sa neuskutočnili žiadne osobitné štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity, vrátane posúdenia toxicity na embryo/plod a fertilitu, keďže väčšinou populáciou liečenou liekom ROCTAVIAN majú byť muži. Keďže odhad trvania DNA hFVIII-SQ je okolo/do 67 týždňov v testoch myší CD1 po intravenózne injekcii dávky 6×10^{13} vg/kg, potenciál vertikálneho prenosu na potomka sa skúmal pomocou Rag2-/-myši. Nezistili sa žiadne prípady prenosu v zárodočnej línii samcami myši, ktorým bola podaná dávka liečiva valoctogene roxaparovec pri vyšetrení hFVIII-SQ DNA mláďat F1 testom qPCR.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogenfosforečnan sodný, dodekahydrát (E339)
Manitol (E421)
Poloxamér 188
Chlorid sodný
Dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát (E339)
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Po rozmrazení: chemická a fyzikálna stabilita po rozmrazení bola preukázaná na dobu 10 hodín pri teplote 25 °C vrátane času zdržania v neporušenej injekčnej liekovke, času prípravy do injekčných striekačiek a času na podanie infúzie (pozri časť 6.6).

V prípade potreby je možné rozmrazenú neporušenú injekčnú liekovku (neprepichnutá zátkou) skladovať v chladničke (2 °C – 8 °C) maximálne 3 dni vo zvislej polohe a chránenú pred svetlom (napr. v pôvodnom obale).

Z mikrobiologického pohľadu sa má produkt použiť okamžite, Ak sa nepoužije okamžite, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ (pozri časť 6.6).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa a prepravujú sa v mraze pri teplote ≤ -60 °C. Liek ROCTAVIAN musí zostať zmrazený, až kým pacient nie je pripravený na liečbu s cieľom zabezpečiť životaschopný produkt na podanie pacientovi. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Skladujte vo vertikálnej polohe.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka (plastová živica vyrobená z polyméru cyklického olefínu) so zátkou (z chlorobutylovej gúmy s fluoropolymérovým poťahom), zalisovanou obrubou (hliník) a vyklápacím viečkom (polypropylén) s objemom 8 ml infúzneho roztoku.

Každá škatuľa obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Každá injekčná liekovka je iba na jednorazové použitie.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy (GMO).

Počas prípravy, podávania a likvidácie roztoku valoctogene roxaparvoec a pri manipulácii s roztokom a materiálmi, ktoré sa mohli dostať do kontaktu s roztokom (pevný a kvapalný odpad), je nutné používať osobné ochranné prostriedky (vrátane plášt'a, bezpečnostných okuliarov, masky a rukavíc).

Liek ROCTAVIAN sa nesmie vystavovať svetlu dezinfekčnej UV lampy.

Na prípravu lieku ROCTAVIAN sa musí použiť aseptická technika.

Pri zostavovaní infúzneho systému sa musí zaistiť, aby povrchy súčastí, ktoré prídu do kontaktu s roztokom lieku ROCTAVIAN, pozostávali z kompatibilných materiálov uvedených v Tabuľke 10.

Tabuľka 10: Kompatibilné materiály súčastí infúzneho systému

Súčasť	Kompatibilné materiály
Injekčné striekačky pre infúznu pumpu	Polypropylénový sud so špičkou piestu zo syntetickej gummy
Viečko injekčnej striekačky	Polypropylén
Infúzne hadičky ^a	Polyetylén
Líniový filter	Polyvinylidénfluoridový filter s polyvinylchloridovým telom
Infúzny katéter	Polymér na báze polyuretánu
Kohútiky	Polykarbonát
Ihly na natiehanie z injekčných liekoviek	Nehrdzavejúca oceľ

^a Predlžovacie hadičky nemajú byť dlhšie ako približne 100 cm.

Liek ROCTAVIAN sa musí infúzne podávať injekčnou pumpou s reguláciou prietoku.

Je nutné pripraviť nasledujúce injekčné striekačky:

- Injekčné striekačky obsahujúce liek ROCTAVIAN (počet injekčných striekačiek závisí od pacientovho objemu dávky).
- Jedna injekčná striekačka obsahujúca chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok na prepláchnutie infúznej hadičky po dokončení podávania infúzie lieku ROCTAVIAN.

Na infúziu sú potrebné veľkoobjemové, líniové infúzne filtre s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,22 mikrónov a maximálnym prevádzkovým tlakom primeraným k nastaveniam injekčnej pumpy alebo pumpy. Je nutné zabezpečiť dostupnosť dostatočného počtu náhradných filtrov, podľa špecifikácií filtra na maximálny filtrovaný objem tekutiny.

Rozmrazenie a kontrola

- ROCTAVIAN sa musí rozmrazovať pri izbovej teplote. Injekčné liekovky nerozmrazujte ani nezahrievajte žiadnym iným spôsobom. Čas rozmrazenia je približne 2 hodiny.
- Uchovávajúce každú injekčnú liekovku v jej balení, až kým nebude pripravená na rozmrazenie. ROCTAVIAN je citlivý na svetlo.
- Vytiahnite potrebný počet injekčných liekoviek z balenia.
- Skontrolujte, či nie je poškodená injekčná liekovka alebo viečko. V prípade poškodenia nepoužívajte.
- Položte injekčné liekovky do vertikálnej polohy. Ak chcete dosiahnuť optimálne rozmrazenie, rozložte ich rovnomerne alebo ich vložte do stojanov, ktoré boli uchovávané pri izbovej teplote.
- Vizualne skontrolujte, či sa rozmrazili všetky injekčné liekovky. V roztoku sa nemá nachádzať žiadny viditeľný ľad. Každú injekčnú liekovku veľmi opatrne 5-krát prevráťte. Je dôležité minimalizovať spenenie. Nechajte roztok usadnúť približne 5 minút a až potom pokračujte.
- Potom vizualne skontrolujte úplne rozmrazené injekčné liekovky. Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak roztok nie je číry, bezfarebný až svetložltý alebo ak sa v ňom nachádzajú viditeľné častice.

