

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenom/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Valaktokogen-roxaparvovek är ett läkemedel för gentterapi som uttrycker den B-domän-avlägsnade SQ-formen av human koagulationsfaktor VIII (hFVIII-SQ). Det är en icke-replikerande rekombinant adenoassocierad virusserotyp AAV5-baserad vektor som innehåller cDNA från den B-domän-avlägsnade SQ-formen av human koagulationsfaktor VIII-genen under kontroll av en leverspecifik promotor.

Valaktokogen-roxaparvovek produceras i ett baculovirusuttryckssystem som framställts från celler av *Spodoptera frugiperda* (Sf9-cellinje) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje ml valoktokogen-roxaparvovek infusionsvätska, lösning innehåller 2×10^{13} vektorgenom.

Varje injektionsflaska innehåller 16×10^{13} vektorgenom av valoktokogen-roxaparvovek i 8 ml lösning.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 29 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

En klar, färglös till blekt gul lösning med ett pH-värde på 6,9–7,8 och en osmolaritet på 364–445 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ROCTAVIAN är avsett för behandling av svår hemofili A (medfödd faktor VIII-brist) hos vuxna patienter utan anamnes på antikroppar mot koagulationsfaktor VIII och utan detekterbara antikroppar mot adenoassocierat virus av serotyp 5 (AAV5).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och/eller blödningssjukdomar. Läkemedlet ska administreras i en miljö där personal och utrustning omedelbart finns tillgängliga för att behandla infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.8).

ROCTAVIAN ska endast administreras till patienter som har uppvisat frånvaro av anti-AAV5-antikroppar med en validerad analys.

Dosering

Rekommenderad dos för ROCTAVIAN är 6×10^{13} vektor genom per kilogram (vg/kg) kroppsvikt, som ska administreras som en intravenös infusion.

Beräkning av patientens dos i milliliter (ml) och antalet injektionsflaskor som behövs

- Beräkning av patientens dosvolym i ml:

Kroppsvikt i kg multiplicerat med 3 = dos i ml

Multiplikationsfaktorn 3 representerar per kilogram-dosen (6×10^{13} vg/kg) dividerat med mängden vektor genom per ml av ROCTAVIAN-lösningen (2×10^{13} vg/ml).

- Beräkning av antalet injektionsflaskor som ska tinas:

Patientens dosvolym (ml) dividerat med 8 = antalet injektionsflaskor som ska tinas (avrunda uppåt till nästa heltal för att få antalet injektionsflaskor).

Divisionsfaktorn 8 representerar minimivolymer av ROCTAVIAN som kan extraheras från en injektionsflaska (8 ml).

Tabell 1: Exempel på dosvolym och antalet injektionsflaskor som ska tinas

Patientens vikt	Patientens dosvolym (ml) (kroppsvikt multiplicerat med 3)	Antalet injektionsflaskor som ska tinas (dosvolym dividerat med 8, sedan avrundat uppåt)
70 kg	210 ml	27 injektionsflaskor (avrundat uppåt från 26,25)

Utsättning av faktor VIII-koncentrat/hemostatiska medel

Vid utsättning av faktor VIII-koncentrat/hemostatiska medel ska läkaren ta följande i beaktande:

- Patientens faktor VIII-aktivitetsnivåer är tillräckliga för att förhindra spontana blödningsepisoder.
- Varaktigheten av effekten av faktor VIII-koncentrat/hemostatiska medel.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Säkerheten och effekten för valoktokogen-roxaparvovek hos patienter med leversjukdomar har inte fastställts. Valoktokogen-roxaparvovek är kontraindicerat för patienter med akuta eller okontrollerade kroniska hepatitinfektioner eller för patienter med känd signifikant leverfibros eller cirros (se avsnitt 4.3). Läkemedlet rekommenderas inte för användning hos patienter med andra leversjukdomar (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

Inga dosjusteringar rekommenderas för äldre patienter. Begränsade data finns tillgängliga för patienter som är 65 år eller äldre.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ROCTAVIAN för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

ROCTAVIAN ska administreras via intravenös infusion.

Infundera inte som intravenös ”push”- eller bolusdos.

Läkemedlet ska administreras i en miljö där personal och utrustning omedelbart finns tillgängliga för att behandla infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Administrering av ROCTAVIAN kan börja med en infusionshastighet på 1 ml/min, som kan ökas var 30:e minut med 1 ml/min upp till en maximal hastighet på 4 ml/min. Infusionshastigheten kan sänkas eller avbrytas om patienten utvecklar en infusionsrelaterad reaktion (se avsnitt 4.4).

Detaljerade anvisningar om beredning, administrering och kassering av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva infektioner, antingen akuta eller okontrollerade kroniska, eller patienter med känd signifikant leverfibros eller cirros (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Patienter med befintliga antikroppar mot AAV5-vektorkapsiden

Erfarenheten av patienter med befintliga antikroppar mot AAV5-vektorkapsider är begränsad. I studie 270-201 och 70-301 exkluderades patienter med detekterbara anti-AAV5-antikroppar vid screening (se avsnitt 5.1).

Anti-AAV5-antikroppar kan uppstå efter naturlig exponering. Eftersom det ännu inte är känt om och under vilka omständigheter valoktokogen-roxaparovvek på ett säkert och effektivt sätt kan administreras till patienter med befintliga anti-AAV5-antikroppar är detta läkemedel inte indicerat för användning hos patienter med detekterbara anti-AAV5-antikroppar. Före administreringen måste frånvaron av antikroppar mot AAV5 ha påvisats med hjälp av en lämpligt validerad analys (se avsnitt 4.1 och 4.2).

Leverreaktioner och potentiell inverkan på leversjukdomar och hepatotoxiska substanser

Leversjukdomar och hepatotoxiska substanser

Erfarenheterna av patienter som har leversjukdomar eller som får potentiellt hepatotoxiska läkemedel är begränsade (se avsnitt 5.1). Säkerhet och effekt för ROCTAVIAN under dessa omständigheter har inte fastställts. Effekten för valoktokogen-roxaparvovek är beroende av hepatocellulärt uttryck av hFVIII-SQ. Det är inte känt i vilken utsträckning ett reducerat antal transducerbara leverceller (till exempel på grund av cirros) eller förlust av transducerade leverceller över tid (till exempel på grund av aktiv hepatit eller exponering för hepatotoxiska medel) kan påverka den terapeutiska effekten av valoktokogen-roxaparvovek.

Valoktokogen-roxaparvovek är kontraindicerat för patienter med akuta eller okontrollerade kroniska hepatitinfektioner eller för patienter med känd signifikant leverfibros eller cirros (se avsnitt 4.3). Detta läkemedel rekommenderas inte för patienter med andra leversjukdomar, avvikande laboratorievärden för leverfunktion (ALAT, ASAT, GGT eller totalt bilirubin över 1,25 gånger ULN baserat på minst 2 mätningar, eller INR på 1,4 eller högre) eller för patienter med anamnes på maligna levertumörer (se Övervakning av leverfunktion och faktor VIII). Patienterna ska screenas beträffande maligna levertumörer innan valoktokogen-roxaparvovek förskrivs.

Innan detta läkemedel används hos patienter som har en leversjukdom eller som får potentiellt hepatotoxiska läkemedel ska läkaren ta risken för reducerad terapeutisk effekt och allvarligare leverreaktioner samt ett potentiellt behov av att ändra samtidiga läkemedel i beaktande, med tid för en washout-period efter behov (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Effekten av alkoholkonsumtion på styrkan och varaktigheten av den terapeutiska effekten är inte känd. I kliniska studier har vissa förhöjningar av ALAT-värden kunnat kopplas till alkoholkonsumtion. Det är rekommenderat att patienter avstår från alkoholkonsumtion i minst ett år efter administreringen av detta läkemedel och därefter begränsar alkoholintaget.

Leverreaktioner

Efter administrering av valoktokogen-roxaparvovek upplevde majoriteten av patienterna (83 %) leverreaktioner som påvisades av en höjning av ALAT (se avsnitt 4.8), där vissa reaktioner hade ett tidsmässigt samband med ett minskat uttryck av faktor VIII-transgenproteinet. Mekanismen för dessa reaktioner har ännu inte fastställts.

ALAT- och faktor VIII-aktivitetsnivåerna ska övervakas efter administrering av valoktokogen-roxaparvovek (se Övervakning av leverfunktion och faktor VIII), och behandling med kortikosteroider ska sättas in som svar på ALAT-förhöjningar efter behov, för att behandla leverreaktioner och förhindra eller dämpa en potentiell minskning av det transgena uttrycket.

När indikationen och tidpunkten för administrering av valoktokogen-roxaparvovek fastställs för en enskild patient ska läkaren se till att patienten är tillgänglig för noggrann övervakning av leverrelaterade laboratorieparametrar och faktor VIII-aktivitet efter administreringen och verifiera att riskerna associerade med kortikosteroidregimen är godtagbara för den enskilda patienten. Erfarenheterna av regimer med andra immunsuppressiva medel är begränsade (se avsnitt 4.8).

Faktor VIII-analyser

Faktor VIII-aktiviteten som produceras av ROCTAVIAN i human plasma är högre om den mäts med enstegskoaguleringsanalys (OSA) jämfört med kromogen substratanalys (CSA). I kliniska studier fanns det en stark korrelation mellan faktor VIII-aktivitetsnivåer i OSA- och CSA-analyser över hela intervallet för resultaten från respektive analys. För klinisk rutinövervakning av faktor VIII-aktivitetsnivåer kan båda analyser användas. Omvandlingsfaktorn mellan dessa analyser kan baserat på resultat från kliniska studier beräknas vara $OSA = 1,5 \times CSA$. Till exempel beräknas en faktor VIII-aktivitetsnivå på 50 IE/dl med CSA till en nivå på 75 IE/dl med OSA. Följande centrala

laboratorietester användes i kliniska studier: ellaginsyra för OSA (liknande resultat erhöles för kiseldioxid och kaolinit) och bovin faktor IX för CSA (liknande resultat erhöles för human faktor XI).

Vid byte från hemostatiska läkemedel (t.ex. emicizumab) innan behandling med valoktokogen-roxaparvovek ska läkaren läsa den relevanta produktinformationen för att undvika potentiell interferens av faktor VIII-aktivitetsanalys under övergångsperioden.

Övervakning av leverfunktion och faktor VIII

Under det första året efter administrering av ROCTAVIAN är syftet med övervakning av lever och faktor VIII att upptäcka ALAT-förhöjningar, där minskad faktor VIII-aktivitet kan förekomma, vilket kan tyda på att behandling med kortikosteroider kan behöva sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.8). Efter det första året efter administrering är syftet med övervakning av lever och faktor VIII att rutinmässigt bedöma leverhälsa respektive blödningsrisk.

En bedömning av leverhälsa vid baslinjen (inklusive leverfunktionstest inom 3 månader och aktuell fibrosbedömning genom antingen avbildning med t.ex. ultraljudselastografi eller genom laborietester inom 6 månader) ska göras innan ROCTAVIAN administreras. Överväg att göra åtminstone två ALAT-mätningar innan administreringen, eller använd ett genomsnitt av tidigare ALAT-mätningar för att fastställa patientens ALAT vid baslinjen. Det rekommenderas att leverfunktionen bedöms multidisciplinärt och att en hepatolog involveras för att kunna anpassa övervakningen på bästa sätt efter den enskilda patientens tillstånd.

Använd (när det är möjligt) samma laboratorium för levertester vid baslinjen och övervakning över tid, särskilt inom tidsramen för beslut om behandling med kortikosteroider, för att minimera effekten av variabilitet mellan laboratorier.

Efter administreringen ska patientens ALAT- och faktor VIII-aktivitetsnivåer övervakas enligt tabell 2. Som stöd vid tolkningen av ALAT-resultat ska övervakningen av ALAT kompletteras med övervakning av aspartataminotransferas (ASAT) och kreatinfosfokinas (CPK) för att hjälpa till att utesluta alternativa orsaker till förhöjda ALAT-värden (inklusive potentiellt hepatotoxiska läkemedel eller preparat, alkoholkonsumtion eller ansträngande träning). Baserat på patientens ALAT-förhöjningar kan behandling med kortikosteroider vara indicerat (se "Behandling med kortikosteroider"). Veckovis övervakning rekommenderas, och när det är kliniskt indicerat, under nedtrappning av kortikosteroider.

Patientens tillgänglighet för regelbunden övervakning av leverrelaterade laboratorieparametrar och faktor VIII-aktivitet efter administreringen ska säkerställas.

