

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ROCTAVIAN, roztwór do infuzji zawierający 2×10^{13} genomów wektora/ml

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Waloktokogen roksaparwoweku to produkt leczniczy przeznaczony do terapii genowej, który powoduje ekspresję postaci SQ pozbawionego domeny B ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (hFVIII-SQ). Jest niereplikującym, rekombinowanym wektorem opartym na serotypie wirusa towarzyszącego adenowirusom AAV zawierającym cDNA postaci SQ pozbawionego domeny B genu ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII pod kontrolą promotora specyficznego dla wątroby.

Waloktokogen roksaparwoweku jest wytwarzany z wykorzystaniem systemu ekspresji bakulowirusa, który pochodzi z komórek *Spodoptera frugiperda* (linia komórek Sf9), i przy użyciu techniki rekombinowanego DNA

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy ml roztworu do infuzji waloktokogenu roksaparwoweku zawiera 2×10^{13} genomów wektora.

Każda fiolka zawiera 16×10^{13} genomów wektora waloktokogenu roksaparwoweku w 8 ml roztworu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka produktu leczniczego zawiera 29 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, roztwór o pH mieszczącym się w zakresie 6,9–7,8 i osmolarności wynoszącej od 364 do 445 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ROCTAVIAN jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy prowadzić pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii i/lub zaburzeń krzepnięcia. Niniejszy produkt leczniczy należy podawać w miejscu, w którym w razie konieczności leczenia reakcji na infuzję (patrz punkty 4.4 i 4.8) bezzwłocznie dostępny jest zarówno odpowiedni personel, jak i sprzęt.

Produkt leczniczy ROCTAVIAN powinien być podawany wyłącznie pacjentom, u których wykazano brak przeciwciał przeciwko AAV5 przy użyciu zwalidowanego testu.

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu leczniczego ROCTAVIAN jest 6×10^{13} genomów wektora na kilogram (vg/kg) masy ciała podawanych w postaci pojedynczej infuzji dożylniej.

Obliczanie dawki dla pacjenta w mililitrach (ml) oraz liczby potrzebnych fiolek

- Obliczanie objętości dawki dla pacjenta w ml:

Masa ciała w kg pomnożona przez 3 = dawka w ml

Mnożnik 3 oznacza dawkę na kilogram (6×10^{13} vg/kg) podzieloną przez ilość genomów wektora na ml roztworu ROCTAVIAN (2×10^{13} vg/ml).

- Obliczanie liczby fiolek, które należy rozmrozić:

Objętość dawki dla pacjenta (ml) podzielona przez 8 = liczba fiolek, które należy rozmrozić (zaokrąglić w górę do kolejnej liczby całkowitej).

Dzielnik 8 oznacza minimalną objętość produktu leczniczego ROCTAVIAN, którą da się pozyskać z fiołki (8 ml).

Tabela 1: Przykład objętości dawki i liczby fiolek, które należy rozmrozić

| Masa ciała pacjenta | Objętość dawki dla pacjenta (ml) (masa ciała pomnożona przez 3) | Liczba fiolek, które należy rozmrozić (objętość dawki podzielona przez 8, a następnie zaokrąglona w górę) |
|---------------------|---|---|
| 70 kg | 210 ml | 27 fiolek (zaokrąglona w górę liczba 26,25) |

Przerwanie stosowania koncentratów czynnika VIII / środków hemostatycznych

W przypadku przerwania stosowania koncentratów czynnika VIII / środków hemostatycznych lekarze powinni rozważyć następujące kwestie:

- Poziomy aktywności czynnika VIII pacjenta są wystarczające do zapobiegania epizodom samoistnego krwawienia.
- Czas trwania działania koncentratów czynnika VIII / środków hemostatycznych.

Populacje specjalne

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności waloktokogenu roksaparwoweku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Waloktokogen roksaparwoweku jest przeciwwskazany u pacjentów z ostrymi lub niekontrolowanymi przewlekłymi zakażeniami wątroby lub u pacjentów ze znanym istotnym włóknieniem lub marskością wątroby (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania niniejszego produktu leczniczego u pacjentów z innymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Dzieci i młodzież

Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ROCTAVIAN u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

ROCTAVIAN musi być podawany w infuzji dożylniej. Nie podawać w szybkim wlewie ani w bolusie.

Produkt leczniczy należy podawać w miejscu, w którym w razie konieczności leczenia reakcji na infuzję (patrz punkty 4.4 i 4.8) bezzwłocznie dostępny jest zarówno odpowiedni personel, jak i sprzęt.

Podawanie produktu leczniczego ROCTAVIAN można rozpocząć od prędkości infuzji 1 ml/min, którą można zwiększać co 30 minut o 1 ml/min do maksymalnej prędkości 4 ml/min. Prędkość infuzji można zmniejszyć lub infuzję można wstrzymać, jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją (patrz punkt 4.4).

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego, obchodzenia się z nim i jego usuwania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Aktywne zakażenia, zarówno ostre, jak i przewlekłe niekontrolowane; pacjenci ze znanym istotnym włóknieniem lub marskością wątroby (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Pacjenci z wcześniej stwierdzonymi przeciwciałami przeciwko kapsydowi wektora AAV5

Doświadczenie dotyczące pacjentów z wcześniej istniejącymi przeciwciałami przeciwko kapsydowi wektora AAV5 jest ograniczone. Z badań 270–201 i 270–301 wyłączono pacjentów z wykrywalnymi w momencie badań przesiewowych przeciwciałami przeciwko AAV5 (patrz punkt 5.1).

Powstawanie przeciwciał przeciwko AAV5 może mieć miejsce po ekspozycji naturalnej. Ponieważ nie wiadomo jeszcze czy i na jakich warunkach waloktokogen roksaparwoweku może być bezpiecznie i skutecznie stosowany w obecności przeciwciał przeciwko AAV5, niniejszy produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z wykrywalnymi przeciwciałami przeciwko AAV5. Przed podaniem waloktokogenu roksaparwoweku należy potwierdzić brak przeciwciał przeciwko AAV5 z użyciem poddanego właściwej walidacji testu (patrz punkty 4.1 i 4.2).

Reakcje ze strony wątroby oraz możliwy wpływ zaburzeń czynności wątroby lub substancji o działaniu toksycznym na wątrobę

Zaburzenia czynności wątroby i substancje o działaniu toksycznym na wątrobę

Doświadczenie dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o możliwym działaniu toksycznym na wątrobę jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu ROCTAVIAN w tych okolicznościach. Skuteczność waloktokogenu roksaparwoweku zależy od ekspresji hFVIII-SQ w komórkach wątroby. Nie wiadomo, w jakim stopniu zmniejszenie liczby ulegających transdukcji komórek wątroby (np. z powodu marskości) lub następująca po czasie utrata poddanych transdukcji komórek wątroby (np. z powodu czynnego zapalenia wątroby lub ekspozycji na środki o działaniu toksycznym na wątrobę) może wpłynąć na skuteczność terapeutyczną waloktokogenu roksaparwoweku.

Waloktokogen roksaparwoweku jest przeciwwskazany u pacjentów z ostrymi lub niekontrolowanymi przewlekłymi zakażeniami wątroby lub u pacjentów ze znanym istotnym włóknieniem lub marskością wątroby (patrz punkt 4.3). Niniejszy produkt leczniczy nie jest zalecany u pacjentów z innymi zaburzeniami czynności wątroby, nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych czynności wątroby (ALT, AST, GGT lub bilirubina całkowita wynoszące więcej niż 1,25 GGN na podstawie co najmniej 2 pomiarów lub INR wynoszący 1,4 lub więcej) bądź pacjentów z nowotworem złośliwym wątroby w wywiadzie (patrz Monitorowanie czynności wątroby i czynnika VIII). Przed przepisaniem waloktokogenu roksaparwoweku pacjentów należy przebadać pod kątem nowotworu złośliwego wątroby.

Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u pacjentów z jakimikolwiek zaburzeniami czynności wątroby lub przyjmujących leki o możliwym działaniu toksycznym na wątrobę, lekarze powinni rozważyć możliwość obniżenia skuteczności terapeutycznej i występowania cięższych reakcji ze strony wątroby oraz ewentualną konieczność zmiany jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, zapewniając w razie potrzeby czas na wypłukanie (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Wpływ spożywania alkoholu na poziom i czas trwania skuteczności terapeutycznej nie jest znany. W badaniach klinicznych niektóre podwyższenia aktywności ALT przypisywano spożywaniu alkoholu. Zaleca się, aby pacjenci powstrzymali się od spożywania alkoholu przez co najmniej rok po podaniu niniejszego produktu leczniczego, a następnie ograniczyli spożycie alkoholu.

Reakcje ze strony wątroby

Po podaniu waloktokogenu roksaparwoweku u większości pacjentów (80 %) wystąpiły reakcje ze strony wątroby objawiające się zwiększeniem aktywności ALT (patrz punkt 4.8); niektóre z tych reakcji były czasowo związane z obniżeniem ekspresji białka transgenicznego czynnika VIII. Jak dotąd nie określono mechanizmu powstawania tych reakcji.

Po podaniu waloktokogenu roksaparwoweku należy monitorować poziomy aktywności ALT oraz czynnika VIII (patrz Monitorowanie czynności wątroby i czynnika VIII) i w razie potrzeby w odpowiedzi na podwyższoną aktywność ALT należy wdrożyć leczenie kortykosteroidami, aby kontrolować reakcje ze strony wątroby i zapobiegać lub łagodzić potencjalne zmniejszenie ekspresji transgeny.

Podczas ustalania wskazania i harmonogramu podawania waloktokogenu roksaparwoweku danemu pacjentowi, lekarze powinni zapewnić dostępność pacjenta do ścisłego monitorowania wyników badań laboratoryjnych czynności wątroby i aktywności czynnika VIII po podaniu oraz weryfikować, czy ryzyka związane ze schematem leczenia kortykosteroidami są dopuszczalne dla danego pacjenta. Doświadczenie dotyczące schematów leczenia z zastosowaniem innych środków immunosupresyjnych jest ograniczone (patrz punkt 4.8).

Oznaczanie czynnika VIII

Aktywność czynnika VIII wytwarzanego w ludzkim osoczu za sprawą produktu leczniczego ROCTAVIAN jest wyższa w przypadku pomiarów z wykorzystaniem jednoetapowych testów krzepnięcia (OSA) w porównaniu z testami z użyciem substratów chromogennych (CSA). W badaniach klinicznych stwierdzono wysoką zależność pomiędzy poziomami aktywności czynnika VIII w testach OSA i CSA w pełnym zakresie wyników każdego z testów. W celu regularnego monitorowania poziomów aktywności czynnika VIII można użyć dowolnego z tych testów. Współczynnik przeliczeniowy pomiędzy tymi testami można wyznaczyć w przybliżeniu na podstawie badań klinicznych i wynosi on: $OSA = 1,5 \times CSA$. Na przykład poziom aktywności czynnika VIII wynoszący 50 j.m./dl przy użyciu CSA jest obliczany jako poziom 75 j.m./dl przy użyciu OSA. W badaniach klinicznych stosowano następujące centralne badania laboratoryjne: kwasu elagowego w teście OSA (podobne wyniki uzyskano w przypadku krzemionki i kaolinu) oraz bydłęcego czynnika krzepnięcia IX w teście CSA (podobne wyniki uzyskano w przypadku ludzkiego czynnika krzepnięcia IX).

Podczas przechodzenia z produktów hemostatycznych (np. emicizumabu) przed terapią waloktokogendem roksaparwoweku, lekarze powinni odnieść się do odpowiednich informacji o produkcie, aby uniknąć potencjalnych zakłóceń oznaczania aktywności czynnika VIII w okresie przejściowym.

Monitorowanie czynności wątroby i czynnika VIII

W ciągu pierwszego roku po podaniu produktu leczniczego ROCTAVIAN, celem monitorowania czynności wątroby i czynnika VIII jest wykrywanie wzrostów stężenia ALT, któremu może towarzyszyć spadek aktywności czynnika VIII i może to wskazywać na potrzebę rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami (patrz punkty 4.2 i 4.8). Po pierwszym roku od podania monitorowanie czynności wątroby i czynnika VIII ma na celu rutynową ocenę odpowiednio stanu wątroby oraz ryzyka krwawienia.

Przed podaniem produktu leczniczego ROCTAVIAN należy uzyskać wyjściową ocenę stanu wątroby (w tym testy czynności wątroby w ciągu 3 miesięcy i niedawną ocenę włóknienia przy użyciu metod obrazowania, takich jak badanie USG wątroby (elastografia), lub badań laboratoryjnych w ciągu 6 miesięcy). Należy rozważyć uzyskanie co najmniej dwóch pomiarów ALT przed podaniem lub użyć średniej przed pomiarami ALT (na przykład w ciągu 4 miesięcy), aby ustalić wyjściową wartość ALT pacjenta. Zaleca się przeprowadzenie oceny czynności wątroby w sposób multidyscyplinarny z udziałem hepatologa w celu jak najlepszego dostosowania monitorowania do stanu zdrowia danego pacjenta.

Zaleca się (w miarę możliwości) stosowanie tych samych badań laboratoryjnych wątroby w stanie wyjściowym i do monitorowania w czasie, zwłaszcza w okresie podejmowania decyzji o leczeniu kortykosteroidami, aby zminimalizować wpływ zmienności między laboratoriami.

Po podaniu należy monitorować poziomy aktywności ALT oraz czynnika VIII pacjenta zgodnie z Tabelą 2. Aby ułatwić interpretację wyników ALT, jednocześnie z ALT powinno się monitorować poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz kinazy fosfokreatynowej (CPK), aby pomóc wykluczyć inne przyczyny podwyższonej aktywności ALT (w tym potencjalnie hepatotoksycznych produktów leczniczych lub innych środków hepatotoksycznych, spożywanie alkoholu lub intensywny wysiłek fizyczny). W związku z podwyższeniem aktywności ALT u pacjenta może być wskazane leczenie kortykosteroidami (patrz Leczenie kortykosteroidami). W trakcie zmniejszania dawki kortykosteroidów zalecane jest monitorowanie cotygodniowe i uwzględniające wskazania kliniczne.

Należy dopilnować, aby pacjent mógł być często monitorowany pod kątem wyników badań laboratoryjnych czynności wątroby i aktywności czynnika VIII po podaniu leku.

Tabela 2: Monitorowanie czynności wątroby i aktywności czynnika VIII

| | Pomiary | Harmonogram | Częstość monitorowania^a |
|-----------------------|--|----------------------------------|---|
| Przed podaniem | Testy czynności wątroby | W ciągu 3 miesięcy przed infuzją | Testy czynności wątroby |
| | Niedawna ocena włóknienia | W ciągu 6 miesięcy przed infuzją | |
| Po podaniu | Aktywność ALT i czynnika VIII ^b | Pierwsze 26 tygodni | Co tydzień |
| | | Tygodnie od 26 do 52 (Rok 1) | Co 2 do 4 tygodni |
| | | Rok 1 do końca Roku 2 | <ul style="list-style-type: none"> Co 3 miesiące w przypadku pacjentów z poziomami aktywności czynnika VIII > 5 j.m./dl Należy rozważyć częstsze monitorowanie w przypadku pacjentów z poziomami aktywności czynnika VIII ≤ 5 j.m./dl oraz rozważyć stabilność poziomów czynnika VIII i dowody krwawienia. |
| | | Po Roku 2 | <ul style="list-style-type: none"> Co 6 miesięcy w przypadku pacjentów z aktywnością czynnika VIII > 5 j.m./dl Należy rozważyć częstsze monitorowanie w przypadku pacjentów z poziomami aktywności czynnika VIII ≤ 5 j.m./dl oraz rozważyć stabilność poziomów czynnika VIII i dowody krwawienia. |

^a W trakcie zmniejszania dawki kortykosteroidów zalecane jest monitorowanie cotygodniowe lub zgodne ze wskazaniami klinicznymi. W indywidualnych przypadkach może być również konieczna modyfikacja częstości monitorowania.