Z dôvodu mikrobiologickej bezpečnosti uchovávajúte rozmrazený roztok v injekčných liekovkách, až do doby natiahnutia do injekčných striekačiek na infúziu.

Časové okno na ďalšiu prípravu a podanie

Po rozmrazení sa má podanie infúzie roztoku dokončiť v rámci limitu stability 10 hodín pri teplote 25 °C (pozri časť 6.3). Čas podávania infúzie závisí od objemu infúzie, rýchlosti a odpovede pacienta a môže sa napríklad pohybovať v rozpätí 2 až 5 hodín, prípadne dlhšie, ak je hmotnosť pacienta 100 kg.

Natiahnutie do injekčných striekačiek

Pomocou ostrých ihiel veľkosti 18 až 21 pomaly natiahnite celý vypočítaný objem dávky lieku ROCTAVIAN z injekčných liekoviek do injekčných striekačiek

Pridanie líniového filtra a naplnenie infúzneho systému

- Vložte líniový filter do blízkosti miesta podania infúzie.
- Naplňte hadičky a filter liekom ROCTAVIAN.
- Pri výmene filtrov počas podávania infúzie použite chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok na naplnenie a prepláchnutie.

Podávanie

- Nepodávajte tento liek skôr ako roztok dosiahne izbovú teplotu.
- Roztok podávajte infúzne vhodnou periférnou cievou s použitím infúzneho katétra a programovateľnej injekčnej pumpy.
- Infúziu začnite rýchlosťou 1 ml/min. V prípade dobrej znášanlivosti je možné rýchlosť zvyšovať každých 30 minút o 1 ml/min až na maximálnu rýchlosť 4 ml/min (pozri časť 4.2). V prípade klinickej indikácie reakcie súvisiacej s infúziou znížte rýchlosť alebo zastavte infúziu a podľa potreby podajte doplnkové lieky ako napr. antihistaminiká na systémové použitie, kortikosteroidy a intravenózne tekutiny na zvládnutie reakcie na infúziu, prípadne pred opätovným spustením infúzie. Pri opätovnom spustení infúzie začnite rýchlosťou 1 ml/min a počas zostávajúcej infúzie zväžte podávanie rýchlosťou, ktorá bola skôr tolerovaná.
- S cieľom zabezpečiť, aby pacient dostal úplnú dávku, po infúznom podaní objemu poslednej injekčnej striekačky s liekom ROCTAVIAN infúzne podajte dostatočné množstvo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) použitím tej istej hadičky, filtra a rovnakej rýchlosti infúzneho podania.
- Počas následného obdobia pozorovania zachovajte žilový prístup (pozri časť 4.4).

Opatrenia v prípade náhodnej expozície

Všetky rozliatia valoctocogene roxaparvovec sa musia utrieť absorpčným gázovým tampónom a oblasť rozliatia sa musí dezinfikovať použitím bielicidla a alkoholových utierok.

Opatrenia na likvidáciu lieku

Nepoužitý liek a odpad, ktorý sa dostal do kontaktu s liekom ROCTAVIAN (pevný a kvapalný odpad), sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi usmerneniami týkajúcimi sa farmaceutického odpadu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1668/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. august 2022
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. júl 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku ROCTAVIAN na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii odsúhlasiť obsah a formát vzdelávacieho programu vrátane komunikačných médií, spôsobu distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu s príslušným vnútroštátnym orgánom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde sa liek ROCTAVIAN uvádza na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti, opatrovatelia a pozorovatelia, od ktorých sa očakáva predpisovanie, používanie alebo dohľad nad podávaním lieku ROCTAVIAN, mali prístup/dostali nasledujúci vzdelávací balíček. Tieto dokumenty budú preložené do miestneho jazyka s cieľom zaistiť, aby lekári a pacienti porozumeli navrhovaným zmierňujúcim opatreniam:

- Vzdelávací materiál pre lekára
- Informačný balíček pre pacienta

Vzdelávací materiál pre lekára musí obsahovať nasledujúce:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov
- Príručka pre pacienta
- Kartička pacienta

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov:

- Výber pacientov: Na liečbu liekom ROCTAVIAN majú byť pacienti vybraní na základe neprítomnosti protilátok proti AAV5 použitím príslušne schváleného testu a stavu zdravia pečene na základe údajov z laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení.
- Informovať o dôležitom identifikovanom riziku hepatotoxicity a dôležitých možných rizikách horizontálneho prenosu choroboplodných zárodkov, vývoja inhibítorov faktora VIII, malignity v súvislosti s integráciou genómu vektora a tromboembólie a podrobné informácie o tom, ako tieto riziká možno minimalizovať.
- Pred rozhodnutím o liečbe má zdravotnícky pracovník prediskutovať riziká, prínosy a nejasnosti lieku ROCTAVIAN s pacientom, keď mu prezentuje liek ROCTAVIAN ako možnosť liečby, vrátane nasledujúceho:
 - Že neboli identifikované žiadne prediktívne faktory pre neodpovedajúce ani slabé odpovedajúce osoby. Pacienti, ktorí neodpovedajú, sú stále vystavení dlhodobým rizikám.
 - Že dlhodobú liečbu nemožno predpovedať.
 - Že nebudú žiadne plány na opakované podávanie lieku pacientom, ktorí neodpovedajú alebo prestali odpovedať.
 - Pripomenutie dôležitosti zaregistrovania sa do registra následného sledovania dlhodobých účinkov pacientom.
 - Že použitie lieku ROCTAVIAN bude vo väčšine prípadov vyžadovať súbežné podávanie kortikosteroidov na manažment poškodenia pečene, ktoré tento liek môže indukovať. To vyžaduje adekvátne monitorovanie pacientov a dôkladné zváženie iných súbežných liekov, aby sa minimalizovalo riziko hepatotoxicity a potenciálne zníženého účinku lieku ROCTAVIAN.