Tabell 2: Övervakning av leverfunktion och faktor VIII-aktivitet

	Mätningar	Tidsram	Övervakningsfrekvens^a
Före administrering	Leverfunktionstester	Inom 3 månader före infusionen	Baslinjemått
	Aktuell fibrosbedömning	Inom 6 månader före infusionen	
Efter administrering	ALAT och faktor VIII-aktivitet ^b	Första 26 veckorna	Veckovis
		Vecka 26 till 52 (år 1)	Varannan till var fjärde vecka

	Mätningar	Tidsram	Övervakningsfrekvens ^a
		År 1 till slutet av år 2	• Var tredje månad för patienter med faktor VIII-aktivitetsnivåer > 5 IE/dl • Överväg mer frekvent övervakning av patienter med faktor VIII-aktivitetsnivåer ≤ 5 IE/dl och överväg stabiliteten av faktor VIII-nivåer och evidens på blödning.
		Efter år 2	• Var sjätte månad för patienter med faktor VIII-aktivitet > 5 IE/dl • Överväg mer frekvent övervakning av patienter med faktor VIII-aktivitetsnivåer ≤ 5 IE/dl och överväg stabiliteten av faktor VIII-nivåer och evidens på blödning.

^a Veckovis övervakning rekommenderas, och när det är kliniskt indicerat, under nedtrappning av kortikosteroider. Justering av övervakningsfrekvensen kan också vara indicerat beroende på den enskilda situationen.

^b Övervakningen av ALAT ska kompletteras av övervakning av ASAT och CPK för att utesluta alternativa orsaker till förhöjda ALAT-värden (inklusive potentiellt hepatotoxiska läkemedel eller preparat, alkoholkonsumtion eller ansträngande träning).

Om en patient återgår till profylaktisk användning av faktor VIII-koncentrat/hemostatiska medel, överväg att genomföra övervakning och hantering enligt anvisningarna för dessa preparat. En årlig hälsokontroll ska innefatta leverfunktionstester.

Variabilitet i faktor VIII-aktivitet

Interindividuell variabilitet i faktor VIII-aktivitetsnivå observerades efter administrering utan några identifierade potentiella faktorer för variabilitet. I studie 270-301 kunde interindividuell variabilitet inte förklaras genom patienternas egenskaper eller demografiska uppgifter vid baslinjen eller andra prediktiva faktorer. Vissa patienter hade låga faktor VIII-aktivitetsnivåer efter ROCTAVIAN-behandling men kunde ändå uppnå en klinisk fördel beträffande en minskning av behovet av exogen faktor VIII och årliga blödningsfrekvenser. En trend med lägre faktor VIII-aktivitetsnivåer observerades hos svarta patienter inom studiepopulationen. Givet det lilla urvalet, den begränsade mängden kliniker som registrerade svarta patienter jämfört med den fullständiga populationen, förekomsten av potentiella störfaktorer och flera post hoc-analyser, var den här trenden inte tillräcklig för att dra meningsfulla slutsatser om skillnaderna i svarsfrekvenser baserat på ursprung eller andra faktorer häri som påverkar faktor VIII-uttrycket efter infusion av valoktokogen-roxaparvovek. Trots skillnaderna i faktor VIII-aktivitetsnivåer var annualiserad blödningsfrekvens (ABR) och årlig faktor VIII-användning liknande för alla ursprung.

Behandling med kortikosteroider

I studie 270-301 sattes kortikosteroider in vid observerade förhöjda ALAT-värden för att dämpa potentiella inflammatoriska svar och associerade möjliga reduktioner i faktor VIII-uttrycket. Den rekommenderade kortikosteroidregimen baserat på nuvarande klinisk erfarenhet tillhandahålls. Det rekommenderas att kortikosteroidens produktinformation granskas beträffande risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder.

Om patientens ALAT ökar till mer än $1,5 \times$ baslinjen (se definition av baslinje ovan under Övervakning av leverfunktion och faktor VIII) eller över ULN rekommenderas det att utvärdera alternativa orsaker till förhöjda ALAT-värden (inklusive potentiellt hepatotoxiska läkemedel eller preparat, alkoholkonsumtion eller ansträngande träning). Överväg upprepad ALAT-laboratorietestning inom 24 till 48 timmar och, om det är kliniskt indicerat, att utföra ytterligare tester för att utesluta alternativa orsaker (se avsnitt 4.5). Om det inte finns någon alternativ orsak till de förhöjda ALAT-värdena ska kortikosteroider omgående sättas in med en daglig dos på 60 mg prednison (eller motsvarande dos av annan kortikosteroid) i 2 veckor. Den dagliga kortikosteroiddosen kan sättas ut stegvis enligt tabell 3. För patienter med ALAT-nivåer vid baslinjen mellan $> ULN$ och $1,25 \times ULN$ ska kortikosteroidregimen sättas in enligt beskrivningen i tabell 3 om deras ALAT stiger över $1,5 \times$ baslinjen.

Hos patienter som inte har uppnått faktor VIII-aktivitetsnivåer på minst 5 IE/dl efter 5 månader medförde administrering av kortikosteroider ingen förbättring av faktor VIII-uttrycket. Nyttan med att sätta in en ny eller förlänga en kortikosteroidkur bortom 5 månader i denna population är begränsad, såvida inte avsikten är att hantera signifikant förhöjda ALAT-värden eller om det finns oro kring leverhälsan.

Informationen om nyttan av att sätta in en ny kortikosteroidkur efter det första året efter administrering av ROCTAVIAN är begränsad.

Tabell 3: Rekommenderad kortikosteroidregim som svar på ALAT-förhöjningar

	Regim (prednison eller motsvarande dos av annan kortikosteroid)
Startdos^a	60 mg dagligen i 2 veckor
Nedtrappning^b	40 mg dagligen i 3 veckor 30 mg dagligen i 1 vecka 20 mg dagligen i 1 vecka 10 mg dagligen i 1 vecka

^a Om ALAT fortsätter att stiga eller inte har förbättrats efter 2 veckor ska kortikosteroiddosen ökas upp till maximalt 1,2 mg/kg efter att ha uteslutit alternativa orsaker till förhöjda ALAT-värden.

^b Nedtrappning av kortikosteroider kan starta efter 2 veckor om ALAT-nivåerna förblir stabila och/eller tidigare när ALAT-nivåerna börjar sjunka. Nedtrappningen kan individanpassas baserat på förloppet för leverfunktion, med hänsyn till patientens medicinska tillstånd, kortikosteroidtolerans och risken för abstinenseffekter.

Om kortikosteroider är kontraindicerade kan annan immunsuppressiv behandling övervägas. Det rekommenderas att föra en multidisciplinär dialog där en hepatolog involveras för att på bästa sätt kunna anpassa alternativet till kortikosteroider och övervakningen efter den enskilda patientens tillstånd. Läkaren ska även överväga att sätta ut kortikosteroider i fall där dessa är ineffektiva eller inte tolereras. Erfarenheterna av alternativa immunhämmande läkemedel är begränsade (se avsnitt 4.8). Om ALAT-värdena inte har förbättrats trots 4 veckor på maxdosen av kortikosteroider och är över $3 \times ULN$ kan alternativa immunhämmande läkemedel övervägas, och överväg dessutom ytterligare undersökning av alternativa orsaker till förhöjda ALAT-värden.

Undersökningar pågår för att fastställa den optimala kortikosteroidregimen.

Patientens möjlighet att få de kortikosteroider som kan krävas under en längre tid ska utvärderas. Det ska säkerställas att riskerna som är förknippade med den förskrivna regimen sannolikt är acceptabla för den enskilda patienten.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner mot valoktokogen-roxaparvovek kan ha flera manifestationer (som hudrelaterade, mukosala, andningsrelaterade, gastrointestinala och kardiovaskulära manifestationer och pyrexia) och kan kräva sänkt infusionshastighet, avbruten infusion, farmakologisk intervention och en längre tids observation (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Patienter ska övervakas under och efter infusionen beträffande möjliga akuta infusionsreaktioner (se avsnitt 4.8). När patienten skrivs ut ska han eller hon få anvisningar om att uppsöka vård om en ny eller återkommande reaktion uppstår.

Risk för trombotiska händelser

En ökning av faktor VIII-aktiviteten kan bidra till en patients individuella, multifaktoriella risk för venösa och arteriella trombotiska händelser. Det finns ingen erfarenhet av patienter med relevant anamnes på venösa eller arteriella trombotiska/tromboemboliska händelser eller känd anamnes på trombofili.

Vissa patienter har upplevt höjningar av faktor VIII-aktiviteten till nivåer som överskrider ULN (se avsnitt 4.8).

Patienter ska utvärderas både före och efter administreringen av valoktokogen-roxaparvovek beträffande riskfaktorer för trombos och allmänna kardiovaskulära riskfaktorer. Ge patienterna råd om sitt individuella tillstånd baserat på uppnådda faktor VIII-aktivitetsnivåer. Patienterna ska omedelbart uppsöka vård om de observerar några tecken eller symtom som kan tyda på en trombotisk händelse.

Preventivmedel vid utsöndring av transgent DNA i sperma

Manliga patienter ska informeras om behovet av preventivmedel för dem själva och för deras fertila kvinnliga partner (se avsnitt 4.6).

Donationer av blod, organ, vävnad eller celler

Det saknas erfarenhet av donation av blod eller organ, vävnad och celler för transplantation efter AAV-vektorbaserad genterapi. Därför får patienter som har behandlats med detta läkemedel inte donera blod eller organ, vävnad eller celler för transplantation. Denna information tillhandahålls på patientkortet som ska ges till patienten efter behandlingen.

Patienter med nedsatt immunsystem

Inga patienter med nedsatt immunsystem, inklusive patienter som fick immunsuppressiv behandling inom 30 dagar före valoktokogen-roxaparvovek-infusionen, ingick i de kliniska studierna som genomfördes före registreringen. Säkerhet och effekt för detta läkemedel hos dessa patienter har inte fastställts. Användning hos patienter med nedsatt immunsystem baseras på förskrivarens bedömning, med hänsyn till patientens allmänna hälsa och potential för användning av kortikosteroider efter behandlingen med valoktokogen-roxaparvovek.

Hiv-positiva patienter

Endast ett fåtal patienter med hiv-infektion har behandlats med valoktokogen-roxaparvovek som del av de kliniska studierna. Bland dessa upplevde en patient förhöjda leverenzymen som tyder på interaktion med efavirenz i patientens hiv-behandlingsregim. Med tanke på att risken för hepatotoxicitet och/eller effekten på faktor VIII-uttrycket ska hiv-patientens befintliga antiretroviral

behandlingsregim noggrant utvärderas före insättning av behandling och efter behandling med valoktokogen-roxaparvovek. Läkaren som behandlar hiv-infektionen ska konsulteras för att överväga om en mindre hepatotoxisk antiretroviral behandlingsregim kan vara tillgänglig och lämplig för patienten, och om den är indicerad, föra över patienten till den nya antiretrovirala behandlingsregimen när så är lämpligt (se avsnitt 4.5).

Patienter med aktiva infektioner

Det finns ingen erfarenhet av administrering av ROCTAVIAN till patienter med akuta infektioner (till exempel akuta luftvägsinfektioner eller akut hepatit) eller okontrollerade kroniska infektioner (till exempel kronisk aktiv hepatit B). Det är möjligt att sådana infektioner påverkar svaret på valoktokogen-roxaparvovek och reducerar dess effekt och/eller orsakar biverkningar. Därför är detta läkemedel kontraindicerat för patienter med sådana infektioner (se avsnitt 4.3). Vid tecken eller symtom på akuta eller okontrollerade kroniska aktiva infektioner ska behandlingen skjutas upp tills infektionen har gått över eller är under kontroll.

Patienter med antikroppar mot faktor VIII, övervakning av hämmare

Patienter som har eller har haft hämmare (neutraliserande antikroppar) mot faktor VIII exkluderades från deltagande i de kliniska studierna. Det är inte känt om eller i vilken utsträckning sådana hämmare påverkar säkerheten eller effekten för valoktokogen-roxaparvovek.

Alla patienter förblev negativa för antikroppar mot faktor VIII vid samtliga tidpunkter som utvärderades efter infusionen.

ROCTAVIAN är inte indicerat för användning hos patienter med anamnes på antikroppar mot faktor VIII.

Efter administrering av valoktokogen-roxaparvovek ska patienterna övervakas beträffande utveckling av antikroppar mot faktor VIII med lämpliga kliniska observationer och laboratorietester.

Användning av faktor VIII-koncentrat eller hemostatiska medel efter behandling med valoktokogen-roxaparvovek

Efter administrering av valoktokogen-roxaparvovek:

- Faktor VIII-koncentrat/hemostatiska medel ska användas vid invasiva procedurer, kirurgi, trauma eller blödningar i enlighet med aktuella riktlinjer för behandling av hemofili och baserat på den patientens faktor VIII-aktivitetsnivåer.
- Om patientens faktor VIII-aktivitetsnivåer konsekvent ligger under 5 IE/dl och patienten har upplevt återkommande spontana blödningsepisoder ska läkaren överväga användning av faktor VIII-koncentrat/hemostatiska medel för att minimera sådana episoder i enlighet med aktuella riktlinjer för behandling av hemofili. Målleder ska behandlas i enlighet med relevanta riktlinjer för behandling.

Upprepad behandling och inverkan på andra AAV-medierade terapier

Det är ännu inte känt om eller under vilka omständigheter behandling med valoktokogen-roxaparvovek kan upprepas eller i vilken utsträckning korsreagerande antikroppar kan interagera med de AAV-vektorkapsider som används i andra genterapier, vilket potentiellt kan påverka deras effektivitet.