^b Monitorowaniu ALT powinno towarzyszyć monitorowanie AST oraz CPK w celu wykluczenia innych przyczyn podwyższonej aktywności ALT (w tym leków lub środków potencjalnie hepatotoksycznych, spożywania alkoholu lub intensywnego wysiłku fizycznego).

Jeżeli pacjent wróci do profilaktycznego stosowania koncentratów czynnika VIII/środków hemostatycznych w celu kontroli krzepliwości, należy rozważyć monitorowanie i leczenie zgodnie z instrukcjami dotyczącymi tych środków. Coroczna kontrola stanu zdrowia powinna obejmować testy czynności wątroby.

Zmienność aktywności czynnika VIII

Po podaniu obserwowano zmienność poziomu aktywności czynnika VIII między pacjentami, przy czym nie identyfikowano potencjalnych czynników tej zmienności. W badaniu 270-301 zmienność

między pacjentami nie mogła być wyjaśniona przez charakterystykę wyjściową, demograficzną lub inne czynniki predykcyjne pacjentów. Niektórzy pacjenci mogą mieć niskie poziomy czynnika VIII po leczeniu produktem leczniczym ROCTAVIAN, ale nadal mogą odnieść korzyść kliniczną ze zmniejszenia zapotrzebowania na egzogenny czynnik VIII i rocznych wskaźników krwawień. Trend niższych poziomów aktywności czynnika VIII obserwowano u pacjentów rasy czarnej w populacji objętej badaniem. Biorąc pod uwagę małą wielkość próby, ograniczoną liczbę ośrodków rekrutujących pacjentów rasy czarnej względem populacji całkowitej, występowanie potencjalnych czynników zakłajających i wiele analiz *post-hoc*, trend ten był niewystarczający, aby umożliwić wyciągnięcie istotnych wniosków na temat różnic odsetka odpowiedzi na podstawie rasy lub innych czynników wpływających na ekspresję czynnika VIII po infuzji waloktokogenu roksaparwoweku. Mimo różnic w poziomach aktywności czynnika VIII, ABR i roczne stosowanie czynnika VIII było podobne między ośrodkami.

Leczenie kortykosteroidami

W badaniu 270-301 kortykosteroidy rozpoczęto stosować po zaobserwowaniu podwyższenia aktywności ALT w celu stłumienia potencjalnych odpowiedzi zapalnych i powiązanego z nimi możliwego zmniejszenia ekspresji czynnika VIII. Zapewniono zalecany schemat leczenia kortykosteroidami oparty na bieżącym doświadczeniu klinicznym. Zalecane jest odniesienie się do informacji o produkcie kortykosteroidowym w celu uzyskania informacji na temat ryzyka i wymaganych środków ostrożności.

Jeżeli wartości ALT pacjenta wzrosną $1,5 \times$ powyżej wartości wyjściowej (patrz definicja wartości wyjściowej w punkcie „Monitorowanie czynności wątroby i czynnika VIII”) lub GGN, zaleca się ocenić alternatywne przyczyny podwyższenia poziomu ALT (w tym wpływ produktów leczniczych lub środków potencjalnie hepatotoksycznych, spożywanie alkoholu lub intensywny wysiłek fizyczny). Należy rozważyć powtarzanie badań laboratoryjnych ALT w ciągu 24 do 48 godzin i, jeżeli jest to wskazane klinicznie, przeprowadzenie dodatkowych testów w celu wykluczenia innych etiologii (patrz punkt 4.5). Przy braku alternatywnej przyczyny podwyższenia poziomu ALT, należy rozważyć niezwłoczne rozpoczęcie schematu leczenia kortykosteroidami w dawce dobowej 60 mg prednizonu (lub równoważnej dawki innego kortykosteroidu) podawanej przez 2 tygodnie. Dobowa dawka kortykosteroidów może być stopniowo zmniejszana zgodnie z Tabelą 3. Pacjenci z wyjściowymi poziomami ALT między $> \text{GGN}$ a $1,25 \times \text{GGN}$ powinni rozpocząć schemat leczenia kortykosteroidami opisany w Tabeli 3, jeżeli ich wartość ALT wzrośnie powyżej $1,5 \times$ wartość wyjściowa.

U pacjentów, którzy nie osiągnęli poziomów aktywności czynnika VIII co najmniej 5 j.m./dl w ciągu 5 miesięcy, podawanie kortykosteroidów nie poprawia ekspresji czynnika VIII. U tych pacjentów istnieją ograniczone korzyści z rozpoczęcia lub przedłużenia cyklu leczenia kortykosteroidami powyżej 5 miesięcy, o ile nie ma to na celu leczenia znaczącego podwyższenia aktywności ALT lub występują wątpliwości dotyczące stanu wątroby.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące korzyści rozpoczęcia nowego cyklu leczenia kortykosteroidami po pierwszym roku od podania produktu leczniczego ROCTAVIAN.

Tabela 3: Zalecany schemat leczenia kortykosteroidami w odpowiedzi na podwyższoną aktywność ALT

| | Schemat (prednizon lub równoważna dawka innego kortykosteroidu) |
|---------------------------------|---|
| Dawka początkowa ^a | 60 mg na dobę przez 2 tygodnie |
| Zmniejszanie dawki ^b | 40 mg na dobę przez 3 tygodnie 30 mg na dobę przez 1 tydzień 20 mg na dobę przez 1 tydzień 10 mg na dobę przez 1 tydzień |

^a Jeżeli wartość ALT nadal rośnie lub nie uległa poprawie po 2 tygodniach, zwiększyć dawkę kortykosteroidów do maksymalnie 1,2 mg/kg po wykluczeniu alternatywnych przyczyn podwyższenia poziomu ALT.

^b Zmniejszanie dawki kortykosteroidów można rozpocząć po 2 tygodniach, jeżeli wartości ALT pozostają stabilne lub wcześniej, jeśli poziomy ALT zaczynają spadać. Tempo zmniejszania dawki można dostosować w zależności od przebiegu czynności wątroby, biorąc pod uwagę stan zdrowia pacjenta, tolerancję kortykosteroidów i możliwość wystąpienia objawów odstawienia.

Jeśli istnieje przeciwwskazanie do przyjmowania kortykosteroidów, można rozważyć zastosowanie innej terapii immunosupresyjnej. Zaleca się zorganizowanie konsultacji multidyscyplinarnych z udziałem hepatologa w celu jak najlepszego dostosowania leczenia alternatywnego w stosunku do kortykosteroidów i monitorowania stanu danego pacjenta. Lekarze powinni także rozważyć odstawienie kortykosteroidów w przypadkach, gdy kortykosteroidy są nieskuteczne lub nietolerowane. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania alternatywnych leków immunosupresyjnych (patrz punkt 4.8). Jeżeli wartość ALT nie uległa poprawie mimo 4 tygodni przyjmowania maksymalnej dawki kortykosteroidów i jest powyżej $3 \times \text{GGN}$, można rozważyć alternatywne leki immunosupresyjne oraz dodatkowo rozważyć inne przyczyny podwyższenia poziomu ALT.

Trwają badania nad określeniem optymalnego schematu leczenia kortykosteroidami.

Należy ocenić zdolność pacjenta do ewentualnego przyjmowania kortykosteroidów przez dłuższy czas. Należy dopilnować, aby zagrożenia związane z opisanym schematem były akceptowalne dla danego pacjenta.

Reakcje na infuzję

Reakcje na infuzję waloktokogenu roksaparwoweku mogą mieć wiele objawów (np. objawy ze strony skóry, błon śluzowych, układu oddechowego, układu żołądkowo-jelitowego i układu sercowo-naczyniowego oraz gorączkę) i mogą wymagać zmniejszenia prędkości podawania infuzji, przerwania infuzji, interwencji farmakologicznej i wydłużenia czasu obserwacji (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Pacjentów należy monitorować w trakcie infuzji i po jej zakończeniu pod kątem możliwych ostrych reakcji na infuzję (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjenta przy wypisie o konieczności skorzystania z pomocy medycznej w przypadku wystąpienia nowej reakcji lub ponownego wystąpienia wcześniej stwierdzonej reakcji.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych

Zwiększenie aktywności czynnika VIII może przyczynić się do wystąpienia u poszczególnych pacjentów zależnego od wielu czynników ryzyka żylnych i tętniczych zdarzeń zakrzepowych. Brakuje danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z istotnymi żylnymi lub tętniczymi zdarzeniami zatorowo-zakrzepowymi lub znaną trombofilią w wywiadzie.