Informačný balíček pre pacienta musí obsahovať nasledujúce:

- Písomná informácia pre používateľa
- Príručka pre pacienta
- Kartička pacienta

Príručka pre pacienta:

- Dôležitosť úplne porozumieť prínosom a rizikám súvisiacim s liečbou liekom ROCTAVIAN, čo je známe a ešte neznáme o dlhodobých účinkoch spojených s bezpečnosťou a účinnosťou.
- Preto lekár s pacientom pred rozhodnutím o začiatku liečby prediskutujte nasledujúce:
 - Že nie pre všetkých pacientov musí byť liečba liekom ROCTAVIAN prínosná a dôvody, prečo to nebolo stanovené. Pacienti neodpovedajúci na liečbu budú stále vystavení

- o dlhodobým rizikám.
- o Že liek ROCTAVIAN bude musieť byť vo väčšine prípadov súbežne podávaný s kortikosteroidmi, aby sa predišlo poškodeniu pečene, ktoré tento liek spôsobuje, a že lekár zaistí, aby boli pacienti dostupní na pravidelné krvné testy, aby sa zhodnotili odpoveď na liek ROCTAVIAN a zdravie pečene. Pacienti majú informovať zdravotníckych pracovníkov o súčasnom používaní kortikosteroidov alebo iných imunosupresív. Ak pacient nemôže užívať kortikosteroidy, lekár môže odporučiť alternatívne lieky na manažment problémov s pečeňou.
- o Že liek ROCTAVIAN obsahuje zložku vírusového vektora a môže byť spojený so zvýšeným rizikom malígneho nádoru.
- o Podrobnosti o dôležitosti identifikovaného rizika hepatotoxicity a dôležitých možných rizikách horizontálneho prenosu choroboplodných zárodkov, vývoja inhibítorov faktora VIII, malignity v súvislosti s integráciou genómu vektora a tromboembólie možno rozpoznať a minimalizovať vďaka pravidelnému monitorovaniu, ako odporúčia lekári.
- o Že pacient dostane kartičku pacienta, ktorú má ukázať akémukoľvek lekárovi alebo zdravotnej sestre, keď príde na návštevu k lekárovi.
- o Dôležitosť účasti v registri pacientov na sledovanie dlhodobého prežívania po dobu 15 rokov.

Kartička pacienta:

- Táto kartička má informovať zdravotníckych pracovníkov, že pacientovi bol podaný liek ROCTAVIAN na hemofíliu typu A.
- Pacient má ukázať kartičku pacienta lekárovi alebo zdravotnej sestre, keď pôjde na akúkoľvek návštevu lekára.
- Kartička má uvádzať špecifické zmierňujúce opatrenia na minimalizáciu rizík súvisiacich s hepatotoxicitou, horizontálnym prenosom choroboplodných zárodkov, vývojom inhibítorov faktora VIII, malignitou súvisiacou s integráciou genómu vektora a tromboembóliou.
- Kartička má varovať zdravotníckych pracovníkov, že pacient pravdepodobne podstupuje liečbu kortikosteroidmi na minimalizáciu rizika hepatotoxicity lieku ROCTAVIAN.
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na účel ďalšej charakteristiky dlhodobej účinnosti a bezpečnosti lieku ROCTAVIAN u dospelých so závažnou hemofíliou typu A (nedostatok kongenitálneho faktora VIII) bez histórie inhibítorov faktora VIII a bez zistiteľných protilátok proti AAV5 držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutoční a predloží konečné výsledky štúdie 270-401, štúdie následného sledovania pacientov zaradených do klinických štúdií.	31. júl 2038
Na účel ďalšej charakteristiky dlhodobej účinnosti a bezpečnosti lieku ROCTAVIAN u dospelých osôb so závažnou hemofíliou typu A (nedostatok kongenitálneho faktora VIII) bez histórie inhibítorov faktora VIII a bez zistiteľných protilátok proti AAV5, držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutoční a predloží konečné výsledky štúdie 270-801, retrospektívnej kohortovej štúdie pacientov liečených valoctogene roxaparvecem na základe údajov z registra, podľa dohodnutého protokolu.	30. jún 2044
Na posúdenie dlhodobej účinnosti a ďalšie informovanie o pomere prínosu a rizika lieku ROCTAVIAN u dospelých so závažnou hemofíliou typu A (nedostatok kongenitálneho faktora VIII) v širšej populácii má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať štúdiu 270-601 a predložiť jej konečné výsledky.	30. september 2042

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a odsek 4 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na účel potvrdenia účinnosti a bezpečnosti lieku ROCTAVIAN u dospelých osôb so závažnou hemofiliou typu A s (nedostatok kongenitálneho faktora VIII) bez histórie inhibítorov faktora VIII a bez zistiteľných protilátok proti AAV5 držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutoční a predloží konečné výsledky, vrátane 5-ročného následného sledovania, štúdie 270-301, jednoramennej štúdie vo fáze 3.	30. jún 2025
Na účel potvrdenia účinnosti a bezpečnosti lieku ROCTAVIAN, vhodného režimu liečby kortikosteroidmi a detekcie prediktívnych faktorov pre žiadnu alebo nízku odpoveď u dospelých osôb so závažnou hemofiliou typu A (nedostatok kongenitálneho faktora VIII) držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží konečné výsledky štúdie 270-303 (jednoramenná štúdia vo fáze 3) s pacientmi, ktorým bol podávaný profylaktický režim liečby kortikosteroidmi. Majú byť poskytnuté aj priebežné údaje z otvorených štúdií 270-203 a 270-205.	30. september 2027