Risk för malignitet till följd av vektorintegration

Analys utfördes för förekomst av vektorintegrering samt dess frekvens och lokalisation i human arvsmassa i leverprover från 5 patienter som behandlades med ROCTAVIAN i kliniska studier. Proverna togs ungefär 0,5–4,1 år efter dosen. Vektorintegration i humant genomiskt DNA observerades i alla prover.

ROCTAVIAN kan även tränga in i DNA i andra celler i människokroppen (vilket har observerats i prover av öronspottkörtel-DNA från en patient som behandlades med ROCTAVIAN i en klinisk studie). Den kliniska relevansen av individuella integrationshändelser är för närvarande inte känd, men det är troligt att individuella integrationshändelser potentiellt kan bidra till en risk för malignitet (se avsnitt 5.3).

Hittills har inga fall av maligniteter som är förknippade med ROCTAVIAN-behandling rapporterats. Om en malignitet förekommer ska innehavaren av godkännandet för försäljning kontaktas för att erhålla anvisningar om insamling av patientprover för analys av förekomst av vektorintegrering samt dess frekvens och lokalisation i human arvs massa.

Långsiktig uppföljning

Patienter förväntas bli inskrivna i ett register som följer hemofilpatienter i 15 år för att underbygga den långsiktiga effekten och säkerheten för denna genterapi.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 29 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Innan valoktokogen-roxaparvovek administreras ska patientens befintliga läkemedel gås igenom i syfte att fastställa om de ska ändras för att förhindra förväntade interaktioner som beskrivs i detta avsnitt.

Patientens samtidiga läkemedel ska övervakas efter administreringen av valoktokogen-roxaparvovek, särskilt under det första året, och behovet av att ändra de samtidiga läkemedlen ska utvärderas baserat på patientens leverstatus och risk. När ett nytt läkemedel sätts in rekommenderas noggrann övervakning av både ALAT-nivåer och faktor VIII-aktivitetsnivåer (till exempel varje eller varannan vecka under den första månaden) för att bedöma potentiella effekter på båda nivåerna.

Inga *in vivo*-interaktionsstudier har utförts.

Hepatotoxiska läkemedel eller substanser

Hepatotoxiska läkemedel och hepatotoxiska substanser ska användas med försiktighet på grund av begränsad erfarenhet. Säkerhet och effekt för valoktokogen-roxaparvovek under dessa omständigheter har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Innan valoktokogen-roxaparvovek administreras till patienter som får potentiellt hepatotoxiska läkemedel eller använder andra hepatotoxiska medel (inklusive alkohol, potentiellt hepatotoxiska örtpreparat och kosttillskott) och när man ska fastställa om sådana medel är godtagbara efter behandling med valoktokogen-roxaparvovek, ska läkaren ta i beaktande att de kan reducera effekten av valoktokogen-roxaparvovek och öka risken för allvarligare leverreaktioner, särskilt under det första året efter administrering av valoktokogen-roxaparvovek (se avsnitt 4.4).

Isotretinoin

Hos en patient minskade faktor VIII-aktiviteten utan att förhöjda ALAT-värden detekterades efter insättning av behandling med systemiskt isotretinoin efter valoktokogen-roxaparvovek-infusion, faktor VIII-aktiviteten var 75 IE/dl vid vecka 60 och trappades ned stegvis till < 3 IE/dl vid vecka 64 efter utsättning av isotretinoin. Efter utsättning av isotretinoin vecka 72 återhämtade sig faktor VIII-aktiviteten till 46 IE/dl vid vecka 122. En *in vitro*-studie på mänskliga primära hepatocyter

indikerade att isotretinoin hämmade uttrycket av faktor VIII oberoende av hepatotoxicitet. Isotretinoin rekommenderas inte för patienter som har nytta av valoktokogen-roxaparvovek.

Efavirenz

En hiv-positiv patient som behandlades med en antiretroviral behandlingsregim som bestod av efavirenz, lamivudin och tenofovir upplevde asymtomatiska förhöjningar av ALAT, ASAT och GGT ($> 5,0 \times \text{ULN}$) av CTCAE-grad 3 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) och en förhöjning av serumbilirubin ($> \text{ULN}$ och upp till $1,5 \times \text{ULN}$) vid vecka 4 av grad 1, vilket tyder på en interaktion med efavirenz (se avsnitt 4.4). Reaktionen svarade inte på behandling med kortikosteroider, men den svarade på utsättning av efavirenz och gick tillbaka efter att hans antiretrovirala behandlingsregim ändrades till en regim utan efavirenz. Patienten återgick senare till en profylaktisk användning av faktor VIII-koncentrat/hemostatiska medel. En *in vitro*-studie på mänskliga primära hepatocyter indikerade att efavirenz hämmade uttrycket av faktor VIII oberoende av hepatotoxicitet. Efavirenz rekommenderas inte för patienter som har nytta av valoktokogen-roxaparvovek. Användning av behandling utan efavirenz ska övervägas.

Interaktioner med medel som kan minska eller öka plasmakoncentrationer av kortikosteroider

Medel som kan minska eller öka plasmakoncentrationen av kortikosteroider (till exempel medel som inducerar eller hämmar cytokrom P450 3A4) kan minska effektiviteten av kortikosteroidregimen eller öka biverkningarna av den (se avsnitt 4.4).

Vaccinationer

Före infusionen av valoktokogen-roxaparvovek ska det säkerställas att patientens vaccinationer är aktuella. Patientens vaccinationsschema kan behöva justeras för att ta hänsyn till samtidig immunmodulatorisk behandling (se avsnitt 4.4). Levande vacciner ska inte administreras till patienter som genomgår immunmodulatorisk behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Inga särskilda fertilitetsstudier på djur/embryofetala studier har genomförts för att bekräfta huruvida användning hos fertila kvinnor och under graviditet kan vara skadligt för det nyfödda barnet (teoretisk risk för viral vektorintegration i fosterceller genom vertikal överföring). Det finns heller inga tillgängliga data för att kunna rekommendera hur länge preventivmedel ska användas av fertila kvinnor. Därför rekommenderas inte ROCTAVIAN till fertila kvinnor.

Preventivmedel efter administrering till män

I kliniska studier detekterades transgent DNA temporärt i sperma efter administrering av ROCTAVIAN (se avsnitt 4.4 och 5.2).

I 6 månader efter administrering av ROCTAVIAN

- ska fertila behandlade patienter och deras fertila kvinnliga partner förhindra eller skjuta upp graviditet med en preventivmetod med dubbel barriär, och
- män får inte donera sperma.

Graviditet

Det finns inga erfarenheter av att använda detta läkemedel under graviditet. Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med ROCTAVIAN. Det är inte känt om detta läkemedel kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna eller om det kan påverka reproduktionsförmågan. ROCTAVIAN ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om valoktokogen-roxaparvovek utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. ROCTAVIAN ska inte användas under amning.

Fertilitet

Inga pre-kliniska eller kliniska studier har utförts för att utvärdera effekten av valoktokogen-roxaparvovek på fertilitet (se Preventivmedel efter administrering till män).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Infusion av valoktokogen-roxaparvovek kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom potentiella biverkningar som tillfällig presynkope, yrsel, trötthet och huvudvärk har uppträtt kort efter administreringen av valoktokogen-roxaparvovek ska patienter uppmanas att vara försiktiga gällande att framföra fordon och använda maskiner tills de är säkra på att läkemedlet inte har en sådan inverkan på dem (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av ROCTAVIAN var förhöjda ALAT-värden (83 %), ASAT-värden (70 %), LDH-värden (57 %) och CPK-värden (48 %), illamående (37 %) och huvudvärk (35 %).

Tabell över biverkningar

Följande beskrivna biverkningar baseras på totalt 141 patienter från studierna 270-201 och 270-301, varav alla fick dosen 6×10^{13} vg/kg och följdes i upp till 375 veckor (se avsnitt 5.1).

Biverkningarna listas enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens. Frekvenserna kategoriseras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4: Tabell över biverkningar av valoktokogen-roxaparvovek

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Influensaliknande symtom	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Faktor VIII-aktivitetsnivåer över ULN ^a	Mycket vanliga
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktion ^b	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel ^b	Vanliga
	Presynkope ^b	Mindre vanliga
Hjärtat	Ökat blodtryck ^b	Vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné ^b	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, buksmärtor, diarré	Mycket vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
Lever och gallvägar ^c	Förhöjda ALAT-värden, förhöjda ASAT-värden, förhöjda GGT-värden, förhöjt bilirubin och förhöjda LDH-värden	Mycket vanliga

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^d , pruritus ^b	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Förhöjda CPK-värden	Mycket vanliga
	Myalgi	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ^e	Mycket vanliga
	Infusionsrelaterad reaktion ^f	Vanliga

^a Ett eller flera fall av faktor VIII-aktivitetsnivåer > 170 IE/dl (ULN i den CSA-analys som använts) eller > 150 IE/dl (ULN i den OSA-analys som använts). Se beskrivning av utvalda biverkningar.

^b Ansågs endast vara en biverkning under de första 48 timmarna efter infusionen.

^c Omfattar laboratorieavvikelser över ULN.

^d Utslag innefattar makulopapulösa utslag och urtikaria.

^e Trötthet omfattar letargi och sjukdomskänsla.

^f Infusionsrelaterade reaktioner omfattar manifestationer som hudrelaterade, mukosala och andningsrelaterade (inklusive urtikaria, pruritus, makulopapulösa utslag, nysningar, hosta, dyspné, rinorré, rinnande ögon och kliande hals), gastrointestinala (inklusive illamående och diarré), kardiovaskulära (inklusive ökat blodtryck, hypotoni, takykardi och presynkope) och muskuloskeletala (inklusive myalgi och smärta i ländryggen) samt pyrexia, frossbrytningar och frossa.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Elva patienter (8 %, 11/141) upplevde infusionsrelaterade reaktioner med symtom under infusionen eller inom cirka 6 timmar efter att infusionen avslutats som omfattade en eller flera av följande: hudrelaterade, mukosala och andningsrelaterade manifestationer (inklusive urtikaria, pruritus, makulopapulösa utslag, nysningar, hosta, dyspné, rinorré, rinnande ögon och kliande hals), gastrointestinala manifestationer (inklusive illamående och diarré), kardiovaskulära manifestationer (inklusive ökat blodtryck, hypotoni, takykardi och presynkope) och muskuloskeletala manifestationer (inklusive myalgi och smärta i ländryggen) samt pyrexia, frossbrytningar och frossa. Mediantiden till debut var 1 timme (intervall: 0,25; 5,87) från det att infusionen inleddes och medianvaraktigheten var 1 timme. Fyra patienter fick reaktioner under infusionen. Tre av patienterna upplevde en överkänslighetsreaktion av CTCAE grad 3 och det krävdes att infusionen avbröts tillfälligt, varefter den återupptogs med en lägre hastighet. Alla patienter som upplevde infusionsrelaterade reaktioner slutförde sina infusioner. Sju av de 11 patienterna fick ett eller flera av följande läkemedel: systemiska antihistaminer, kortikosteroider och/eller antiemetika. Dessutom fick 1 patient intravenösa vätskor och adrenalin. Alla episoder med infusionsrelaterade reaktioner gick tillbaka utan följd tillstånd.

Avvikande laboratorievärden för leverfunktion

I tabell 5 beskrivs avvikande laboratorievärden för leverfunktion efter administrering av ROCTAVIAN. Förhöjda ALAT-värden beskrivs ytterligare eftersom minskad faktor VIII-aktivitet kan förekomma, vilket kan tyda på att behandling med kortikosteroider kan behöva sättas in (se avsnitt 4.4).

Tabell 5: Avvikande laboratorievärden för leverfunktion hos patienter som administrerades 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN i studierna 270-201 och 270-301

	Antal patienter (%) N = 141
Förhöjningar av ALAT > ULN	117 (83 %)
CTCAE-grad 2 ^a	29 (21 %)
CTCAE-grad 3 ^b	12 (9 %)
Förhöjningar av ASAT > ULN^c	98 (70 %)
CTCAE-grad 2 ^a	16 (11 %)
CTCAE-grad 3 ^b	10 (7 %)

	Antal patienter (%) N = 141
Förhöjningar av GGT > ULN^c	25 (18 %)
CTCAE-grad 2 ^a	3 (2 %)
CTCAE-grad 3 ^b	2 (1 %)
Förhöjt bilirubin > ULN^{c,d}	20 (14 %)
CTCAE-grad 2 ^e	4 (3 %)
CTCAE-grad 3 ^f	1 (1 %)
Förhöjningar av LDH > ULN	81 (57 %)

^a CTCAE-grad 2: > 3,0 och upp till 5,0 × ULN

^b CTCAE-grad 3: > 5,0 × ULN

^c Värden efter baslinjen baseras på den högsta CTCAE-graden

^d Inga patienter hade förhöjningar av CTCAE-grad 3

^e CTCAE-grad 2: > 1,5 och upp till 3,0 × ULN

^f CTCAE-grad 3: > 3,0 och upp till 10,0 × ULN

Förhöjningar av ALAT

Fyrtiofyra procent av ALAT-förhöjningarna över ULN inträffade under de första 26 veckorna, 29 % av ALAT-förhöjningarna inträffade inom vecka 27 till 52, och 27 % av ALAT-förhöjningarna inträffade senare än 52 veckor efter administrering. Medianvaraktigheten för ALAT-förhöjningar över ULN var 3 veckor. Nittiosju av de 141 patienterna (69 %) hade två eller flera episoder med ALAT-förhöjningar över ULN.