U niektórych pacjentów może dojść do przejściowego zwiększenia aktywności czynnika VIII do poziomu powyżej GGN (patrz punkt 4.8).

Przed i po podaniu waloktokogenu roksaparwoweku należy przeprowadzić ocenę pacjenta pod kątem czynników ryzyka zakrzepicy i ogólnych czynników ryzyka dotyczącego układu sercowo-naczyniowego. W zależności od osiągniętego poziomu aktywności czynnika VIII należy przekazać pacjentom zalecenia dostosowane do ich stanu zdrowia. Pacjenci powinni natychmiast skorzystać z pomocy medycznej w przypadku zaobserwowania objawów podmiotowych lub przedmiotowych mogących świadczyć o zdarzeniu zakrzepowym.

Antykoncepcja w związku z wydalaniem transgenu DNA w nasieniu

Pacjentów płci męskiej należy poinformować o konieczności stosowania przez nich środków antykoncepcyjnych i przez ich żeńskie partnerki w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6).

Oddawanie krwi, narządów, tkanek lub komórek

Brakuje danych dotyczących oddawania krwi lub narządów, tkanek czy komórek do przeszczepu po zastosowaniu terapii genowej opartej na wektorze AAV. Dlatego pacjenci leczeni tym produktem nie mogą oddawać krwi, jak również narządów, tkanek lub komórek do przeszczepu. Informacja ta jest podana na karcie pacjenta, którą pacjent powinien otrzymać po leczeniu.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Do badań klinicznych poprzedzających rejestrację produktu leczniczego nie włączono pacjentów o obniżonej odporności, w tym pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu w ciągu 30 dni przed podaniem infuzji waloktokogenu roksaparwoweku. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego u tych pacjentów. Stosowanie u pacjentów o obniżonej odporności opiera się na ocenie osoby przepisującej z uwzględnieniem ogólnego stanu zdrowia pacjenta i możliwości stosowania kortykosteroidów po leczeniu waloktokogেনem roksaparwoweku.

Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność wirusa HIV

Tylko kilku zakażonych pacjentów było leczonych waloktokogেনem roksaparwoweku w ramach badań klinicznych. Wśród nich, jeden pacjent miał podwyższony poziom enzymów wątrobowych wskazujący na interakcję z lekiem efawirenz, wchodzącym w skład schematu leczenia pacjenta w związku z zakażeniem wirusem HIV. Biorąc pod uwagę ryzyko hepatotoksyczności i/lub wpływ na ekspresję czynnika VIII, przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu należy uważnie rozważyć dotychczasowy schemat leczenia przeciwretrowirusowego pacjenta przeciwko wirusowi HIV. Należy skonsultować się z lekarzem leczącym zakażenie wirusem HIV w celu rozważenia, czy może być dostępny i odpowiedni dla pacjenta mniej hepatotoksyczny schemat leczenia przeciwretrowirusowego i, jeżeli jest wskazany, przejść na nowy schemat leczenia przeciwretrowirusowego, jeżeli jest to wykonalne (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z aktywnymi zakażeniami

Brakuje danych dotyczących podawania produktu leczniczego ROCTAVIAN pacjentom z ostrymi zakażeniami (takimi jak ostre zakażenia układu oddechowego lub ostre zapalenie wątroby) lub niekontrolowanymi zakażeniami przewlekłymi (takimi jak aktywne przewlekłe zapalenie wątroby typu B). Istnieje możliwość, że tego rodzaju zakażenia mają wpływ na odpowiedź na waloktokogen roksaparwoweku i obniżają skuteczność produktu leczniczego lub powodują występowanie reakcji niepożądanych. Dlatego produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z tego rodzaju zakażeniami (patrz punkt 4.3). Jeżeli występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe ostrych lub niekontrolowanych przewlekłych aktywnych zakażeń, leczenie należy odłożyć do czasu wyleczenia zakażenia lub do momentu, aż zakażenie będzie dobrze kontrolowane.

Pacjenci z inhibitorami czynnika VIII, monitorowanie pod kątem inhibitorów

Pacjentów, u których stwierdzono inhibitory czynnika VIII (przeciwciała neutralizujące), wyłączono z udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy i w jakim stopniu tego rodzaju inhibitory wpływają na bezpieczeństwo stosowania lub skuteczność waloktokogenu roksaparwoweku.

Wyniki badań na obecność inhibitorów czynnika VIII były ujemne u wszystkich pacjentów we wszystkich punktach czasowych oceny dokonywanej po infuzji.

ROCTAVIAN jest niewskazany do stosowania u pacjentów z inhibitorami czynnika VIII w wywiadzie.

Po podaniu waloktokogenu roksaparwoweku pacjentów należy monitorować pod kątem powstawania inhibitorów czynnika VIII poprzez właściwą obserwację kliniczną i badania laboratoryjne.

Stosowanie koncentratów czynnika VIII lub środków hemostatycznych po leczeniu waloktokogenu roksaparwoweku

Po podaniu waloktokogenu roksaparwoweku:

- Należy stosować koncentraty czynnika VIII / środków hemostatycznych w przypadku zabiegów inwazyjnych, zabiegów chirurgicznych, urazów lub krwotoków, zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania w hemofilii i w zależności od bieżącego poziomu aktywności czynnika VIII u pacjenta.
- Jeżeli poziomy aktywności czynnika VIII u pacjenta są stale poniżej 5 j.m./dl i pacjent miał nawracające epizody samoistnego krwawienia, lekarze powinni rozważyć stosowanie koncentratów czynnika VIII / środków hemostatycznych w celu zminimalizowania takich epizodów, zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania w hemofilii. Docelowe stawy należy leczyć zgodnie z odpowiednimi wytycznymi leczenia.

Powtórne leczenie i wpływ na inne terapie z użyciem AAV

Nie wiadomo jeszcze, czy i na jakich warunkach można powtarzać terapię waloktokogenu roksaparwoweku i do jakiego stopnia reakcje krzyżowe pomiędzy przeciwciałami mogą wchodzić w interakcje z kapsydami wektorów AAV stosowanymi w ramach innych terapii genowych, a tym samym wpływać na ich skuteczność.

Ryzyko rozwoju nowotworu wskutek integracji wektora

Analiza miejsca integracji została przeprowadzona na próbkach wątroby od 5 pacjentów leczonych produktem leczniczym ROCTAVIAN w badaniach klinicznych. Próbkę pobrano około 0,5–4,1 roku po podaniu dawki. We wszystkich próbkach obserwowano integrację wektora do ludzkiego DNA genomowego.

Produkt leczniczy ROCTAVIAN może również ulegać insercji do DNA innych komórek organizmu człowieka (jak obserwowano w przypadku próbek DNA ślinianek przyusznych od jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym ROCTAVIAN w ramach badania klinicznego). Istotność kliniczna poszczególnych zdarzeń integracji nie jest jak dotąd znana, jednak uznaje się, że pojedyncze zdarzenia integracji mogły przyczynić się do ryzyka rozwoju nowotworu (patrz punkt 5.3).

Jak dotąd nie zgłoszono żadnego przypadku nowotworów związanych z leczeniem produktem leczniczym ROCTAVIAN. Jeżeli nastąpi rozwój nowotworu, należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania instrukcji pobierania od pacjenta próbek do analizy miejsca integracji.

Długoterminowe badania kontrolne

Pacjenci powinni zostać włączeni do wykazu monitorowania pacjentów z hemofilią przez 15 lat, aby potwierdzić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niniejszej terapii genowej.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 29 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,5 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przed podaniem waloktokogenu roksaparwoweку należy dokonać przeglądu istniejących produktów leczniczych pacjenta w celu ustalenia, czy nie należy ich zmodyfikować, aby zapobiec spodziewanym interakcjom opisanym w tym punkcie.