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorových genómov/ml infúzny roztok
valoctocogene roxaparovec

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 16×10^{13} vektorových genómov liečiva valoctocogene roxaparovec v 8 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: E339, E421, poloxamér 188, chlorid sodný a voda na injekciu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Iba na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce a prepravujúce v mraze pri teplote ≤ -60 °C.
Uchovávajúce v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom.
Skladujúce vo vertikálnej polohe.
Po rozmrazení znovu nezmrazujúce.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.
Zlikvidujúce v súlade s miestnymi usmerneniami týkajúcimi sa farmaceutického odpadu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1668/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorových genómov/ml infúzny roztok
valoctocogene roxaparvovec
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

8 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorových genómov/ml infúzny roztok valoctocogene roxaparvovec

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Váš lekár vám dá kartičku pacienta. Pozorne si ju prečítajte a dodržiavajte pokyny, ktoré sú na nej uvedené.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ROCTAVIAN a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete ROCTAVIAN
3. Ako užívať ROCTAVIAN
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ROCTAVIAN
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ROCTAVIAN a na čo sa používa

Čo je ROCTAVIAN

ROCTAVIAN je génová terapia, ktorá obsahuje liečivo valoctocogene roxaparvovec. Produkt génovej terapie funguje tak, že do tela dodáva gén na opravu genetickej vady.

Na čo sa ROCTAVIAN používa

Tento liek sa používa na liečbu závažnej hemofilie typu A u dospelých, ktorí v súčasnosti nemajú alebo v minulosti nemali inhibítory na faktor VIII a ktorí nemajú protilátky proti vektoru vírusu AAV5.

Hemofília typu A je ochorenie, pri ktorom osoby zdedia zmenenú formu génu potrebného na produkciu faktora VIII, ktorý je základným proteínom potrebným na zrážanie krvi a zastavenie krvácania. Ľudia s hemofiliou typu A nedokážu produkovať faktor VIII a sú náchylní na epizódy vnútorného alebo vonkajšieho krvácania.

Ako ROCTAVIAN funguje

Liečivo v lieku ROCTAVIAN je založené na víruse, ktorý nespôsobuje ochorenie u ľudí. Tento vírus bol upravený tak, aby sa nemohol šíriť po tele, dokáže však doručiť funkčnú kópiu génu faktora VIII do pečňových buniek. Toto umožňuje pečňovým bunkám, aby začali vyrábať proteín faktor VIII a zvýšiť úroveň funkčného faktora VIII v krvi. Toto následne pomôže dosiahnuť normálnejšie zrážanie krvi a zabraňovanie krvácania, prípadne zníženie počtu epizód krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete ROCTAVIAN

Liek ROCTAVIAN nedostanete

- ak ste alergický na liečivo valoctocogene roxaparvovec alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte aktívnu infekciu alebo ak máte chronickú (dlhodobú) infekciu, ktorá nie je kontrolovaná liekmi, ktoré užívate, alebo ak máte zjazvenú pečeň (významná fibróza alebo cirhóza), pretože by to mohlo ovplyvniť prvotnú odpoveď vášho tela na liek ROCTAVIAN.
- ak máte protilátky na typ vírusu použitého na výrobu tohto lieku. Váš lekár vopred uskutoční testy s cieľom zistiť, či tomu tak je.

Ak sa ktorékoľvek z vyššie uvedeného na vás vzťahuje, prípadne ak si nie ste istý vyššie uvedenými informáciami, skôr ako dostanete liek ROCTAVIAN sa obráťte na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Dôležitosť zdravia pečene

- Vaša pečeň je orgán, ktorý vytvára faktor VIII po liečbe liekom ROCTAVIAN. Mali by ste sa starať o zdravie svojej pečene, aby fungovala čo najoptimálnejšie a vaše telo dokázalo produkovať faktor VIII a produkovať ho priebežne.
- Obráťte sa na svojho lekára, ktorý vám poskytne informácie o tom, ako môžete zlepšiť a udržať zdravie svojej pečene (pozri tiež časti **Liek ROCTAVIAN nedostanete** vyššie a **Iné lieky a ROCTAVIAN** a **Liek ROCTAVIAN a alkohol** nižšie).
- Môže sa stať, že váš doktor vám neodporučí liečbu liekom ROCTAVIAN v prípade, že máte ochorenie pečene, ktoré môže zabrániť dobrému fungovaniu lieku ROCTAVIAN.

Môže sa stať, že budete potrebovať užívať ďalší liek

- Môže byť potrebné, aby ste po podaní lieku ROCTAVIAN dlhší čas (2 mesiace alebo dlhšie) užívali iný liek (ako napr. kortikosteroidy). Cieľom je zvládnutie problémov s vašou pečeňou zistených testami. Kortikoidy môžu po podaní spôsobiť výskyt vedľajších účinkov. Môže sa stať, že vám váš lekár odporučí neužívať alebo odložiť liečbu liekom ROCTAVIAN v prípade, že nebude možné, aby ste kortikosteroidy dostali bezpečne, môže vám tiež odporučiť kroky, ktoré by ste mali uskutočniť na bezpečné použitie, prípadne vám dať iný liek. Pozri tiež časť 3.