Tolv (9 %) patienter upplevde ALAT-förhöjningar av grad 3 (totalt 15 episoder). Intervallet för ALAT-förhöjningar av grad 3 var 216 IE/dl till 623 IE/dl. Majoriteten av ALAT-förhöjningarna av grad 3 inträffade under de första 26 veckorna, 3 (20 %) inträffade inom vecka 27 till 52 och 1 % (7 %) inträffade senare än 52 veckor efter administreringen. Alla ALAT-förhöjningar av grad 3 gick tillbaka med kortikosteroider, inklusive 2 patienter som fick intravenöst metylprednisolon.

Hos de patienter som fick ALAT-förhöjningar över ULN var mediantiden (intervall) till initial sänkning av ALAT (definierat som den första sänkningen på minst 10 E/l eller ALAT < ULN) efter en ny kortikosteroidkur eller ökning av kortikosteroiddos var 8 (2, 71) dagar.

Användning av immunhämmande läkemedel för att förhindra eller dämpa ALAT-förhöjningar

I studie 270-301 fick 106 av de 134 patienterna (79 %) behandling med kortikosteroider (prednison eller prednisolon) som svar på ALAT-förhöjningar med start på ett medianvärde av 8 veckor efter administreringen av ROCTAVIAN. Majoriteten av patienterna (93 %, 99 av 106) inledde behandling med kortikosteroider inom de första 26 veckorna, 6 patienter (6 %) inledde behandling med kortikosteroider mellan vecka 26 och 52, och 1 patient inledde behandling med kortikosteroider efter 52 veckor. Intervallet beträffande tidpunkterna för insättningen av kortikosteroider orsakades av variabiliteten i tid för den första förhöjningen av ALAT-värden bland patienterna och skillnaderna i de definierade ALAT-tröskelkriterierna för att sätta in kortikosteroider som ändrades under studiens gång. Medianvärdet för total varaktighet (intervall) av kortikosteroidanvändning (inklusive upprepad behandling) var 33 (3, 120) veckor. En långvarig kortikosteroidregim observerades även hos patienter som inte nådde en faktor VIII-aktivitetsnivå > 5 IE/dl (lågt behandlingssvar). En förlängning av kortikosteroidbehandlingen ledde inte till någon signifikant nytta för faktor VIII-nivåerna (se avsnitt 4.4).

I studie 270-301 fick patienterna andra immunhämmande läkemedel (AIS) än prednison eller prednisolon på grund av att kortikosteroider inte kunde tolereras eller inte var effektiva. Nitton (14 %) av patienternas ALAT-nivåer låg över ULN innan de fick AIS. Dessa läkemedel omfattade en eller flera av följande: takrolimus, mykofenolat och budesonid. Intravenöst metylprednisolon administrerades hos 2 patienter för ALAT-förhöjningar av grad 3.

En öppen studie (270-303) med 22 patienter utfördes för att utvärdera effekterna av profylaktisk kortikosteroidbehandling med start samma dag som ROCTAVIAN-infusionen. Patienterna som fick profylaktisk kortikosteroidbehandling hade lägre faktor VIII-aktivitetsnivåer i vecka 52 jämfört med patienterna i studie 270-301. Den profylaktiska kortikosteroidbehandlingen förknippades med färre ALAT-ökningar över ULN. Allvarlighetsgraden på ALAT-ökningarna liknade dock dem som observerades med den reaktiva kortikosteroidbehandlingen som användes i studie 270-301 och som rekommenderas i avsnitt 4.4.

Faktor VIII-aktivitetsnivåer över ULN

I studierna 270-201 och 270-301 fanns patienter med ett eller flera fall av faktor VIII-aktivitetsnivåer över ULN (se tabell 6 och avsnitt 4.4). Två patienter hade övergående faktor VIII-aktivitetsnivåer över analysernas lägre kvantifieringsgräns (> 463 IE/dl för CSA-analys och > 500 IE/dl för OSA-analys). En patient fick enoxaparin för profylax av venös tromboembolism baserat på den patientens individuella riskfaktorer. Tre av 38 (8%) patienter i studie 270-301 och inga av patienterna i studie 270-201 hade faktor VIII-aktivitetsnivåer som förblev över ULN vid tidpunkten för data-cutoff.

Tabell 6: Faktor VIII-aktivitetsnivåer över ULN^a

	Studie 270-301 ITT-population (N = 134)		Studie 270-201 6 × 10 ¹³ vg/kg-kohort (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Andel patienter n (%)	38 (28 %)	16 (12 %)	4 (57 %)	2 (29 %)
Tid till första faktor VIII-mätning > ULN (veckor)				
Genomsnittlig (SD)	15,2 (7,8)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Median (intervall)	13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
Varaktighet av faktor VIII-mätningar > ULN (veckor)				
Genomsnittlig (SD)	37,4 (52,7)	31,2 (48,5)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Median (intervall)	11,8 (0,7; 197,7)	13,5 (0,7; 167,0)	31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (2,0; 2,7)

^a ULN på > 150 IE/dl för OSA och ULN på > 170 IE/dl för CSA.

Immunogenicitet

I studie 270-201 och 270-301 var alla patienter som fick behandlingen tvungna att ha ett negativt screeningtest för anti-AAV5-antikroppar och ett negativt test (< 0,6 BU) för antikroppar mot faktor VIII i en Nijmegen-modifierad Bethesda-analys efter minst 150 exponeringsdagar under livstiden för faktor VIII-ersättningsbehandling (se avsnitt 4.1 och 4.4).

Vid tidpunkten för data-cutoff var alla patienter fortfarande negativa för antikroppar mot faktor VIII efter infusion av ROCTAVIAN vid samtliga tidpunkter som utvärderades.

Alla patienter serokonverterade till positiva för anti-AAV5-antikroppar inom 8 veckor efter administreringen. Medelvärde för totalt antal anti-AAV5-antikroppstitrar var som högst 36 veckor efter administreringen och förblev stabilt till den sista testade tidpunkten.

Patienter som behandlats med ROCTAVIAN testades för cellulärt immunsvär mot AAV5-kapsiden och den transgena faktor VIII-produkten med hjälp av en IFN-γ ELISpot-analys. AAV5-kapsidspecifika cellulära immunsvär detekterades i början av vecka 2 efter administreringen av dosen och svaren sänktes eller återgick till att vara negativa över de första 52 veckorna hos majoriteten av patienterna med tillgängliga data.

Faktor VIII-specifika svar detekterades hos färre forskningspersoner, ofta sporadiskt vid en enda tidpunkt och svaren återgick sedan till att vara negativa hos de flesta patienterna. Ingen association mellan faktor VIII-cellulär immunsvar och uppmätta ALAT-nivåer eller faktor VIII-aktivitetsnivåer kunde fastställas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av oavsiktliga infusioner med för höga dosvolym. Om det anses vara nödvändigt ska behandlingen av en överdos vara symtomatisk och stödjande. Om en patient får en högre dos än rekommenderat kan det leda till högre faktor VIII-aktivitetsnivåer och kan teoretiskt vara associerat med en ökad risk för trombotiska händelser.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, koagulationsfaktorer, ATC-kod: B02BD15

Verkningsmekanism

Valoktokogen-roxaparvovek är en genterapi baserad på en adenoassocierad virusvektor av serotyp 5 (AAV5) som leder till uttryck av den B-domän-avlägsnade SQ-formen av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (hFVIII-SQ) under kontroll av en leverspecifik promotor. Den uttryckta hFVIII-SQ ersätter saknad koagulationsfaktor VIII som behövs för effektiv hemostas. Efter infusionen av valoktokogen-roxaparvovek behandlas vektor-DNA *in vivo* för att bilda episomala transgener av fullständig längd som kvarstår som de stabila DNA-former som stöder långsiktig produktion av hFVIII-SQ.

Farmakodynamisk effekt

Den farmakodynamiska effekten av valoktokogen-roxaparvovek utvärderades genom att faktor VIII-aktivitetsnivåerna cirkulerades (se underavsnittet Klinisk effekt och säkerhet nedan).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av en enkel intravenös infusion på 6×10^{13} vg/kg valoktokogen-roxaparvovek utvärderades i en öppen singelarmsstudie i fas 3 (studie 270-301) som genomfördes på vuxna män (i åldern 18 år och uppåt) med svår hemofili A (kvarvarande faktor VIII-aktivitet ≤ 1 IE/dl). Patienterna hade behandlats med profylaktisk faktor VIII-ersättningsbehandling i minst 12 månader innan de skrevs in i studien och exponerats för faktor VIII-koncentrat.

I studien exkluderades patienter med aktiv hepatit B- eller C-infektion, tidigare leverbiopsi som visade signifikant fibros (grad 3 eller 4 på Batts-Ludwig-skalan eller motsvarande), känd levercirros eller anamnes på maligna levertumörer. Förutom förhöjt totalt bilirubin hos 2 patienter med Gilberts syndrom, var ALAT, ASAT, GGT, bilirubin och alkaliskt fosfatat normalt eller under $1,25 \times \text{ULN}$ i studie 270-301. Detekterbara antikroppar mot AAV5 vid screening, aktiva infektioner och/eller anamnes på venösa eller arteriella trombotiska/tromboemboliska händelser (utöver tromboser som associeras med katetrar) eller känd trombofili var exklusionskriterier i studien 270-301. Patienter med nedsatt immuntillstånd (inklusive patienter som fick immunsuppressiva läkemedel) exkluderades. Se avsnitt 4.4.

I studie 270-301 fick 134 patienter (intent-to-treat-population, ITT), i åldern 18 till 70 år (median: 30 år, 1 patient (0,7 %) var ≥ 65 år), 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN med uppföljning i ett intervall från 66 till 266 veckor (medelvärde: 221 veckor). Populationen var 72 % vita (96 patienter), 14% asiater (19 patienter), 11% svarta (15 patienter) och 3 % andra eller inte angivet. Etthundratrettiofyra (132) patienter var hiv-negativa (modifierad intent-to-treat-population, mITT). Etthundratolv (112) patienter deltog tidigare i en icke-interventionsstudie (NIS) med åtminstone 6 månader med prospektivt insamlade baslinjedata före registreringen i studie 270-301. Etthundrasex av de 134 patienterna inledde behandling med kortikosteroider endast som svar på förhöjda ALAT-värden (i regel med start på 60 mg/dag och därefter gradvis nedtrappning), se avsnitt 4.8.

Det primära resultatmålet för effekt var förändring av faktor VIII-aktivitet vid vecka 208 efter infusionen av ROCTAVIAN jämfört med baslinjen (imputerat som 1 IE/dl), uppmätt med CSA-analys. De sekundära resultatmåten för effekt var förändring från baslinjen av ABR som krävde exogen faktor VIII och årlig användning av exogen faktor VIII i post-faktor VIII-profylaxperioden.

Faktor VIII-aktivitet

Faktor VIII-aktivitetsnivåer (IE/dl) över tid efter infusionen av ROCTAVIAN rapporteras i tabell 7 med både CSA och OSA. Följande centrala laboratorietester användes i kliniska studier: ellaginsyra för OSA (liknande resultat erhöles för kiseldioxid och kaolinit) och bovin faktor IX för CSA (liknande resultat erhöles för human faktor IX). Tidsprofilen för faktor VIII-aktivitet karakteriseras i allmänhet av ett svar i tre faser med snabb ökning inom ungefär de första 6 månaderna, följt av en initial sänkning och därefter en mer gradvis sänkning.

Tabell 7: Faktor VIII-aktivitetsnivåer (IE/dl) över tid hos patienter med svår hemofili A^a (ITT-population, N = 134)

Tidpunkt	Patienter (n)	Faktor VIII-aktivitetsnivå (IE/dl) ^b	
		CSA	OSA
Månad 6	134		
Genomsnittlig (SD)		52,6 (54,8)	80,8 (79,5)
Median (intervall)		38,1 (0; 367,3)	60,5 (1,8; 483,9)
Månad 12	134		
Genomsnittlig (SD)		42,4 (45,3)	63,4 (64,5)
Median (intervall)		23,9 (0; 231,2)	40,2 (0; 311,1)
Månad 18	134		
Genomsnittlig (SD)		26,1 (30,8)	38,6 (44,1)
Median (intervall)		13,2 (0; 167,9)	21,4 (0; 232,2)
Månad 24	134		
Genomsnittlig (SD)		22,7 (32,9)	35,5 (47,2)
Median (intervall)		11,6 (0; 187,1)	21,3 (0; 271,3)
Månad 36	134		
Genomsnittlig (SD)		18,2 (30,6)	27,8 (40,7)
Median (intervall)		8,2 (0; 217,7)	16,0 (0; 291,4)
Månad 48	132 ^c		
Genomsnittlig (SD)		15,8 (28,7)	26,7 (45,5)
Median (intervall)		6,5 (0; 197,9)	13,2 (0; 306,9)

^a Patienter med kvarvarande faktor VIII ≤ 1 IE/dl som konstaterats via anamnesen.