Po podaniu waloktokogenu roksaparwoweку należy monitorować przyjmowane przez pacjenta leki towarzyszące, zwłaszcza w trakcie pierwszego roku i ocenić ewentualną konieczność zmiany produktów leczniczych towarzyszących w oparciu o stan wątroby pacjenta i możliwe ryzyko. Po rozpoczęciu leczenia nowym lekiem zaleca się ściśle monitorowanie poziomów aktywności ALT i czynnika VIII (np. co tydzień lub co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc) w celu oceny możliwego wpływu na aktywność obu tych parametrów.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji *in vivo*.

Izotretynoina

U jednego pacjenta stwierdzono obniżoną aktywność czynnika VIII bez podwyższenia aktywności ALT po rozpoczęciu leczenia izotretynoiną o działaniu ogólnoustrojowym, po infuzji waloktokogenu roksaparwoweку; aktywność czynnika VIII wynosiła 75 j.m./dl w tygodniu 60 i przejściowo spadła do < 3 j.m./dl w tygodniu 64, po rozpoczęciu leczenia izotretynoiną. Po zakończeniu leczenia izotretynoiną w tygodniu 72, aktywność czynnika VIII wróciła do poziomu 46 j.m./dl w tygodniu 122. Izotretynoina nie jest zalecana u pacjentów odnoszących korzyści z produktu leczniczego ROCTAVIAN, ponieważ może wpływać na ekspresję czynnika VIII. Należy rozważyć stosowanie terapii innych niż izotretynoina.

Produkty lecznicze lub substancje hepatotoksyczne

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów przyjmujących leki o działaniu toksycznym na wątrobę lub spożywających substancje o takim działaniu jest ograniczone. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności waloktokogenu roksaparwoweку w tych okolicznościach (patrz punkt 4.4).

U jednego pacjenta z dodatnim wynikiem testu na obecność wirusa HIV przyjmującego leczenie przeciwretrowirusowe obejmujące efawirenz, lamiwudynę i tenofowir stwierdzono podwyższenie wyników ALT, AST i GGT ($> 5,0 \times \text{GGN}$) stopnia 3 według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) oraz podwyższenie stężenia bilirubiny w surowicy stopnia 1 ($> \text{GGN}$ oraz do $1,5 \times \text{GGN}$) w tygodniu 4 bez towarzyszących objawów, co wydaje się świadczyć o interakcji z efawirenzem (patrz punkt 4.4). Reakcja nie uległa złagodzeniu pod wpływem leczenia kortykosteroidami, odpowiedź zaobserwowano po odstawieniu efawirenu, natomiast reakcja ustąpiła po zmianie schematu leczenia przeciwretrowirusowego na schemat bez efawirenu. U pacjenta wznowiono później leczenie profilaktyczne koncentratami czynnika VIII / środkami hemostatycznymi.

Przed podaniem waloktokogenu roksaparwoweку pacjentom przyjmującym produkty lecznicze o możliwym działaniu toksycznym na wątrobę lub spożywającym inne środki o takim działaniu (w tym alkohol, preparaty ziołowe lub suplementy diety o możliwym działaniu toksycznym na

wątrobę) oraz przed podjęciem decyzji co do dopuszczalności tego rodzaju środków po leczeniu waloktokogenu roksaparwoweku lekarze powinni wziąć pod uwagę, że mogą one obniżyć skuteczność leczenia i zwiększać ryzyko wystąpienia cięższych reakcji ze strony wątroby, zwłaszcza w pierwszym roku po podaniu waloktokogenu roksaparwoweku (patrz punkt 4.4).

Interakcje ze środkami, które mogą zmniejszać lub zwiększać stężenia kortykosteroidów w osoczu

Środki, które mogą obniżyć lub zwiększać stężenie kortykosteroidów w osoczu (np. środki będące induktorami lub inhibitorami cytochromu P450 3A4) mogą obniżyć skuteczność schematu leczenia kortykosteroidami lub nasilać u nich działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Szczepienia

Przed infuzją waloktokogenu roksaparwoweku należy upewnić się, że szczepienia pacjenta są aktualne. Harmonogram szczepień pacjent może wymagać dostosowania, aby uwzględnić towarzyszące leczenie immunomodulacyjne (patrz punkt 4.4). W trakcie leczenia immunomodulacyjnego pacjentom nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie przeprowadzono specjalnych badań na zwierzętach w zakresie płodności i rozwoju embrionalno-płodowego oceniających, czy stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym i w okresie ciąży może być szkodliwe dla noworodka (teoretyczne ryzyko integracji wektora wirusa w komórkach płodu wskutek transmisji pionowej). Ponadto, nie ma dostępnych danych dotyczących zalecanego, określonego czasu trwania stosowania środków antykoncepcyjnych u kobiet w wieku rozrodczym. Dlatego produkt leczniczy ROCTAVIAN nie jest zalecany dla kobiet w wieku rozrodczym.

Antykoncepcja po zastosowaniu leku u mężczyzn

W badaniach klinicznych po podaniu produktu leczniczego ROCTAVIAN transgeniczny DNA był czasowo wykrywalny w nasieniu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Przez 6 miesięcy po podaniu produktu leczniczego ROCTAVIAN:

- leczeni pacjenci w wieku rozrodczym oraz ich partnerki w wieku rozrodczym muszą zapobiegać ciąży lub odłożyć plany związane z ciążą, stosując podwójną antykoncepcję barierową,
- mężczyźni nie mogą oddawać nasienia.

Ciąża

Brakuje danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego ROCTAVIAN na reprodukcję u zwierząt. Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy może powodować uszkodzenie płodu po podaniu kobiecie w ciąży ani czy ma wpływ na zdolności reprodukcyjne. Produktu leczniczego ROCTAVIAN nie stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy waloktokogen roksaparwoweku przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Produkt leczniczy ROCTAVIAN nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie prowadzono badań nieklinicznych ani klinicznych oceniających wpływ waloktokogenu roksaparwoweku na płodność (patrz Antykoncepcja po zastosowaniu leku u mężczyzn).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Infuzja waloktokogenu roksaparwoweku wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwe działania niepożądane, takie jak przejściowy stan przedomdleniowy, zawroty głowy, zmęczenie i ból głowy, które wystąpiły krótko po podaniu waloktokogenu roksaparwoweku, pacjentów należy poinformować o konieczności zachowania ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do momentu, aż będą mieć pewność, że niniejszy produkt leczniczy nie wpływa na nich w sposób niekorzystny (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane na ROCTAVIAN to podwyższenie poziomu ALT (80 %), AST (67 %), LDH (54 %), nudności (37 %) i ból głowy (35 %).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące opisane działania niepożądane opierają się na łącznie 141 pacjentach z badań 270-201 i 270-301, z których wszyscy otrzymali dawkę 6×10^{13} vg/kg (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane wymieniono według systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości. Częstości ich występowania skategoryzowano poniżej: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4: Tabelaaryczny wykaz działań niepożądanych waloktokogenu roksaparwoweku

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działanie niepożądane | Częstość |
|--|---|-----------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Objawy grypopodobne | Często |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Poziomy aktywności czynnika VIII powyżej GGN ^a | Bardzo często |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcja nadwrażliwości ^b | Często |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Bardzo często |
| | Zawroty głowy ^b | Często |
| | Stan przedomdleniowy ^b | Niezbyt często |
| Zaburzenia serca | Wzrost ciśnienia krwi ^b | Często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność ^b | Niezbyt często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka | Bardzo często |
| | Niestrawność | Często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ^c | Podwyższony poziom ALT, podwyższony poziom AST, podwyższony poziom GGT, podwyższony poziom bilirubiny i obniżony poziom LDH | Bardzo często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka ^d , świąd ^b | Często |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Podwyższony poziom CPK | Bardzo często |
| | Ból mięśni | Często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie ^e | Bardzo często |
| | Reakcja na infuzję ^f | Często |

^a Jeden lub więcej przypadków poziomów aktywności czynnika VIII > 170 j.m./dl (GGN zastosowanego CSA) lub > 150 j.m./dl (GGN zastosowanego OSA). Patrz Opis wybranych działań niepożądanych.