Vedľajšie účinky počas alebo krátko po infúzii lieku ROCTAVIAN

- Vedľajšie účinky súvisiace s infúziou sa môžu vyskytnúť počas alebo krátko po podaní (kvapkovej) infúzie lieku ROCTAVIAN. Príznaky takýchto vedľajších účinkov sú uvedené v časti 4. **Možné vedľajšie účinky.** Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru **okamžite**, ak sa u vás prejavia tieto alebo akékoľvek iné príznaky počas infúzie alebo krátko po nej. V závislosti od vašich príznakov je možné podávanie infúzie spomaliť alebo dočasne zastaviť, prípadne vám môžu byť podané lieky na ich liečenie. Pred vašim prepustením vám váš lekár poskytne informácie o tom, čo robiť v prípade, že sa u vás vyskytnú nové vedľajšie účinky alebo vedľajšie účinky, ktoré sa vrátia po tom, čo opustíte zdravotnícke zariadenie.

Možnosť nežiaducich krvných zrazením po zvýšení hladín faktora VIII

- Po liečbe liekom ROCTAVIAN sa môže hladina proteínu faktor VIII zvýšiť. U niektorých pacientov sa na určitý čas môže zvýšiť na hladiny vyššie ako je štandardné rozpätie.

Faktor VIII je proteín nevyhnutný na vytvorenie stabilných zrazenín vo vašej krvi. V závislosti od vašich individuálnych rizikových faktorov môže zlepšenie hladín faktora VIII znamenať zvýšenie možnosti nežiaducich krvných zrazenín (nazývaných tiež „tromby“ v žilách alebo tepnách). Porozprávajte sa so svojím lekárom o vašich všeobecných rizikových faktoroch nežiaducich zrazenín a o kardiovaskulárnych ochoreniach a čo sa dá s nimi robiť. Opýtajte sa ho tiež, akým spôsobom rozlišovať príznaky nežiaducich zrazenín a čo robiť v prípade, že si myslíte, že sa u vás vyskytla.

Zabránenie darovania krvi a darovania na účely transplantácií

- Nedarujte krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Pacienti s oslabeným imunitným systémom alebo pacienti užívajúci imunosupresíva

- Ak máte oslabenú imunitu (keď je schopnosť vášho imunitného systému bojovať proti infekciám znížená) alebo užívate imunosupresíva, pred začatím liečby liekom ROCTAVIAN kontaktujte svojho lekára. Ak váš imunitný systém nefunguje správne, môže byť potrebné vaše podrobnejšie sledovanie s cieľom zabezpečiť, aby vám mohla byť podaná liečba a iné lieky, ako napr. kortikosteroidy, alebo v prípade potreby zmeny aktuálnych liekov.

Opakovaná génová terapia v budúcnosti

- Keď dostanete liek ROCTAVIAN, váš imunitný systém bude vytvárať protilátky proti plášťu vektora AAV. Zatiaľ nie je známe, či alebo za akých podmienok je možné zopakovať liečbu liekom ROCTAVIAN. Tiež zatiaľ nie je známe, či alebo za akých podmienok je možné následné použitie inej gébovej terapie.

Použitie iných liečob hemofílie

- Po podaní lieku ROCTAVIAN sa porozprávajte so svojim lekárom či a kedy by ste mali prestať používať iné liečby hemofílie a vypracovať plán liečby, t. j. čo robiť v prípade operácie, traumy, krvácania alebo iných zákrokov, ktoré by mohli zvýšiť riziko krvácania. Je veľmi dôležité pokračovať vo vašom sledovaní a kontrolách u lekára s cieľom stanoviť, či potrebujete používať iné liečby na liečbu hemofílie.

Testy na účely sledovania

Pred liečbou liekom ROCTAVIAN váš lekár uskutoční testy na vyhodnotenie zdravia vašej pečene.

Po liečbe liekom ROCTAVIAN sa uskutočnia krvné testy, ktorých cieľom je zistiť:

- či vaša pečeň začína produkovať faktor VIII, aby ste vedeli, kedy môžete prestať užívať štandardnú liečbu produktmi faktora VIII,
- koľko faktora VIII vaša pečeň priebežne produkuje,
- ako vaše pečeňové bunky reagujú na liečbu liekom ROCTAVIAN a
- či sa u vás vyvinuli inhibítory (neutralizačné protilátky) proti faktoru VIII.

Frekvencia uskutočňovania krvných testov závisí od vašej reakcie na liek ROCTAVIAN. Vo všeobecnosti, počas prvých 26 týždňov po liečbe sa budú krvné testy uskutočňovať každý týždeň a potom každé 2 až 4 týždne až do konca prvého roka. Po prvom roku sa krvné testy budú uskutočňovať s nižšou frekvenciou na základe pokynov vášho lekára. **Je dôležité, aby ste sa o harmonograme týchto krvných testov porozprávali so svojim lekárom, aby sa uskutočnili podľa potreby.**

Pretože nie všetci pacienti budú odpovedať na liek ROCTAVIAN a dôvody tohto neboli stanovené, váš lekár nebude schopný predpovedať, či budete úplne odpovedať na liečbu. Existuje možnosť, že liek ROCTAVIAN pre vás nebude prínosom a stále budete vystavený/-á dlhodobým rizikám.

Ak budete odpovedať na liečbu, nie je známe, ako dlho bude liečba trvať. Pozitívny účinok liečby bol u niektorých pacientov hlásený po dobu až päť rokov.

Neexistujú žiadne plány na podávanie lieku druhýkrát osobám, ktoré neodpovedajú alebo prestali odpovedať.

Na overenie pretrvávajúcej bezpečnosti a účinnosti odpovede na liek ROCTAVIAN môžu byť potrebné testy v rámci dlhodobého sledovania.