^b Baserat på medianvärdet för uppmätta faktor VIII-aktivitetsnivåer under vecka 23 till 26 för månad 6, under vecka 49 till 52 för månad 12, ett 4-veckorsfönster omkring vecka 76 för månad 18, ett 4-veckorsfönster omkring vecka 104 för månad 24, ett 6-veckorsfönster omkring vecka 156 för månad 36 och ett 6-veckorsfönster omkring vecka 208 för månad 48.

^c Två patienter i ITT-populationen hade inte nått månad 48 vid data-cutoff.

I tabell 8 presenteras andelen patienter som uppnådde faktor VIII-aktivitetsnivåtrösklar efter år med både CSA och OSA. Majoriteten (95 %) av patienterna som uppnår faktor VIII-aktivitetsnivåer på ≥ 5 IE/dl gör detta inom 5 månader efter infusionen.

Tabell 8: Patienter som uppnådde faktor VIII-aktivitetsnivåtrösklar efter år (ITT-population; N = 134)

Faktor VIII-aktivitetströskel uppnådd efter analys ^a	År 1 N = 134 n (%)	År 2 N = 134 n (%)	År 3 N = 134 n (%)	År 4 N = 132 ^b n (%)
CSA				
> 150 IE/dl	7 (5 %)	2 (1 %)	2 (1 %)	2 (2 %)
40 – $\leq$ 150 IE/dl	42 (31 %)	19 (14 %)	12 (9 %)	8 (6 %)
15 – < 40 IE/dl	46 (34 %)	33 (25 %)	26 (19 %)	29 (22 %)
5 – < 15 IE/dl	23 (17 %)	45 (34 %)	47 (35 %)	39 (30 %)
3 – < 5 IE/dl	3 (2 %)	14 (10 %)	14 (10 %)	18 (14 %)
< 3 IE/dl ^c	13 (10 %)	21 (16 %)	33 (25 %)	36 (27 %)
OSA				
> 150 IE/dl	13 (10 %)	5 (4 %)	3 (2 %)	4 (3 %)
40 – $\leq$ 150 IE/dl	55 (41 %)	31 (23 %)	22 (16 %)	18 (14 %)
15 – < 40 IE/dl	43 (32 %)	45 (34 %)	45 (34 %)	39 (30 %)
5 – < 15 IE/dl	13 (10 %)	31 (23 %)	36 (27 %)	41 (31 %)
1 – < 5 IE/dl	8 (6 %)	14 (10 %)	16 (12 %)	15 (11 %)
< 1 IE/dl ^c	2 (1 %)	8 (6 %)	12 (9 %)	15 (11 %)

^a Baserat på medianvärdet av uppmätta faktor VIII-aktivitetsnivåer under veckorna 49 till 52 för år 1, ett 4-veckorsfönster omkring vecka 104 för år 2, ett 6-veckorsfönster omkring vecka 156 för år 3 och ett 6-veckorsfönster omkring vecka 208 för år 4.

^b Två patienter i ITT-populationen hade inte nått år 4 vid data-cutoff.

^c 3 IE/dl är den lägre kvantifieringsgränsen för den CSA-analys som använts och 1 IE/dl är den lägre kvantifieringsgränsen för den OSA-analys som använts.

Annualiserad blödningsfrekvens (ABR) och årlig användning av exogen faktor VIII

I tabell 9 beskrivs resultaten av ABR och exogen faktor VIII-användning efter ROCTAVIAN-behandling i studie 270-301 för patienterna som tidigare registrerats i icke-interventionsstudien.

Tabell 9: ABR och årlig faktor VIII-användning vid baslinjen och post-faktor VIII-profylax

		Studie 270-301 Patienter från icke-interventionsstudie (NIS) N = 112	
		Baslinje	Post-faktor VIII-pr ofylaxperiod
Datainsamlingens varaktighet (vecka)	Medelvärde (SD) Median (intervall)	36,5 (9,4) 32,9 (26; 68)	210,5 (19,5) 209,4 (88; 242)
ABR (blödningar/år) för blödningar som behandlats med exogen faktor VIII-ersättning			
Totalt^a	Medelvärde (SD)	4,8 (6,5)	0,8 (2,0)
	Median (intervall)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 12,0)
	Förändring jämfört med baslinjen		
	Medelvärde (SD)	-4,0 (6,5)	
	95 % KI	-5,2; -2,8	
	Patienter med 0 blödningar	32 %	54 %
Blödningar i leder	Medelvärde (SD)	2,8 (4,3)	0,5 (1,3)

		Studie 270-301 Patienter från icke-interventionsstudie (NIS) N = 112	
		Baslinje	Post-faktor VIII-pr ofylaxperiod
Blödningar i målleder^b	Median (intervall)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 6,5)
	Patienter med 0 blödningar	44 %	68 %
	Medelvärde (SD)	0,5 (1,6)	0,1 (0,7)
	Median (intervall)	0 (0; 9,2)	0 (0; 5,1)
Spontana blödningar	Patienter med 0 blödningar	88 %	94 %
	Medelvärde (SD)	2,0 (3,5)	0,4 (1,1)
	Median (intervall)	0 (0; 21,3)	0 (0; 6,8)
	Patienter med 0 blödningar	55 %	71 %
Årlig faktor VIII-användning			
Infusionsfrekvens (infusioner/år)	Genomsnittlig (SD)	135,9 (52,0)	6,1 (15,6)
	Median (intervall)	128,6 (39,5; 363,8)	0,6 (0; 109,7)
	Förändring från baslinjen		
	Genomsnittlig (SD)	-129,8 (51,6)	
Utnyttjandefrekvens (IE/kg/år)	95 % KI	-139,4; -120,1	
	Genomsnittlig (SD)	3 961 (1 751)	174 (406)
	Median (intervall)	3 754 (1 296; 11 251)	16 (0; 1 910)
	Förändring från baslinjen		
Patienter med noll faktor VIII-infusioner	Genomsnittlig (SD)	-3 787 (1 774)	
	95 % KI	-4 119; -3 455	
		0 %	34 %

^a Blödningar som uppstår på grund av kirurgi/procedurer är inte inkluderade.

^b Målleder vid baslinjen, enligt provarens bedömning, identifierades vid screeningbesöket.

I studie 270-301 för patienterna som tidigare registrerats i icke-interventionsstudien hade 82 % (92/112), 84 % (94/112), 75 % (82/110) och 74 % (81/110) av patienterna noll behandlade blödningar under år 1, 2, 3 och 4. Sjuttiosex procent (76 %; 85/112), 73 % (82/112), 57 % (63/110) och 61 % (67/110) av patienterna fick noll faktor VIII-infusioner under år 1, 2, 3 och 4.

Hos patienter i studie 270-301 (ITT-population) var ABR för blödningar som behandlats med exogen faktor VIII-ersättning [median (intervall): 0 (0; 12,4) blödningar per år] och årlig faktor VIII-användning [median (intervall): 0,8 (0; 109,7) infusioner per år] liknande som för patienter som registrerats i NIS-studien som beskrivs i tabell 9 för post-faktor VIII-profylaxperioden efter ROCTAVIAN-behandling. Mediantiden (intervall) till utsättning av profylaktisk användning av faktor VIII-koncentrat var 4 (0,1, 16,7) veckor, där 130 av 134 patienter genomförde utsättning inom 8 veckor.

Etthundratolv av de 134 patienterna (84 %) återupptog inte profylax efter ROCTAVIAN inom slutet på år 4; tjugotvå patienter återgick till profylaktisk användning av faktor VIII-koncentrat/andra hemostatiska medel under denna tidsperiod. Under hela uppföljningen återgick 24 patienter vid någon tidpunkt till profylaktisk användning av faktor VIII-koncentrat/andra hemostatiska medel enligt definitionen i studieprotokollet (intervall: 58, 252 veckor).

Långsiktig effekt

Data om behandlingens varaktighet är fortfarande begränsade i detta skede. Minst 4 års varaktighetsdata är tillgängliga i studie 270-301, inklusive 15 patienter som slutförde studiens planerade varaktighet på 5 år. Dessutom finns 7 års uppföljningsdata från 7 patienter som fick den rekommenderade dosen 6×10^{13} vg/kg i studie 270-201, och patienterna fortsatte att visa ett kliniskt meningsfullt svar på behandlingen.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ROCTAVIAN för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hemofili A (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande för försäljning

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Nivåerna av transgent DNA (total mängd vektor-DNA) från valoktokogen-roxaparvovek i olika vävnader (utvärderat i icke-kliniska studier), blod och utsöndringsmatriser har fastställts med hjälp av en analys med kvantitativ polymeraskedjereaktion (qPCR). Denna analys är känslig för transgent DNA, inklusive fragment av nedbrutet DNA. Den visar inte om DNA förekommer i vektorkapsiden, i celler eller i matrixens vätskefas (t.ex. blodplasma, sädesvätska) eller om det finns en intakt vektor. Plasma och spermamatriser utvärderas ytterligare genom mätning av inkapslat (potentiellt smittsamt) vektor-DNA med hjälp av en PCR-analys med kvantitativ immunprecipitation i studierna 270-201 och 270-301.

Klinisk farmakokinetik och utsöndring

Administrering av ROCTAVIAN resulterade i detekterbart vektor-DNA i blod och alla undersökta utsöndringsmatriser, där de högsta koncentrationerna observerades mellan 1 och 9 dagar efter administreringen. De högsta koncentrationerna av vektor-DNA observerades i blod, följt av saliv, sperma, avföring och urin. Den högsta koncentrationen som hittills har observerats i blod i studie 270-201 och 270-301 var 2×10^{11} vg/ml. Den högsta koncentrationen i någon utsöndringsmatris var 1×10^{10} vg/ml. Efter att den högsta koncentrationen har uppnåtts i en matris minskar koncentrationen av transgent DNA stadigt.

Bland de 141 patienter som kunde utvärderas från studierna 270-201 och 270-301 var inkapslat (potentiellt smittsamt) vektor-DNA detekterbart i plasma i upp till 10 veckor efter administreringen av ROCTAVIAN.

Bland de 140 patienter som kunde utvärderas från studierna 270-201 och 270-301 uppnådde alla patienter clearance av vektor-DNA i sperma med en maximal tid till clearance på 36 veckor. Bland de 138 patienter som kunde utvärderas från studierna 270-201 och 270-301 var maximal tid till clearance av inkapslat (potentiellt smittsamt) vektor-DNA i sperma 12 veckor.

I båda studierna skedde clearance för alla patienter i urin och saliv, och för 126 (89 %) av patienterna skedde clearance i avföring vid tiden för data-cutoff. Den maximala tiden till clearance var 8 veckor för urin, 69 veckor för saliv och 131 veckor för avföring.

Utsöndringens omfattning och varaktighet tycks vara oberoende av patientens uppnådda faktor VIII-aktivitet.

Farmakokinetik hos specifika populationer

Inga farmakokinetiska studier med valoktokogen-roxaparvovek har genomförts i specifika populationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicitet

En enkel intravenös administrering på upp till 2×10^{14} vg/kg valoktokogen-roxaparvovek till immunokompetenta hanmöss med intakt koagulation (CD1-möss), följt av en observationsperiod på upp till 26 veckor, visade på dosberoende för plasmanivåer av det uttryckta hFVIII-SQ-proteinet och övergripande faktor VIII-aktivitet i plasma. Transgent DNA detekterades främst i mjälte och lever, och lägre DNA-nivåer detekterades fortfarande vid studiens slut (dag 182) i lunga, lymfknuta i mesenterium, njure, hjärta, testikel och hjärna. Vektor-RNA-transkript detekterades också, främst i levern, med återstående låga RNA-nivåer i lunga, hjärta, hjärna, njure, lymfknutor, mjälte och testikel vid studiens slut (dag 182).

Det fanns inga toxiciteter associerade med valoktokogen-roxaparvovek i CD1-möss som observerades i 26 veckor efter enskilda doser på upp till 2×10^{14} vg/kg, förutom ett mönster av blödningar, nekros och fibros, som främst förekom i hjärtat, lungorna, epididymis och tymus och var konsekvent med en blodkoagulation som sannolikt orsakades av bildade antikroppar mot det uttryckta hFVIII-SQ, som också korsreagerade med det murina faktor VIII-proteinet.

I icke-GLP-studier som genomfördes i icke-humana primater med doser upp till 6×10^{13} vg/kg observerades ett immunsvar som är specifikt för AAV5-kapsiden, och ett immunsvar som är specifikt för det heterologa hFVIII-SQ-proteinet, som associeras med övergående APTT-förlängning i en undergrupp av icke-humana primater.

Gentoxicitet

Vektorintegration påträffades efter utvärdering av leverprov i 12 icke-humana primater, som samlades in upp till 26 veckor efter doser av upp till 6×10^{13} vg/kg valoktokogen-roxaparvovek (vilket är den motsvarande dosnivån hos människa) (se avsnitt 4.4 Risk för malignitet till följd av vektorintegration).