^b Uznawane za działanie niepożądane jedynie w trakcie pierwszych 48 godzin po infuzji.

^c Odzwierciedla nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych powyżej GGN.

^d Wysypka obejmuje wysypkę grudkowo-plamistą i pokrzywkę.

^e Zmęczenie obejmuje senność i złe samopoczucie.

^f Reakcje na infuzję obejmują objawy, takie jak skórne, błon śluzowych i dróg oddechowych (w tym pokrzywka, świąd, wysypka grudkowo-plamista, kichanie, kaszel, duszność, wodnisty wyciek z nosa, łzawienie oczu i drapanie w gardle), żołądkowo-jelitowe (w tym nudności i biegunka), układu sercowo-naczyniowego (w tym podwyższone ciśnienie krwi, spadek ciśnienia krwi, tachykardia i stan przedomdleniowy) oraz mięśniowo-szkieletowe (w tym bóle mięśni i dolnej części pleców) jak również gorączka, drżenia i dreszcze.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje na infuzję

U 11 pacjentów (8 %; 11/141) wystąpiły reakcje na infuzję, gdzie objawy podczas infuzji lub w ciągu około 6 godzin po jej zakończeniu obejmowały co najmniej jedno z niżej wymienionych: objawy dotyczące skóry, błon śluzowych i układu oddechowego (w tym pokrzywka, świąd, wysypka grudkowo-plamista, kichanie, kaszel, duszność, wodnisty wyciek z nosa, łzawienie oczu i drapanie w gardle), objawy ze strony układu żołądkowo-jelitowego (w tym nudności i biegunka), objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego (w tym podwyższone ciśnienie krwi, spadek ciśnienia krwi, tachykardia i stan przedomdleniowy) oraz objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (w tym bóle mięśni i dolnej części pleców), jak również gorączka, drżenia i dreszcze. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 1 godzinę (zakres: 0,25; 5,87) od momentu rozpoczęcia infuzji, a mediana czasu trwania również 1 godzinę. U 4 pacjentów wystąpiły reakcje w trakcie infuzji. U trzech z nich wystąpiły reakcje nadwrażliwości stopnia 3 według CTCAE i konieczne było czasowe przerwanie infuzji, a następnie ponowne jej rozpoczęcie z mniejszą prędkością. U wszystkich pacjentów, którzy doświadczyli reakcji na infuzję, dokończono infuzję. Siedmiu spośród 11 pacjentów otrzymało jeden lub więcej z następujących leków: leki przeciwhistaminowe o działaniu ogólnoustrojowym, kortykosteroidy i/lub leki przeciwwymiotne. Ponadto 1 pacjent otrzymał płyny podawane dożylnie i epinefrynę. Wszystkie zdarzenia reakcji na infuzję ustąpiły bez następstw.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby

Tabela 5 zawiera opis nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych czynności wątroby po podaniu produktu leczniczego ROCTAVIAN. Podwyższenia poziomu ALT są dodatkowo charakteryzowane, ponieważ może im towarzyszyć spadek aktywności czynnika VIII i może to wskazywać na potrzebę rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami (patrz punkt 4.4).

Tabela 5: Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby u pacjentów otrzymujących 6×10^{13} vg/kg produktu leczniczego ROCTAVIAN w badaniach 270-201 i 270-301

| | Liczba pacjentów (%) (N = 141) |
|---|--|
| Podwyższenie poziomu ALT > GGN | 113 (80 %) |
| CTCAE stopnia 2 ^a | 28 (20 %) |
| CTCAE stopnia 3 ^b | 12 (9 %) |
| Podwyższenie poziomu AST > GGN^c | 95 (67 %) |
| CTCAE stopnia 2 ^a | 15 (11 %) |
| CTCAE stopnia 3 ^b | 9 (6 %) |
| Podwyższenie poziomu GGT > GGN^c | 19 (13 %) |
| CTCAE stopnia 2 ^a | 1 (1 %) |
| CTCAE stopnia 3 ^b | 1 (1 %) |
| Podwyższenie poziomu bilirubiny > GGN^{c,d} | 17 (12 %) |
| CTCAE stopnia 2 ^e | 5 (4 %) |
| Podwyższenie poziomu LDH > GGN | 76 (54 %) |

^a CTCAE stopnia 2: > 3,0 i do 5,0 × GGN

^b CTCAE stopnia 3: > 5,0 × GGN

^c Wartości powyżscoowe opierają się na najwyższym stopniu CTCAE

^d Żaden pacjent nie miał podwyższenia CTCAE stopnia 3

^e CTCAE stopnia 2: > 1,5 i do 3,0 × GGN

Podwyższenia poziomu ALT

Większość podwyższeń poziomu ALT powyżej GGN (50 %) wystąpiło w ciągu pierwszych 26 tygodni: 34 % podwyższeń poziomu ALT wystąpiła w okresie od tygodnia 27 do 52, a 16 % podwyższeń poziomu ALT wystąpiło po 52 tygodniach od podania. Mediana czasu trwania podwyższenia poziomu ALT powyżej GGN wynosiła 2 tygodnie. Dziewięćdziesiąt jeden spośród 141 pacjentów (65 %) miało dwa lub więcej epizodów podwyższenia poziomu ALT powyżej GGN.

Dwunastu (9 %) pacjentów doświadczyło podwyższenia aktywności ALT stopnia 3 (łącznie 15 epizodów). Zakres podwyższenia aktywności ALT stopnia 3 wynosił od 216 do 623 j.m./dl. Większość przypadków podwyższenia aktywności ALT stopnia 3 (73 %) wystąpiła w ciągu pierwszych 26 tygodni, 3 (20 %) w tygodniach od 27 do 52, a 1 (7 %) po 52 tygodniach od podania. Wszystkie podwyższenia poziomu ALT stopnia 3 ustąpiły po podaniu kortykosteroidów, w tym 2 pacjentów otrzymało dożylnie metyloprednizolon.

U pacjentów z podwyższeniami poziomu ALT powyżej GGN mediana (zakres) czasu do początkowego zmniejszenia poziomu ALT (definiowanego jako pierwszy spadek o co najmniej 10 j./l lub $ALT \leq GGN$) po nowym cyklu leczenia kortykosteroidami lub wzroście dawki kortykosteroidów wynosiła 8 (2, 71) dni.

Stosowanie leków immunosupresyjnych w celu zapobiegania lub złagodzenia podwyższenia aktywności ALT

W badaniu 270-301 106 spośród 134 pacjentów (79 %) otrzymało leczenie kortykosteroidami (prednizon lub prednizolon) w odpowiedzi na podwyższenia aktywności u ALT począwszy od mediany 8 tygodni po podaniu produktu leczniczego ROCTAVIAN. Większość z tych pacjentów (93 %; 99 spośród 106) rozpoczęło leczenie kortykosteroidami w ciągu pierwszych 26 tygodni, 6 pacjentów (4 %) rozpoczęło leczenie kortykosteroidami między tygodniem 26 i 52, a 1 pacjent rozpoczął leczenie kortykosteroidami po 52 tygodniach. Zakres czasowy rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami zależał od zmienności czasu pierwszego podwyższenia poziomu ALT wśród pacjentów i różnic kryteriów zdefiniowanej wartości progowej ALT rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, która zmieniały się w trakcie badania. Mediana (zakres) całkowitego czasu trwania stosowania kortykosteroidów (w tym leczenia powtarzanego) wynosił 33 (3, 86) tygodni. U pacjentów, którzy nie osiągnęli aktywności czynnika VIII na poziomie $> 5j.m./dl$ (osoby wykazujące słabą odpowiedź na leczenie), zaobserwowano przedłużone stosowanie schematu leczenia kortykosteroidami. Wydłużenie czasu trwania leczenia kortykosteroidami nie przynosiło istotnych korzyści w odniesieniu do czynnika VIII (patrz punkt 4.4).