Riziko malignity potenciálne súvisiace s liekom ROCTAVIAN:

- ROCTAVIAN sa môže včleniť do DNA buniek pečene a existuje možnosť, že sa môže tiež včleniť do DNA iných buniek tela. Následkom toho môže liek ROCTAVIAN prispievať k riziku rakoviny. Aj keď nie sú o tom žiadne záznamy z klinických skúšaní, zostáva to možnosťou kvôli povahe lieku. Mali by ste to preto prediskutovať s lekárom. Po liečbe liekom ROCTAVIAN vám bude odporúčané, aby ste sa zaregistrovali do registra s cieľom pomôcť pri sledovaní dlhodobej bezpečnosti liečby po dobu 15 rokov, ako dobre funguje a aké vedľajšie účinky môžu byť spojené s liečbou. V prípade rakoviny môže váš lekár odobrať vzorku na ďalšie vyšetrenie.

Deti a dospievajúci

ROCTAVIAN je určený na použitie len u dospelých. Používanie lieku ROCTAVIAN u detí alebo dospievajúcich zatiaľ nebolo testované.

Iné lieky a ROCTAVIAN

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky vrátane bylinkových produktov alebo výživových doplnkov, povedzte to svojmu lekárovi pred začiatkom a po skončení liečby liekom ROCTAVIAN. Dôvodom je, aby ste sa v maximálnej možnej miere vyhli užívaniu čohokoľvek, čo by mohlo poškodiť vašu pečeň alebo ovplyvniť odpoveď na kortikosteroidy alebo liek ROCTAVIAN (ako napríklad izotretinoín, liek používaný na liečbu akné) alebo niektoré lieky na liečbu HIV (pozri časť Pacienti s oslabeným imunitným systémom alebo pacienti užívajúci imunosupresíva vyššie). Toto je dôležité najmä počas prvého roka po liečbe liekom ROCTAVIAN (pozri tiež **Upozornenia a opatrenia**).

Keďže kortikosteroidy môžu ovplyvniť imunitný (obranný) systém tela, váš lekár môže upraviť načasovanie očkování a môže vám odporučiť, aby ste počas liečby kortikosteroidmi neabsolvovali niektoré očkovanie. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho lekára.

ROCTAVIAN a alkohol

Pitie alkoholu môže mať vplyv na schopnosť vašej pečene produkovať faktor VIII po liečbe liekom ROCTAVIAN. Mali by ste sa vyhnúť alkoholu v období minimálne jedného roka po liečbe. Porozprávajte sa so svojím lekárom o tom, aké množstvo alkoholu môže byť pre vás prijateľné po prvom roku (pozri tiež **Upozornenia a opatrenia**).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Liek ROCTAVIAN sa neodporúča používať u žien, ktoré môžu otehotnieť. Zatiaľ nie je známe, či je možné liek ROCTAVIAN používať bezpečne u týchto pacientok, keďže účinky na tehotenstvo a nenarodené dieťa nie sú známe. Tiež nie je známe, či liek ROCTAVIAN prechádza do materského mlieka.

Nie sú k dispozícii informácie o účinku lieku ROCTAVIAN na mužskú alebo ženskú plodnosť.

Používanie antikoncepcie a zabránenie otehotneniu partnerky na určitý čas

- Po liečbe mužského pacienta liekom ROCTAVIAN sa pacient a akákoľvek partnerka musia vyhnúť tehotenstvu v období 6 mesiacov po skončení liečby. Musíte používať účinnú metódu antikoncepcie (napr. dvojbariérovú antikoncepciu, ako napr. kondóm a pesar). Toto slúži na zabránenie teoretického rizika prenosu génu faktora VIII z liečby otca liekom ROCTAVIAN na dieťa, pretože následky nie sú známe. Z rovnakého dôvodu nesmú mužskí pacienti 6 mesiacov darovať spermie. O vhodných metódach antikoncepcie sa porozprávajte so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Dočasné mdloby, závrat, únava a bolesti hlavy boli pozorované po infúznom podaní lieku ROCTAVIAN. Ak sa vás to týka, mali by ste byť opatrný, až kým si nebudete istý, že liek ROCTAVIAN nemá nepriaznivý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. V súvislosti s tým sa obráťte na svojho lekára.

ROCTAVIAN obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 29 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 1,5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Množstvo sodíka, ktoré dostanete, bude závisieť od počtu injekčných liekoviek s liekom ROCTAVIAN použitých pre vašu infúziu.

3. Ako užívať ROCTAVIAN

Liek ROCTAVIAN vám podá lekár, ktorý sa špecializuje na liečbu vášho zdravotného stavu.

Lekár vypočíta vašu správnu dávku na základe vašej telesnej hmotnosti.

Liečba liekom ROCTAVIAN pozostáva z **jedinej (kvapkovej) infúzie podanej do žily**. Podanie infúzie môže trvať niekoľko hodín.

Infúzia vám bude podaná v zdravotníckom zariadení. Počas podávania a po podaní infúzie budete sledovaný s cieľom zistiť možné vedľajšie účinky.

Po prijatí rozhodnutia, že ďalšie sledovanie nie je potrebné, budete môcť odísť domov (väčšinou neskôr v ten istý deň).

Ďalšie lieky, ktoré môžete potrebovať

Je možné, že určitý čas (napríklad 2 mesiace alebo dlhšie) po liečbe liekom ROCTAVIAN budete musieť užívať ďalší liek (ako napr. kortikosteroidy) na zlepšenie vašej odpovede na liečbu. Je dôležité, aby ste užívali tento doplnkový liek v súlade s uvedenými pokynmi. Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa akéhokoľvek predpísaného doplnkového lieku a porozprávajte sa so svojim lekárom o možných vedľajších účinkoch a sledovaní, ktoré môže byť potrebné.