Karcinogenicitet

Ingen karcinogenicitetsstudie har utförts med valoktokogen-roxaparvovek.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Inga särskilda studier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet, inklusive bedömningar av embryofetal påverkan och av fertilitet utfördes för ROCTAVIAN eftersom män utgör majoriteten av patientpopulationen som ska behandlas med ROCTAVIAN. Eftersom hFVIII-SQA-DNA har beräknats förekomma omkring/till 67 veckor i testiklar på CD1-möss efter intravenös injektion av en på dos på 6×10^{13} vg/kg har potentialen för vertikal överföring till avkomma studerats hos "Rag2-/-"-möss. Det fanns inga fall av överföring till könsceller i avkomma till hanmöss som doserats med valoktokogen-roxaparvovek vid bedömning av lever hos F1-avkommor för hFVIII-SQ DNA genom qPCR.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdodekahydrat (E339)
Mannitol (E421)
Poloxamer 188
Natriumklorid
Natriumdivätefosfatdihydrat (E339)
Vatten för injektionsvätska

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

58 månader

Upptinat: kemisk och fysisk stabilitet vid användning efter upptining har påvisats under 10 timmar vid 25 °C, inklusive förvaringstid i intakt injektionsflaska, tid för beredning i sprutorna och tid för infusion (se avsnitt 6.6).

Vid behov kan en intakt injektionsflaska (där proppen ännu inte har punkterats) som har tinats förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i upp till 3 dagar, upprätt och skyddat från ljus (till exempel i originalkartongen).

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omgående. Om det inte används omgående ansvarar användaren för övriga förvaringstider och förvaringsförhållanden efter öppnandet (se avsnitt 6.6).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras i djupfrost tillstånd vid ≤ -60 °C. ROCTAVIAN måste hållas fryst till dess att patienten är redo för behandling för att säkerställa att viabel produkt är tillgänglig för administrering till patienten. Får ej frysas igen efter upptining.

Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt. Förvaras upprätt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska på 10 ml (plastharts av cyklisk olefinpolymer) med en propp (klorbutylgummi med fluorplastbeläggning), försegling (aluminium) och flip-off-lock (polypropen) som innehåller 8 ml infusionsvätska, lösning.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer (GMO).

Under beredning, administrering och kassering ska personlig skyddsutrustning (inklusive förkläde, skyddsglasögon, mask och handskar) användas när valoktokogen-roxaparvovek-lösningen och material som har kommit i kontakt med lösningen (fast och flytande avfall) hanteras.

ROCTAVIAN får inte exponeras för ljuset från en desinfektionslampa med ultraviolett strålning.

ROCTAVIAN måste beredas med en aseptisk teknik.

När infusionssystemet sätts ihop måste det säkerställas att komponenternas yta som kommer i kontakt med ROCTAVIAN-lösningen består av de kompatibla materialen som anges i tabell 10.

Tabell 10: Kompatibla material för infusionssystemets material

Komponent	Kompatibla material
Sprutor till infusionspump	Cylinder av polypropen med en kolvtopp av syntetiskt gummi
Sprutlock	Polypropen
Infusionsslang ^a	Polyeten
In-line-filter	Filter av polyvinylidenfluorid med en kropp av polyvinylklorid
Infusionskateter	Polyuretanbaserad polymer
Kranar	Polykarbonat
Nålar för extrahering från injektionsflaskor	Rostfritt stål

^a Slangförlängningar ska inte överskrida en längd på cirka 100 cm.

ROCTAVIAN ska infunderas med hjälp av en sprutpump med kontrollerad flödes hastighet.

Följande sprutor ska prepareras:

- Sprutor som innehåller ROCTAVIAN (antalet sprutor beror på patientens dosvolym).
- En spruta som innehåller injektionsvätska, lösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för spolning av infusionsslangen när ROCTAVIAN-infusionen har genomförts.

Infusionen kräver infusionsfilter av inline-typ för hög volym, med låg proteinbindning och en porstorlek på 0,22 mikrometer samt ett högsta arbetsstryck som är adekvat för sprutpumpen eller pumpinställningarna. Tillgång till ett tillräckligt antal ersättningsfilter måste säkerställas, i enlighet med filtrens specifikation för högsta filtrerade vätskevolym.

Upptining och inspektion

- ROCTAVIAN måste tinas i rumstemperatur. Injektionsflaskorna får inte tinas eller värmas på något annat sätt. Upptiningstiden är ungefär 2 timmar.
- Förvara varje injektionsflaska i sin kartong tills den är redo att tinas. ROCTAVIAN är ljuskänsligt.
- Ta ut det antal injektionsflaskor som behövs ur kartongerna.
- Inspektera injektionsflaskorna för att se om injektionsflaskan eller locket är skadat. Använd inte om du hittar några skador.
- Ställ injektionsflaskorna upprätt. Optimal upptining uppnås om injektionsflaskorna sprids ut jämnt eller placeras i ställ som har förvarats i rumstemperatur.
- Kontrollera visuellt att alla injektionsflaskor har tinat. Det ska inte finnas någon synlig is. Blanda varje injektionsflaska genom att vända försiktigt 5 gånger. Det är viktigt att minimera skumbildning. Låt lösningen lägga sig i ungefär 5 minuter innan du fortsätter.
- Inspektera sedan de helt upptinade injektionsflaskorna visuellt. Använd inte en injektionsflaska om lösningen inte är klar, om den inte är färglös till blekt gul eller om den innehåller synliga partiklar.

För mikrobiologisk säkerhet ska den upptinade lösningen förvaras i injektionsflaskorna tills den måste extraheras till sprutorna för infusion.

Tidsfönster för ytterligare beredning och administrering

Efter upptining ska lösningen infunderas inom gränsen för stabilitet vid användning på 10 timmar vid 25 °C (se avsnitt 6.3). Infusionstiden beror på infusionsvolymen, hastigheten och patientsvar och kan till exempel vara 2 till 5 timmar eller längre för en patient som väger 100 kg.

Extrahering till sprutor

Använd vassa nålar på 18 till 21 Gauge för att långsamt extrahera hela den beräknade dosvolymen ROCTAVIAN från injektionsflaskorna till sprutorna.

Ditsättning av in-line-filtret och flödning av infusionssystemet

- För in in-line-filtret nära infusionsplatsen.
- Flöda slangen och filtret med ROCTAVIAN.
- När filter ska bytas ut under infusionen, använd injektionsvätska, lösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för att flöda och spola.

Administrering

- Detta läkemedel ska inte administreras förrän lösningen har nått rumstemperatur.
- Infundera lösningen genom en lämplig perifer ven med hjälp av en infusionskateter och en programmerbar sprutpump.
- Starta infusionen med en hastighet på 1 ml/min. Om hastigheten tolereras kan den ökas med 1 ml/min var 30:e minut upp till en maximal hastighet på 4 ml/min (se avsnitt 4.2). Om det är kliniskt indicerat på grund av en infusionsrelaterad reaktion ska hastigheten sänkas eller infusionen stoppas, och vid behov ska ytterligare läkemedel administreras, till exempel systemiska antihistaminer, kortikosteroider och/eller intravenösa vätskor för att behandla infusionsreaktioner eller innan infusionen sätts igång på nytt. När infusionen sätts igång på nytt, börja med en hastighet på 1 ml/min och överväg att bibehålla den på en tidigare tolererad nivå under resten av infusionen.
- Säkerställ att patienten får hela dosen genom att, när volymen i den sista sprutan med ROCTAVIAN har infunderats, infundera en tillräcklig volym injektionsvätska, lösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) genom samma slang och filter, och med samma infusionshastighet.
- Se till att ha tillgång till venen under den efterföljande observationsperioden (se avsnitt 4.4).

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Allt spill av valoktokogen-roxaparvovek måste torkas upp med absorberande kompress och spillområdet måste desinficeras med hjälp av virusdödande medel (blekmedelslösning) följt av alkoholservetter.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas vid kassering av läkemedlet

Ej använt läkemedel och avfall som kan ha kommit i kontakt med ROCTAVIAN (fast och flytande avfall) måste kasseras enligt lokala riktlinjer för farmaceutiskt avfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1668/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 augusti 2022
Datum för den senaste förnyelsen: 22 augusti 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN
(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan ROCTAVIAN lanseras i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med respektive nationella behöriga myndighet om innehållet i och utformningen av utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmetoder och eventuella andra aspekter av programmet.

I varje medlemsstat där ROCTAVIAN marknadsförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att all vårdpersonal och alla patienter, vårdare och observatörer som förväntas förskriva, använda eller se över administreringen av ROCTAVIAN har tillgång till/föreses med följande utbildningspaket. Dessa kommer att översättas till det lokala språket för att säkerställa att läkare och patienter förstår de förslagna riskreducerande åtgärderna.

- Utbildningsmaterial för läkare
- Informationspaket till patienter

Utbildningsmaterialet för läkare ska innehålla:

- Produktresumén
- Guide för sjukvårdspersonal
- Patientguiden
- Patientkortet

Guiden för sjukvårdspersonal:

- Patienturval: Patienter ska väljas för behandling med ROCTAVIAN baserat på frånvaron av antikroppar mot AAV5 som fastställts med hjälp av en lämpligt validerad analys och status för leverhälsa baserat på laboratorie- och avbildningsdata.
- Information om den viktiga identifierade risken för hepatotoxicitet och de viktiga potentiella riskerna för horisontell överföring och överföring till avkomma, utveckling av antikroppar mot faktor VIII, malignitet kopplad till vektorgenomintegration och tromboembolism samt detaljer om hur dessa risker kan minimeras.
- Innan något beslut om behandling fattas ska sjukvårdspersonalen diskutera riskerna, fördelarna och osäkerheterna med ROCTAVIAN med patienten i samband med att ROCTAVIAN presenteras som ett behandlingsalternativ, inklusive:
 - o Att inga prediktiva faktorer för inget eller lågt behandlingssvar har identifierats. Patienter som inte svarar på behandlingen exponeras ändå för de långsiktiga riskerna.
 - o Att den långsiktiga behandlingseffekten inte kan förutsägas.
 - o Att det inte finns några planer på att administrera läkemedlet igen till patienter som inte svarar eller har slutat svara på behandlingen.
 - o Att påminna patienterna om vikten av att skriva in sig i ett register för uppföljning av långsiktiga effekter.
 - o Att användning av ROCTAVIAN i de flesta fall kräver samtidig administrering av kortikosteroider för att hantera den leverskada som läkemedlet kan orsaka. Det kräver lämplig övervakning av patienter och ett noggrant övervägande gällande andra samtidiga läkemedel för att minimera risken för hepatotoxicitet och en potentiell reducerad terapeutisk effekt för ROCTAVIAN.

Informationspaketet för patienter ska innehålla:

- Bipacksedeln
- Patientguiden
- Patientkortet

Patientguiden:

- Vikten av att helt förstå nyttan och riskerna med ROCTAVIAN-behandling, vad som är känt och ännu inte känt om de långsiktiga effekterna, vad gäller både säkerhet och effekt.

- Innan något beslut om att påbörja behandlingen fattas kommer läkaren att diskutera följande med patienten:
 - o Att kanske inte alla patienter har nytta av behandling med ROCTAVIAN och anledningarna till att det inte har fastställts. Patienter som inte svarar på behandlingen exponeras ändå för de långsiktiga riskerna.
 - o Att ROCTAVIAN i de flesta fall kräver samtidig behandling med kortikosteroider för att hantera den leverskada som läkemedlet kan orsaka och att läkaren säkerställer att patienterna är tillgängliga för regelbundna blodprover för att kontrollera svaret på ROCTAVIAN och för att bedöma leverhälsan. Patienterna ska informera sjukvårdspersonalen om aktuell användning av kortikosteroider eller andra immunhämmande läkemedel. Om patienten inte kan ta kortikosteroider kan läkaren rekommendera alternativa läkemedel för att hantera leverproblem.
 - o Att ROCTAVIAN har en viral vektorkomponent och kan vara förknippat med en ökad risk för maligna tumörer.
 - o Detaljerad information om hur den viktiga identifierade risken för hepatotoxicitet och de viktiga potentiella riskerna för horisontell överföring och överföring till avkomma, utveckling av antikroppar mot faktor VIII, malignitet kopplad till vektorgenomintegration och tromboembolism kan identifieras och minimeras genom regelbunden övervakning enligt läkarens rekommendation.
 - o Att patienten får ett patientkort som ska visas upp för läkare och sjuksköterskor när patienten har ett vårdbesök.
 - o Vikten av att vara med i patientregistret för långsiktig övervakning i 15 år.