W badaniu 270-301 pacjenci otrzymywali alternatywne leki immunosupresyjne (AIS) inne niż prednizon lub prednizolon z powodu braku tolerancji kortykosteroidów lub nieskuteczności kortykosteroidów. Siedemnastu (13 %) pacjentów miało przed otrzymaniem AIS wartości ALT powyżej GGN. Leki te obejmowały jeden lub więcej spośród następujących: takrolimus, mykofenolan i budezonid. Metyloprednizolon dożylnie podawano 2 pacjentom z podwyższeniami aktywności ALT stopnia 3.

Poziomy aktywności czynnika VIII powyżej GGN

Jeden lub więcej przypadków poziomów aktywności czynnika VIII powyżej GGN obserwowano w badaniach 270-301 i 270-201 (patrz Tabela 6 i punkt 4.4). Dwóch pacjentów miało przemijające poziomy aktywności czynnika VIII powyżej granicy oznaczalności testu ($> 463 j.m./dl$ w przypadku CSA i $> 500 j.m./dl$ w przypadku OSA). Jeden pacjent otrzymał enoksaparynę w celu profilaktyki żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych na podstawie indywidualnych czynników ryzyka pacjenta. Czterech spośród 38 (11 %) pacjentów w badaniu 270-301 i żaden z pacjentów w badaniu 270-201 miało poziomy aktywności czynnika VIII utrzymujące się powyżej GGN w momencie odcięcia danych.

Tabela 6: Poziomy aktywności czynnika VIII powyżej GGN^a

| | Badanie 270-301 Populacja ITT (N = 134) | | Badanie 270-201 Kohorta 6 × 10¹³ vg/kg (N = 7) | |
|---|--|------------------|--|-------------------|
| | OSA | CSA | OSA | CSA |
| Odsetek pacjentów n (%) | 38 (28 %) | 16 (12 %) | 4 (57 %) | 2 (29 %) |
| Czas do pierwszego pomiaru czynnika VIII > GGN (tygodnie) | | | | |
| Wartość średnia (odchylenie standardowe) | 15,2 (7,8) | 18,1 (6,0) | 22,4 (8,5) | 24,7 (4,9) |
| Mediana (zakres) | 13,4 (6,1; 44,1) | 18,1 (8,3; 29,1) | 20,1 (15,3; 34,1) | 24,7 (21,3; 28,1) |
| Czas trwania pomiarów czynnika VIII > GGN (tygodnie) | | | | |
| Wartość średnia (odchylenie standardowe) | 27,4 (29,6) | 20,2 (20,6) | 34,8 (33,0) | 2,4 (0,5) |
| Mediana (zakres) | 11,8 (0,7; 97,7) | 13,5 (0,7; 62,9) | 31,2 (2,3; 74,6) | 2,4 (2,0; 2,7) |

^a GGN wynosząca > 150 j.m./dl dla OSA i GGN wynosząca > 170 j.m./dl dla CSA.

Immunogenność

W badaniach 270–201 i 270–301 wymagano, aby wszyscy leczeni pacjenci uzyskali podczas badań przesiewowych ujemny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko AAV5 oraz ujemny wynik badania na obecność inhibitorów czynnika VIII (< 0,6 BU) w teście metodą Bethesda w modyfikacji Nijmegen po co najmniej 150 dniach ekspozycji na terapię zastępczą czynnikiem VIII w ciągu całego życia (patrz punkty 4.1 i 4.4).

Po infuzji produktu leczniczego ROCTAVIAN u wszystkich pacjentów utrzymał się we wszystkich punktach czasowych oceny po infuzji ujemny wynik badania na obecność inhibitorów czynnika VIII do czasu odcięcia danych.

W ciągu 8 tygodni od podania produktu leczniczego u wszystkich pacjentów nastąpiła serokonwersja do wyniku dodatniego na obecność przeciwciał przeciwko AAV5. Średnie łączne miano przeciwciał przeciwko AAV5 było najwyższe po 36 tygodniach od podania produktu leczniczego i pozostało stabilne do ostatniego punktu czasowego oceny.

Pacjenci leczeni produktem ROCTAVIAN zostali poddani badaniom w kierunku komórkowej odpowiedzi immunologicznej przeciwko kapsydowi AAV5 i produktowi transgenicznemu czynnika VIII z wykorzystaniem testu IFN- γ ELISpot. Swoiste wobec kapsydu AAV5 immunologiczne odpowiedzi komórkowe wykrywano począwszy od Tygodnia 2 po podaniu dawki i często zmniejszała się ona lub zmieniała na ujemną w ciągu pierwszych 52 tygodni u większości pacjentów z dostępnymi danymi. Swoiste wobec kapsydu AAV5 immunologiczne odpowiedzi komórkowe wiązały się z wyższymi średnimi wartościami ALT w dopasowanych punktach czasowych.

Właściwe dla czynnika VIII odpowiedzi wykrywano u mniejszej liczby pacjentów, często sporadycznie w pojedynczym punkcie czasowym i u większości pacjentów zmieniały się one na ujemne. Nie można było wykryć powiązania między immunologiczną odpowiedzią komórkową wobec czynnika VIII a pomiarami aktywności ALT lub czynnika VIII.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przypadkowego podania w infuzji zbyt dużej dawki produktu leczniczego. W przypadku przedawkowania należy w razie konieczności zastosować leczenie objawowe i wspomagające. Zastosowanie dawek większych niż zalecane może skutkować wyższym poziomem aktywności czynnika VIII, co może teoretycznie wiązać się z większym ryzykiem zdarzeń zakrzepowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: <jeszcze nie przydzielona>, kod ATC: <jeszcze nie przydzielony>

Mechanizm działania

Waloktokogen roksaparwoweku to produkt przeznaczony do terapii genowej opartej na wektorze wirusa towarzyszącego adenowirusom serotypu 5 (AAV5) powodującym ekspresję postaci SQ pozbawionego domeny B rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (hFVIII-SQ) pod kontrolą promotora specyficznego dla wątroby. Ekspresja hFVIII-SQ zastępuje brakujący czynnik koagulacji VIII niezbędny do skutecznej hemostazy. Po infuzji waloktokogenu roksaparwoweku, wektor DNA jest przetwarzany w warunkach *in vivo*, tworząc pełnej długości transgeny episomalne, które utrzymują się jako stabilne formy DNA wspomagające długoterminowe wytwarzanie hFVIII-SQ.

Działanie farmakodynamiczne

Efekt farmakodynamiczny waloktokogenu roksaparwoweku oceniano poprzez pomiar poziomów aktywności krążącego czynnika VIII (patrz poniżej, podpunkt Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność jednej infuzji dożylniej 6×10^{13} vg/kg waloktokogenu roksaparwoweku oceniano w badaniu fazy III prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie terapeutycznej (badanie 270-301) z udziałem dorosłych uczestników płci męskiej (w wieku co najmniej 18 lat) z ciężką hemofilią A (poziomy resztkowe czynnika VIII ≤ 1 j.m./dl). Pacjenci byli leczeni profilaktycznie terapią zastępczą czynnikiem VIII przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania i byli odnotowano u nich ekspozycję na koncentraty czynnika VIII.

W badaniu wykluczono pacjentów z aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C przed biopsją wątroby wykazującą znaczne włóknienie (stopień 3 lub 4 w skali Batts-Ludwiga lub równoważnej), znaną marskością wątroby czy stwierdzonymi nowotworami wątroby w wywiadzie. Z wyjątkiem podwyższonego poziomu bilirubiny w punkcie początkowym u 2 pacjentów z zespołem Gilberta, wartości ALT, AST, GGT, bilirubiny i fosfatazy alkalicznej były prawidłowe lub poniżej $1,25 \times$ GGN w badaniu 270–301. Wykrywalne przeciwciała przeciwko AAV5 podczas badania przesiewowego, czynne zakażenia i/lub stwierdzone w wywiadzie żyłne lub tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (oprócz skrzeplin związanych z cewnikiem) lub znana trombofilia były

kryteriami wyłączającymi w badaniu 270–301. Pacjenci z obniżoną odpornością (w tym pacjenci przyjmujący leki immunosupresyjne) zostali wyłączeni. Patrz punkt 4.4.