Ak dostanete viac lieku ROCTAVIAN, ako máte

Keďže tento liek sa podáva v nemocnici a dávku vypočíta a skontroluje tím zdravotnej starostlivosti, je nepravdepodobné, že dostanete príliš veľa lieku. Ak dostanete príliš veľa lieku ROCTAVIAN, môžete mať vyššie hladiny faktora VIII ako je potrebné, čím sa môže teoreticky zvýšiť možnosť nežiaducich krvných zrazenín. Ak sa tak stane, váš lekár vás bude liečiť podľa potreby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Vedľajšie účinky súvisiace s infúziou sa môžu vyskytnúť počas alebo krátko po infúzii (štandardne môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí). Ak sa u vás počas alebo krátko po infúzii vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich príznakov alebo akýkoľvek iný príznak, **okamžite** sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- Žihľavka alebo iné vyrážky, svrbenie
- Ťažkosti s dýchaním, kýchanie, kašľanie, nádcha, slzenie očí, škrabanie v hrdle
- Nevoľnosť (napínanie na vracanie), hnačka
- Vysoký alebo nízky krvný tlak, rýchly tep, mdloby
- Bolesť svalov, bolesť chrbta
- Horúčka, triaška, zimnica

Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť samostatne alebo v kombinácii. V závislosti od vašich príznakov je možné podávanie infúzie spomaliť alebo dočasne zastaviť, prípadne vám môžu byť podané lieky na ich liečenie. Pred vašim prepustením vám váš lekár poskytne informácie o tom, čo robiť v prípade, že sa u vás vyskytne nový alebo opakujúci sa vedľajší účinok po tom, čo opustíte zdravotnícke zariadenie.

Zvýšené hladiny pečeňových proteínov sa vyskytlo po infúznom podaní lieku ROCTAVIAN. V niektorých prípadoch sa tieto zvýšenia vyskytli súčasne so znížením hladín faktora VIII. Zvýšenia hladín pečeňových proteínov zistené z krvných testov môžu byť dôvodom na začatie liečby kortikosteroidom.

S liekom ROCTAVIAN sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky. Niektoré z týchto vedľajších účinkov sa môžu vyskytnúť počas alebo krátko po infúzii.

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- Zvýšené hladiny pečeňových proteínov zistené z krvných testov
- Nevoľnosť (napínanie na vracanie)
- Bolesť hlavy
- Faktor VIII vyšší ako štandardné hladiny
- Únava
- Hnačka
- Bolesť brucha
- Vracanie
- Zvýšené hladiny proteínu kreatínfosfokináza (CPK) (enzým, ktorý sa uvoľňuje do krvi pri poškodení svalov) zistené z krvných testov

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- Vyrážka (vrátane žihľavky alebo iných foriem vyrážky)
- Pálenie záhy (dyspepsia)
- Bolesť svalov
- Príznaky podobné chrípke
- Závrat
- Svrbenie
- Zvýšený krvný tlak
- Alergická reakcia

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- Mdloby
- Ťažkosti s dýchaním

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ROCTAVIAN

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

ROCTAVIAN budú uchovávať zdravotnícki pracovníci vo vašom zdravotníckom zariadení. Musí sa uchovávať vo vertikálnej polohe a v pôvodnej škatuli (na ochranu pred svetlom).

Musí sa uchovávať a prepravovať v mraze pri teplote ≤ -60 °C. Po rozmrazení sa musí použiť najneskôr do 10 hodín pri teplote 25 °C (vrátane času zdržania v injekčnej liekovke a injekčnej striekačke a času na podanie infúzie) alebo zlikvidovať. V prípade potreby je možné rozmrazení, neporušenú injekčnú liekovku (neprepichnutá zátka) skladovať v chladničke (2 °C – 8 °C) maximálne 3 dni vo vertikálnej polohe a chránenú pred svetlom (napr. v pôvodnej škatuli).

Rozmrazený liek ROCTAVIAN sa nesmie použiť, ak roztok nie je číry a bezfarebný až svetložltý.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ROCTAVIAN obsahuje

- Liečivo je valoctocogene roxaparroveň.
- Ďalšie zložky sú: hydrogenfosforečnan sodný, dodekahydrát (E339), manitol (E421), poloxamér 188, chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát (E339) a voda na injekciu.
Informácie o celkovom obsahu sodíka sú uvedené na konci časti 2 **ROCTAVIAN obsahuje sodík**.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy (GMO).

Ako vyzerá ROCTAVIAN a obsah balenia

Po rozmrazení je liek ROCTAVIAN číry, bezfarebný až svetložltý infúzny roztok. Dodáva sa v injekčnej liekovke.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka 8 ml

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie. Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dôležité: Pred použitím lieku ROCTAVIAN si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC).

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Každá injekčná liekovka je iba na jednorazové použitie.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy (GMO).

Počas prípravy, podávania a likvidácie roztoku valoctogene roxaparvec a pri manipulácii s roztokom a materiálmi, ktoré sa mohli dostať do kontaktu s roztokom (pevný a kvapalný odpad), je nutné používať osobné ochranné prostriedky (vrátane plášťa, ochranných okuliarov, masky a rukavíc).

Liek ROCTAVIAN sa nesmie vystavovať svetlu dezinfekčnej UV lampy. Na prípravu lieku ROCTAVIAN sa musí použiť aseptická technika.

Pri zostavovaní infúzneho systému sa musí zaistiť, aby povrchy súčastí, ktoré prídu do kontaktu s roztokom lieku ROCTAVIAN, pozostávali z kompatibilných materiálov uvedených v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Kompatibilné materiály súčastí infúzneho systému

Súčasť	Kompatibilné materiály
Injekčné striekačky pre infúziu pumpu	Polypropylénový sud so špičkou piestu zo syntetickej gumy
Viečko injekčnej striekačky	Polypropylén
Infúzne hadičky ^a	Polyetylén
Líniový filter	Polyvinylidénfluoridový filter s polyvinylchloridovým telom
Infúzny katéter	Polymér na báze polyuretánu
Kohútiky	Polykarbonát
Ihly na natiehanie z injekčných liekoviek	Nehrdzavejúca oceľ

^a Predlžovacie hadičky nemajú byť dlhšie ako približne 100 cm.