Patientkortet:

- Detta kort är avsett att informera hälso- och sjukvårdspersonal om att patienten har fått ROCTAVIAN för hemofili A.
- Patienten ska visa upp patientkortet för läkare eller sjuksköterska vid vårdbesök.
- Kortet ska innehålla information om specifika riskreducerande åtgärder för att minimera riskerna kopplade till hepatotoxicitet, horisontell överföring och överföring till avkomma, utveckling av antikroppar mot faktor VIII, malignitet kopplad till vektorgenomintegration och tromboembolism.
- Kortet ska varna hälso- och sjukvårdspersonal för att patienten sannolikt genomgår behandling med kortikosteroider för att minimera risken för hepatotoxicitet med ROCTAVIAN.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att ytterligare karaktärisera den långsiktiga effekten och säkerheten med ROCTAVIAN hos vuxna med svår hemofili A (ärftlig faktor VIII-brist) utan anamnes på antikroppar mot faktor VIII och utan detekterbara antikroppar mot AAV5 ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och skicka in de slutliga resultaten från studie 270-401, en uppföljningsstudie med patienter som är inskrivna i de kliniska studierna.	31 juli 2038
För att ytterligare karaktärisera den långsiktiga effekten och säkerheten med ROCTAVIAN hos vuxna med svår hemofili A (ärftlig faktor VIII-brist) utan anamnes på antikroppar mot faktor VIII och utan detekterbara antikroppar mot AAV5 ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och skicka in de slutliga resultaten från studie 270-801, en retrospektiv kohortstudie med patienter som behandlats med valoktokogen-roxaparvovek, baserad på data från ett register, i enlighet med ett överenskommet protokoll.	30 juni 2044

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE
GODKÄNNANDET**

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a(4) i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att bekräfta effekten och säkerheten för ROCTAVIAN hos vuxna med svår hemofili A (ärftlig faktor VIII-brist) utan anamnes på antikroppar mot faktor VIII och utan detekterbara antikroppar mot AAV5 ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in de slutliga resultaten inklusive 5-årsuppföljning av fas 3-studien med en arm, studie 270-301.	28 februari 2026
För att bekräfta effekten och säkerheten för ROCTAVIAN, lämplig kortikosteroidregim och för att identifiera prediktiva faktorer för inget eller lågt svar på behandlingen hos vuxna med svår hemofili A (ärftlig faktor VIII-brist) ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in de slutliga resultaten från fas 3-studien med en arm, studie 270-303 med patienter som får en profylaktisk kortikosteroidregim. Interimdata från de öppna studierna 270-203 och 270-205 ska också tillhandahållas.	28 februari 2026

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenom/ml infusionsvätska, lösning
valoktokogen-roxaparvovek

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 16×10^{13} vektorgenom med valoktokogen-roxaparvovek i en lösning på 8 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: E339, E421, poloxamer 188, natriumklorid och vatten för injektionsvätska. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i djupfrys tillstånd vid ≤ -60 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras upprätt.

Får ej frysas igen efter upptining.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.

Kassera i enlighet med lokala riktlinjer för farmaceutiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

BioMarin International Ltd.

Shanbally, Ringaskiddy, County Cork

P43 R298, Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1668/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC

SN

NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektorgenom/ml infusionsvätska, lösning
valoktokogen-roxaparvovek
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

8 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

ROCTAVIAN 2×10^{13} vektor genom/ml infusionsvätska, lösning valoktokogen-roxaparvovek

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Din läkare kommer att ge dig ett patientkort. Läs det noggrant och följ anvisningarna på det.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ROCTAVIAN är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får ROCTAVIAN
3. Hur ROCTAVIAN ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ROCTAVIAN ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ROCTAVIAN är och vad det används för

Vad ROCTAVIAN är

ROCTAVIAN är ett läkemedel för genterapi som innehåller den aktiva substansen valoktokogen-roxaparvovek. Med ett läkemedel för genterapi kan en gen föras in i kroppen för att korrigera en genetisk brist.

Vad ROCTAVIAN används för

Detta läkemedel används för behandling av svår hemofili A hos vuxna som inte har eller tidigare har haft antikroppar mot faktor VIII och som inte har antikroppar mot virusvektorn AAV5.

Hemofili A är ett tillstånd där personer ärver en förändrad form av en gen som behövs för att bilda faktor VIII, ett viktigt protein som behövs för att blodet ska levra sig och stoppa eventuella blödningar. Personer med hemofili A kan inte framställa faktor VIII och kan drabbas av inre och yttre blödningsepisoder.

Hur fungerar ROCTAVIAN

Den aktiva substansen i ROCTAVIAN är baserad på ett virus som inte orsakar sjukdom hos människor. Detta virus har modifierats så att det inte kan spridas i kroppen utan kan leverera en fungerande kopia av faktor VIII-genen till leverceller. Det gör det möjligt för levercellerna att framställa faktor VIII-protein och öka halten av fungerande faktor VIII i blodet. Detta hjälper i sin tur blodet att levra sig mer normalt och förhindrar blödningar eller minskar blödningsepisoderna.

2. Vad du behöver veta innan du får ROCTAVIAN

Du kommer inte att få ROCTAVIAN

- om du är allergisk mot valoktokogen-roxaparvovek eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en akut infektion eller om du har en kronisk (långvarig) infektion som inte är under kontroll genom att du tar några läkemedel, eller om du har ärrbildning på levern (signifikant leverfibros eller cirros), eftersom det kan påverka kroppens inledande svar på ROCTAVIAN.
- om du har antikroppar mot den typ av virus som används till att framställa detta läkemedel. Din läkare kommer att testa dig i förväg för att se om så är fallet.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, eller om du är osäker på något av ovanstående, ska du tala med din läkare innan du får ROCTAVIAN.

Varningar och försiktighet

Vikten av att levern mår bra

- Din lever är det organ som framställer faktor VIII efter behandling med ROCTAVIAN. Se till att din lever mår bra så att den fungerar så bra som möjligt och du kan framställa faktor VIII och fortsätta framställa faktor VIII fortlöpande.
- Tala med läkare om vad du kan göra för att levern ska må bättre och fortsätta må bra (se även **Du kommer inte att få ROCTAVIAN**, ovan, och **Andra läkemedel och ROCTAVIAN** samt **ROCTAVIAN med alkohol**, nedan).
- Din läkare kan rekommendera att du inte genomför en behandling med ROCTAVIAN om du har en leversjukdom som kan förhindra att ROCTAVIAN fungerar på ett bra sätt.

Du kan behöva ta ytterligare läkemedel

- Du kanske behöver ta andra läkemedel (kortikosteroider, som även kallas kortison) under en längre period (2 månader eller längre) efter att ROCTAVIAN getts för att hantera problem med din lever som visat sig i tester. Kortikosteroider kan orsaka biverkningar under tiden som du får dem. Din läkare kan rekommendera att du undviker eller skjuter upp behandlingen med ROCTAVIAN om du inte kan få kortikosteroider och kan också ge dig råd om säker användning eller ge dig ett alternativt läkemedel. Se även avsnitt 3.

Biverkningar under eller kort efter ROCTAVIAN-infusion

- Biverkningar som har samband med infusionen kan förekomma under eller kort efter att du får ROCTAVIAN-infusionen (dropp). Symtom på sådana biverkningar anges i avsnitt 4. **Eventuella biverkningar.** Tala **omedelbart** om för läkare eller sjuksköterska om du upplever dessa eller några andra symtom under eller kort efter infusionen. Beroende på dina symtom kan infusionen ges långsammare eller avbrytas tillfälligt, eller så kan du få andra läkemedel för att behandla symtomen. Innan du skrivs ut kommer läkaren att ge dig information om vad du ska göra om du upplever nya biverkningar eller biverkningar som kommer tillbaka när du har lämnat vårdinrättningen.

Oönskade blodproppar kan uppstå när faktor VIII-nivåerna förbättras

- Efter behandling med ROCTAVIAN kan din halt av faktor VIII-protein öka. Hos vissa patienter kan halterna öka till en nivå som under en tidsperiod överstiger det normala.

Faktor VIII är det protein som behövs för att bilda stabila proppar i blodet. Beroende på dina individuella riskfaktorer kan en förbättring av faktor VIII-halterna innebära en ökad risk för oönskade blodproppar (som kallas "tromboser", i antingen vener eller artärer). Prata med din läkare om dina allmänna riskfaktorer för oönskade proppar och för hjärt-kärlsjukdomar, och vad du kan göra åt dem. Fråga även hur du kan känna igen symtom på oönskade proppar och vad du ska göra om du tror att du har fått en.

Undvik att ge blod och donera organ för transplantation

- Donera inte blod, organ, vävnad eller celler för transplantation.

Patienter med nedsatt immunsystem eller patienter som får behandling som sänker immunförsvaret

- Om ditt immunsystem är nedsatt (immunsystemets förmåga att bekämpa infektioner är nedsatt) eller om du får behandling som sänker immunförsvaret, ska du kontakta din läkare innan du påbörjar behandling med ROCTAVIAN. Du kanske måste övervakas noggrannare om ditt immunsystem inte fungerar som det ska för att säkerställa att du kan få behandling och andra läkemedel som kortikosteroider eller om du behöver ändra dina befintliga läkemedel.

Få genterapi igen i framtiden

- Efter att du har fått ROCTAVIAN kommer ditt immunsystem att framställa antikroppar mot höljet av AAV-vektorn. Det är ännu inte känt om eller under vilka omständigheter behandling med ROCTAVIAN kan upprepas. Det är dessutom ännu inte känt om eller under vilka omständigheter efterföljande användning av en annan genterapi kan vara möjlig.

Användning av andra hemofilibehandlingar

- När du har använt ROCTAVIAN ska du tala med din läkare om huruvida eller när du ska sluta med dina andra hemofilibehandlingar och ta fram en behandlingsplan för vad du ska göra vid kirurgi, trauma (allvarlig skada), blödningar eller ingrepp som potentiellt kan öka risken för blödning. Det är mycket viktigt att du fortsätter med övervaknings- och läkarbesök för att fastställa om du behöver andra behandlingar för att hantera hemofili.

Prover för övervakning

Före behandling med ROCTAVIAN gör din läkare tester för att bedöma hur din lever mår.

Efter behandlingen med ROCTAVIAN tas blodprover för att kontrollera

- när din lever börjar framställa faktor VIII så att du vet när du kan avsluta din vanliga behandling med faktor VIII-produkter,
- hur mycket faktor VIII din lever framställer kontinuerligt,
- hur dina leverceller reagerar på behandlingen med ROCTAVIAN, och
- om du utvecklar neutraliserande antikroppar mot faktor VIII.

Hur ofta blodproverna måste tas beror på hur du reagerar på ROCTAVIAN. Under de första 26 veckorna efter behandlingen kommer blodprover i allmänhet att tas varje vecka, sedan varannan till var fjärde vecka fram till slutet av det första året. Efter det första året kommer blodprover att tas mer sällan utifrån din läkares bedömning. **Det är viktigt att du diskuterar schemat för dessa blodprover med din läkare så att de kan tas efter behov.**

Eftersom inte alla patienter svarar på ROCTAVIAN och anledningarna till detta inte har fastställts kan läkaren inte förutsäga om du kommer att svara fullt ut på behandlingen. Möjligheten finns att du inte har någon nytta av ROCTAVIAN samtidigt som du exponeras för långsiktiga risker.

Det är inte känt hur länge behandlingen pågår ifall du svarar på den. En positiv behandlingseffekt på upp till 5 år har rapporterats hos vissa patienter.

Det finns inga planer på att ge läkemedlet en andra gång till patienter som inte svarar eller inte längre svarar på behandlingen.

Långsiktiga uppföljningsprover kan krävas för att kontrollera att ditt svar på ROCTAVIAN är fortsatt säkert och effektivt.

Risk för cancer som kan vara kopplad till ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN kan tränga in i DNA i leverceller och det är möjligt att det även kan tränga in i DNA i andra celler i kroppen. Därför kan ROCTAVIAN bidra till risken för cancer. Det är möjligt på grund av läkemedlets natur, även om detta inte visats i kliniska studier hittills. Därför ska du diskutera detta med din läkare. Efter behandlingen med ROCTAVIAN kommer du att rekommenderas att skriva in dig i ett register för att bidra till att studera den långsiktiga säkerheten med behandlingen i 15 år, hur bra den fortsätter att fungera och eventuella biverkningar som kan vara kopplade till behandlingen. I händelse av cancer kan din läkare ta ett prov för vidare bedömning.

Barn och ungdomar

ROCTAVIAN är endast avsett för vuxna. ROCTAVIAN har ännu inte testats för användning hos barn och ungdomar.

Andra läkemedel och ROCTAVIAN

Före och efter behandling med ROCTAVIAN ska du tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller planerar att använda andra läkemedel. Det ska du göra för att säkerställa att du i största möjliga mån undviker att ta något som kan skada din lever eller påverka svaret på kortikosteroider eller ROCTAVIAN (till exempel isotretinoin, ett läkemedel som används till att behandla akne) eller vissa läkemedel för behandling av HIV (se avsnitt ovan om Patienter med nedsatt immunsystem eller patienter som får behandling som nedsätter immunförsvaret). Detta är särskilt viktigt under det första året efter behandling med ROCTAVIAN (se även **Varningar och försiktighet**).

Eftersom kortikosteroider kan påverka kroppens immunsystem (försvar) kan läkaren justera tidpunkten för vaccinationer och rekommendera att du inte får vissa vaccinationer medan du behandlas med kortikosteroider. Tala med din läkare om du har frågor.