Liek ROCTAVIAN sa musí infúzne podávať injekčnou pumpou s reguláciou prietoku.

Je nutné pripraviť nasledujúce injekčné striekačky:

- Injekčné striekačky obsahujúce liek ROCTAVIAN (počet injekčných striekačiek závisí od pacientovho objemu dávky).
- Jedna injekčná striekačka obsahujúca chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok na prepláchnutie infúznej hadičky po dokončení podávania infúzie lieku ROCTAVIAN.

Na infúziu sú potrebné veľkoobjemové, líniové infúzne filtre s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,22 mikrónov a maximálnym prevádzkovým tlakom primeraným k nastaveniam injekčnej pumpy alebo pumpy. Je nutné zabezpečiť dostupnosť dostatočného počtu náhradných filtrov, podľa špecifikácií filtra na maximálny filtrovaný objem tekutiny.

Rozmrazenie a kontrola

- ROCTAVIAN sa musí rozmrazovať pri izbovej teplote. Injekčné liekovky nerozmrazujte ani nezahrievajte žiadnym iným spôsobom. Čas rozmrazenia je približne 2 hodiny.
- Uchovávajú každú injekčnú liekovku v jej balení, až kým nebude pripravená na rozmrazenie. ROCTAVIAN je citlivý na svetlo.
- Vytiahnite potrebný počet injekčných liekoviek z balenia.
- Skontrolujte, či nie je poškodená injekčná liekovka alebo viečko. V prípade poškodenia nepoužívajte.
- Položte injekčné liekovky do vertikálnej polohy. Ak chcete dosiahnuť optimálne rozmrazenie, rozložte ich rovnomerne alebo ich vložte do stojanov, ktoré boli uchovávané pri izbovej teplote.

- Vizualne skontrolujte, či sa rozmrazili všetky injekčné liekovky. V roztoku sa nemá nachádzať žiadny viditeľný ľad. Každú injekčnú liekovku veľmi opatrne 5-krát prevráťte. Je dôležité minimalizovať spenenie. Nechajte roztok usadnúť približne 5 minút a až potom pokračujte.
- Potom vizualne skontrolujte úplne rozmrazené injekčné liekovky. Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak roztok nie je číry, bezfarebný až svetložltý alebo ak sa v ňom nachádzajú viditeľné častice.

Z dôvodu mikrobiologickej bezpečnosti uchovávajte rozmrazený roztok v injekčných liekovkách, až do doby natiahnutia do injekčných striekačiek na infúziu.

Časové okno na ďalšiu prípravu a podanie

Po rozmrazení sa má podanie infúzie roztoku dokončiť v rámci limitu stability 10 hodín pri teplote 25 °C. Čas podávania infúzie závisí od objemu infúzie, rýchlosti a odpovede pacienta a môže sa napríklad pohybovať v rozpätí 2 až 5 hodín, prípadne dlhšie, ak je hmotnosť pacienta 100 kg.

Natiahnutie do injekčných striekačiek

Pomocou ostrých ihl veľkosti 18 až 21 pomaly natiahnite celý vypočítaný objem dávky lieku ROCTAVIAN z injekčných liekoviek do injekčných striekačiek.

Pridanie líniového filtra a naplnenie infúzneho systému

- Vložte líniový filter do blízkosti miesta podania infúzie.
- Naplňte hadičky a filter liekom ROCTAVIAN.
- Pri výmene filtrov počas podávania infúzie použite chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok na naplnenie a prepláchnutie.

Podávanie

- Nepodávajte tento liek skôr ako roztok dosiahne izbovú teplotu.
- Roztok podávajte infúzne vhodnou periférnou cieovou s použitím infúzneho katétra a programovateľnej injekčnej pumpy.
- Infúziu začnite rýchlosťou 1 ml/min. V prípade dobrej znášanlivosti je možné rýchlosť zvyšovať každých 30 minút o 1 ml/min až na maximálnu rýchlosť 4 ml/min. V prípade klinickej indikácie reakcie súvisiacej s infúziou znížte rýchlosť alebo zastavte infúziu a podľa potreby podajte doplnkové lieky ako napr. systémové antihistaminiká, kortikosteroidy a intravenózne tekutiny na zvládnutie reakcie na infúziu, prípadne pred opätovným spustením infúzie. Pri opätovnom spustení infúzie začnite rýchlosťou 1 ml/min a počas zostávajúcej infúzie zväzťe podávanie rýchlosťou, ktorá bola skôr tolerovaná.
- S cieľom zabezpečiť, aby pacient dostal úplnú dávku, po infúznom podaní objemu poslednej injekčnej striekačky s liekom ROCTAVIAN infúzne podajte dostatočné množstvo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) použitím tej istej hadičky, filtra a rovnakej rýchlosti infúzneho podania.
- Počas následného obdobia pozorovania zachovajte žilový prístup.

Opatrenia v prípade náhodnej expozície

Všetky rozliatia valocetogene roxaparvovec sa musia utrieť absorpčným gázovým tampónom a oblasť rozliatia sa musí dezinfikovať použitím bielidla a alkoholových utierok.

Opatrenia na likvidáciu lieku

Nepoužitý liek a odpad, ktorý bol v kontakte s liekom ROCTAVIAN (pevný a kvapalný odpad), sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi usmerneniami týkajúcimi sa farmaceutického odpadu.