ROCTAVIAN med alkohol

Om du dricker alkohol kan det påverka leverns förmåga att framställa faktor VIII efter behandling med ROCTAVIAN. Du ska undvika alkohol i minst ett år efter behandlingen. Prata med din läkare om hur mycket alkohol som är godtagbart efter det första året (se även **Varningar och försiktighet**).

Graviditet, amning och fertilitet

ROCTAVIAN rekommenderas inte till kvinnor som kan bli gravida. Det är ännu inte känt om ROCTAVIAN kan användas säkert för dessa patienter eftersom effekterna på graviditeten eller det ofödda barnet är inte kända. Det är ännu inte heller känt om ROCTAVIAN utsöndras i bröstmjölk.

Det finns ingen information om effekten av ROCTAVIAN på manlig eller kvinnlig fertilitet.

Användning av preventivmedel och undvika graviditet hos partner under en tid

- När en manlig patient har behandlats med ROCTAVIAN måste han och eventuella kvinnliga partners undvika att kvinnan blir gravid under en period på **6 månader**. Du ska använda en effektiv preventivmetod (till exempel en preventivmetod med dubbel barriär som kondom och pessar). Detta är för att undvika den teoretiska risken att faktor VIII-genen från faderns ROCTAVIAN-behandling överförs till barnet med okända konsekvenser. Av samma anledning får manliga patienter inte donera sperma under en period på 6 månader. Prata med din läkare om vilka preventivmetoder som är lämpliga.

Körförmåga och användning av maskiner

Tillfällig svimningskänsla (nära att svimma), yrsel, trötthet och huvudvärk har observerats efter infusion av ROCTAVIAN. Om du påverkas ska du vara försiktig tills du är säker på att ROCTAVIAN inte har någon negativ inverkan på din förmåga att köra eller använda maskiner. Tala med din läkare om detta.

ROCTAVIAN innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 29 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 1,5 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Hur mycket natrium du får beror på hur många ROCTAVIAN-injektionsflaskor som används för din infusion.

3. Hur ROCTAVIAN ges

ROCTAVIAN kommer att ges av en läkare som är specialiserad på behandlingen av din sjukdom.

Läkaren kommer att beräkna den korrekta dosen för dig, baserat på din kroppsvikt.

Behandlingen med ROCTAVIAN utgörs av **en enda infusion (dropp) i en ven**. Infusionen kan ta flera timmar att slutföra.

Du får infusionen på en vårdinrättning. Under och efter infusionen kommer du att observeras för att upptäcka eventuella biverkningar.

Du kommer få åka hem (vanligtvis senare samma dag) när man har gjort bedömningen att ingen ytterligare observation behövs.

Ytterligare läkemedel som du kan behöva

Du kan behöva ta andra läkemedel (kortikosteroider) under en längre period (till exempel 2 månader eller längre) efter behandlingen med ROCTAVIAN för att förbättra ditt svar på behandlingen. Det är viktigt att du tar detta ytterligare läkemedel enligt anvisningarna som du har fått. Läs bipacksedeln för eventuella ytterligare läkemedel som du får utskrivna och prata med din läkare om möjliga biverkningar och eventuell övervakning som kan behövas.

Om du får för stor mängd av ROCTAVIAN

Eftersom detta läkemedel ges på sjukhuset och dosen har tagits fram och kontrollerats av sjukvårdspersonalen är det osannolikt att du får för stor mängd. Om du får för mycket ROCTAVIAN kan du få högre halter av faktor VIII än nödvändigt, vilket teoretiskt kan öka sannolikheten för oönskade blodproppar. Om det händer kan din läkare behandla dig efter behov.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar som har samband med infusionen kan förekomma under eller kort efter infusionen (vanliga, kan påverka upp till 1 av 10 personer). Tala **omedelbart** om för läkare eller sjuksköterska om du upplever något av följande symtom eller några andra symtom under eller kort efter infusionen:

- näselfeber eller andra utslag, klåda
- andningssvårigheter, nysningar, hosta, rinnande näsa, rinnande ögon, kliande hals
- illamående, diarré
- högt eller lågt blodtryck, snabba hjärtslag, svimningskänsla (nära att svimma)
- muskelsmärta, ryggsmärta
- feber, frossbrytningar, frossa

Dessa symtom kan förekomma enskilt eller i kombination. Beroende på dina symtom kan infusionen ges långsammare eller avbrytas tillfälligt, eller så kan du få andra läkemedel för att behandla symtomen. Innan du skrivs ut kommer läkaren att ge dig information om vad du ska göra om du upplever en ny eller återkommande biverkning när du har lämnat vårdinrättningen.

Ökade nivåer av leverproteiner förekommer efter ROCTAVIAN-infusionen. I vissa fall förekommer dessa ökade nivåer tillsammans med en minskning av faktor VIII-halterna. Ökade nivåer av leverproteiner som ses i blodprov kan vara en anledning till att påbörja behandling med kortikosteroider.

Följande biverkningar kan förekomma med ROCTAVIAN. Några av dessa biverkningar kan förekomma under eller kort efter infusionen.

Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 personer)

- Ökade nivåer av leverproteiner som ses i blodprov
- Illamående
- Huvudvärk
- Faktor VIII över normala nivåer
- Trötthet
- Diarré
- Buksmärta
- Kräkning
- Ökade nivåer av proteinet kreatinfosfokinas (CPK) (ett enzym som frigörs i blodet när muskler skadas) som ses i blodprov

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Utslag (inklusive nässelfeber eller andra former av utslag)
- Halsbränna (dyspepsi)
- Muskelsmärta
- Influensaliknande symtom
- Yrsel
- Klåda
- Ökat blodtryck
- Allergisk reaktion

Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 personer)

- Svimningskänsla (nära att svimma)
- Andningssvårigheter

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ROCTAVIAN ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Detta läkemedel får inte användas efter utgångsdatumet som anges på kartongen och injektionsflaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

ROCTAVIAN förvaras av vårdpersonal på vårdinrättningen. Läkemedlet ska vara upprätt och i originalförpackningen (ljuskänsligt).

Det ska förvaras och transporteras i djupfryst tillstånd vid eller under -60 °C. När det har tinats måste det användas inom 10 timmar vid 25 °C (detta innefattar förvaringstid i injektionsflaskan och sprutan, samt tiden för infusion) eller kasseras. Vid behov kan en intakt injektionsflaska (där proppen ännu inte har punkterats) som har tinats förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i upp till 3 dagar, upprätt och skyddat från ljus (till exempel i originalkartongen).

Upptinad ROCTAVIAN får inte användas om lösningen inte är klar och färglös till blekt gul.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är valoktokogen-roxaparvovek.
 - Övriga innehållsämnen är dinatriumfosfatdodekahydrat (E339), mannitol (E421), poloxamer 188, natriumklorid, natriumdivätefosfatdihydrat (E339) och vatten för injektionsvätska.
- Se slutet av avsnitt 2 **ROCTAVIAN innehåller natrium** för information om totalt natriuminnehåll.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer (GMO:er).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

När ROCTAVIAN har tinats är det en klar, färglös till blekt gul infusionsvätska, lösning. Läkemedlet levereras i en injektionsflaska.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska på 8 ml

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Viktigt: Läs produktresumén innan ROCTAVIAN används.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer (GMO:er).

Under beredning, administrering och kassering ska personlig skyddsutrustning (inklusive förkläde, skyddsglasögon, mask och handskar) användas när valoktokogen-roxaparvovek-lösningen och material som har kommit i kontakt med lösningen (fast och flytande avfall) hanteras.

ROCTAVIAN får inte exponeras för ljuset från en desinfektionslampa med ultraviolett strålning. ROCTAVIAN måste beredas med en aseptisk teknik.

När infusionssystemet sätts ihop måste det säkerställas att komponenternas yta som kommer i kontakt med ROCTAVIAN-lösningen består av de kompatibla materialen som anges i produktresumén.

Kompatibla material för infusionssystemets material

Komponent	Kompatibla material
Sprutor till infusionspump	Cylinder av polypropen med en kolvtopp av syntetiskt gummi
Sprutlock	Polypropen
Infusionsslang ^a	Polyeten
In-line-filter	Filter av polyvinylidenfluorid med en kropp av polyvinylklorid
Infusionskateter	Polyuretanbaserad polymer
Kranar	Polykarbonat
Nålar för extrahering från injektionsflaskor	Rostfritt stål

^a Slangförlängningar ska inte överskrida en längd på cirka 100 cm

ROCTAVIAN ska infunderas med hjälp av en sprutpump med kontrollerad flödeshastighet.

Följande sprutor ska prepareras:

- Sprutor som innehåller ROCTAVIAN (antalet sprutor beror på patientens dosvolym).
- En spruta som innehåller injektionsvätska, lösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för spolning av infusionsslangen när ROCTAVIAN-infusionen har genomförts.

Infusionen kräver infusionsfilter av inline-typ för hög volym, med låg proteinbindning och en porstorlek på 0,22 mikrometer samt ett högsta arbetstryck som är adekvat för sprutpumpen eller pumpinställningarna. Tillgång till ett tillräckligt antal ersättningsfilter måste säkerställas, i enlighet med filtrens specifikation för högsta filtrerade vätskevolym.

Upptining och inspektion

- ROCTAVIAN måste tinas i rumstemperatur. Injektionsflaskorna får inte tinas eller värmas på något annat sätt. Upptiningstiden är ungefär 2 timmar.
- Förvara varje injektionsflaska i sin kartong tills den är redo att tinas. ROCTAVIAN är ljuskänsligt.
- Ta ut det antal injektionsflaskor som behövs ur kartongerna.
- Inspektera injektionsflaskorna för att se om injektionsflaskan eller locket är skadat. Använd inte om du hittar några skador.
- Ställ injektionsflaskorna upprätt. Optimal upptining uppnås om injektionsflaskorna sprids ut jämnt eller placeras i ställ som har förvarats i rumstemperatur.
- Kontrollera visuellt att alla injektionsflaskor har tinat. Det ska inte finnas någon synlig is. Blanda varje injektionsflaska genom att vända försiktigt 5 gånger. Det är viktigt att minimera skumbildning. Låt lösningen lägga sig i ungefär 5 minuter innan du fortsätter.
- Inspektera sedan de helt upptinade injektionsflaskorna visuellt. Använd inte en injektionsflaska om lösningen inte är klar, om den inte är färglös till blekt gul eller om den innehåller synliga partiklar.

För mikrobiologisk säkerhet ska den upptinade lösningen förvaras i injektionsflaskorna tills den måste extraheras till sprutorna för infusion.

Tidsfönster för ytterligare beredning och administrering

Efter upptining ska lösningen infunderas inom gränsen för stabilitet vid användning på 10 timmar vid 25 °C. Infusionstiden beror på infusionsvolymen, hastigheten och patientsvar och kan till exempel vara 2 till 5 timmar eller längre för en patient som väger 100 kg.

Extrahering till sprutor

Använd vassa nålar på 18 till 21 Gauge för att långsamt extrahera den beräknade dosvolymen ROCTAVIAN från injektionsflaskorna till sprutorna.

Ditsättning av in-line-filtret och flödning av infusionssystemet

- För in in-line-filtret nära infusionsplatsen.
- Flöda slang och filtret med ROCTAVIAN.
- När filter ska bytas ut under infusionen, använd injektionsvätska, lösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för att flöda och spola.

Administrering

- Detta läkemedel ska inte administreras förrän lösningen har nått rumstemperatur.
- Infundera lösningen genom en lämplig perifer ven med hjälp av en infusionskateter och en programmerbar sprutpump.
- Starta infusionen med en hastighet på 1 ml/min. Om hastigheten tolereras kan den ökas med 1 ml/min var 30:e minut upp till en maximal hastighet på 4 ml/min. Om det är kliniskt indicerat på grund av en infusionsrelaterad reaktion ska hastigheten sänkas eller infusionen stoppas, och vid behov ska ytterligare läkemedel administreras, till exempel systemiska antihistaminer, kortikosteroider och/eller intravenösa vätskor för att behandla infusionsreaktioner eller innan infusionen sätts igång på nytt. När infusionen sätts igång på nytt, börja med en hastighet på 1 ml/min och överväg att bibehålla den på en tidigare tolererad nivå under resten av infusionen.
- Säkerställ att patienten får hela dosen genom att, när volymen i den sista sprutan med ROCTAVIAN har infunderats, infundera en tillräcklig volym injektionsvätska, lösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) genom samma slang och filter, och med samma infusionshastighet.
- Se till att ha tillgång till venen under den efterföljande observationsperioden.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Allt spill av valoktokogen-roxaparvovek måste torkas upp med absorberande kompress och spillområdet måste desinficeras med hjälp av en virusdödande medel (blekmedelslösning) följt av alkoholservetter.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas vid kassering av läkemedlet

Ej använt läkemedel och avfall som har kommit i kontakt med ROCTAVIAN (fast och flytande avfall) måste kasseras enligt lokala riktlinjer för farmaceutiskt avfall.