W badaniu 270-301 134 pacjentów (populacja zgodna z zamiarem leczenia — ang. intent-to-treat population, ITT) w wieku od 18 do 70 lat (mediana: 30 lat; 1 pacjent (0,7 %) miał ≥ 65 lat) otrzymało 6×10^{13} vg/kg produktu leczniczego ROCTAVIAN z kontrolą trwającą od 66 do 197 tygodni (średnia: 122 tygodnie). Populacja była w 72 % rasy białej (96 pacjentów), 14 % azjatyckiej (19 pacjentów), 11 % czarnej (15 pacjentów) i 3 % innej lub nieokreślonej. Stu trzydziestu dwóch (132) pacjentów miało ujemny wynik w kierunku wirusa HIV (zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia — modified intent-to-treat population; mITT). Stu dwunastu (112) pacjentów wcześniej uczestniczyło w badaniu nieinterwencyjnym (NIS) z trwającym co najmniej 6 miesięcy zbieraniem danych wyjściowych przed włączeniem do badania 270-301. Stu sześciu spośród 134 pacjentów rozpoczęło leczenie kortykosteroidami wyłącznie w odpowiedzi na podwyższenie poziomu ALT (ogólnie zaczynając od dawki 60 mg dziennie, a następnie ze stopniowym zmniejszaniem dawki); patrz punkt 4.8.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana aktywności czynnika VIII w tygodniu 104 po infuzji produktu leczniczego ROCTAVIAN w porównaniu z wartością początkową (obliczoną jako 1 j.m./dl) zmierzoną metodą CSA. Drugorzędownymi punktami końcowymi były zmiana APR w porównaniu z wartością wyjściową wymagająca egzogenego czynnika VIII oraz roczne stosowanie egzogenego czynnika VIII w okresie po profilaktycznym stosowaniu czynnika VIII.

Aktywność czynnika VIII

Poziomy aktywności czynnika VIII (j.m./dl) w czasie po infuzji produktu leczniczego ROCTAVIAN zgłoszono w Tabeli 7 zarówno według CSA, jak i OSA. W badaniach klinicznych stosowano następujące centralne badania laboratoryjne: kwasu elagowego w teście OSA (podobne wyniki uzyskano w przypadku krzemionki i kaolinu) oraz bydłczego czynnika krzepnięcia IX w teście CSA (podobne wyniki uzyskano w przypadku ludzkiego czynnika krzepnięcia IX). Profil czasowy aktywności czynnika VIII ogólnie charakteryzuje się odpowiedzią trójfazową z szybkim wzrostem w ciągu około pierwszych 6 miesięcy, po której następuje początkowy spadek, a następnie bardziej stopniowy spadek.

Tabela 7: Poziomy aktywności czynnika VIII (j.m./dl) w czasie u pacjentów z ciężką hemofilią A^a (populacja ITT; N = 134)

| Punkt czasowy | Pacjenci (n) | Poziom aktywności czynnika VIII (j.m./dl) ^b | |
|---|--------------|--|----------------------------------|
| | | CSA | OSA |
| Miesiąc 6 Wartość średnia (odchylenie standardowe) Mediana (zakres) | 134 | 52,6 (54,8) 38,1 (0; 367,3) | 80,8 (79,5) 60,5 (1,8; 483,9) |
| Miesiąc 12 Wartość średnia (odchylenie standardowe) Mediana (zakres) | 134 | 42,4 (45,3) 23,9 (0; 231,2) | 63,4 (64,5) 40,2 (0; 311,1) |
| Miesiąc 18 Wartość średnia (odchylenie standardowe) Mediana (zakres) | 134 | 26,1 (30,8) 13,2 (0; 167,9) | 38,6 (44,1) 21,4 (0; 232,2) |
| Miesiąc 24 Wartość średnia (odchylenie standardowe) Mediana (zakres) | 134 | 22,7 (32,8) 11,7 (0; 187,1) | 35,6 (47,0) 21,4 (0; 271,3) |
| Miesiąc 36 Wartość średnia (odchylenie standardowe) Mediana (zakres) | 19 | 15,2 (20,4) 8,4 (0; 62,2) | 24,6 (29,6) 15,0 (0; 93,4) |

^a Uczestnicy z poziomami resztkowymi czynnika VIII ≤ 1 j.m./dl udokumentowanymi w historii choroby.

^b Na podstawie mediany pomiarów poziomu aktywności czynnika VIII wykonywanych od tygodnia 23 do 26 w przypadku miesiąca 6, od tygodnia 49 do 52 w miesiącu 12, 4-tygodniowego okna w okolicy tygodnia 76 w przypadku miesiąca 18, 4-tygodniowego okna w okolicy tygodnia 104 w przypadku miesiąca 24 i w tygodniu 156 w przypadku miesiąca 36.

Odsetek pacjentów osiągających wartości progowe poziomu aktywności czynnika VIII wg roku przedstawiono w Tabeli 8 zarówno według CSA, jak i OSA. Większość (95 %) pacjentów, którzy osiągnęli poziomy aktywności czynnika VIII ≥ 5 j.m./dl, uczyniło to w ciągu 5 miesięcy po infuzji.

Tabela 8: Pacjenci osiągający wartości progowe aktywności czynnika VIII w badaniu 270-301 wg roku (populacja ITT; N = 134)

| Wartości progowe aktywności czynnika VIII uzyskiwane według oznaczenia ^a | Rok 1 N = 134 n (%) | Rok 2 N = 134 n (%) | Rok 3 N = 19 n (%) |
|---|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| CSA | | | |
| > 150 j.m./dl | 7 (5 %) | 2 (1 %) | 0 (0 %) |
| 40 — \leq 150 j.m./dl | 42 (31 %) | 18 (13 %) | 3 (16 %) |
| 15 — < 40 j.m./dl | 46 (34 %) | 35 (26 %) | 1 (5 %) |
| 5 — < 15 j.m./dl | 23 (17 %) | 46 (34 %) | 8 (42 %) |
| 3 — < 5 j.m./dl | 3 (2 %) | 13 (10 %) | 2 (11 %) |
| < 3 j.m./dl ^b | 13 (10 %) | 20 (15 %) | 5 (26 %) |
| OSA | | | |
| > 150 j.m./dl | 13 (10 %) | 5 (4 %) | 0 (0 %) |
| 40 — \leq 150 j.m./dl | 55 (41 %) | 30 (22 %) | 4 (21 %) |
| 15 — < 40 j.m./dl | 43 (32 %) | 47 (35 %) | 6 (32 %) |
| 5 — < 15 j.m./dl | 13 (10 %) | 32 (24 %) | 4 (21 %) |
| 1 — < 5 j.m./dl | 8 (6 %) | 12 (9 %) | 2 (11 %) |
| < 1 j.m./dl ^b | 2 (1 %) | 8 (6 %) | 3 (16 %) |

^a Rok 1

Roczny wskaźnik krwawień (ABR) i roczne stosowanie egzogenego czynnika VIII

Tabela 9 zawiera zestawienie wyników ABR i stosowania egzogenego czynnika VIII po leczeniu produktem leczniczym ROCTAVIAN w badaniu 270-301 w przypadku pacjentów wcześniej włączonych do badania nieinterwencyjnego.

Tabela 9: ABR i roczne stosowanie czynnika VIII na etapie wyjściowym i po profilaktyce czynnika VIII

| | | Badanie 270–301 Pacjenci z badania nieinterwencyjnego (NIS) N = 112 | |
|---|---|--|--|
| | | Wartość wyjściowa | Po okresie profilaktyki czynnika VIII |
| Czas trwania zbierania danych (tydzień) | Wartość średnia (odchylenie standardowe) | 36,5 (9,4) | 108,8 (10,4) |
| | Mediana (zakres) | 32,9 (26; 68) | 105,6 (91; 143) |
| ABR (liczba krwawień rocznie) dla krwawień leczonych terapią zastępczą egzogenym czynnikiem VIII | | | |
| Ogółem^a | Wartość średnia (odchylenie standardowe) | 4,8 (6,5) | 0,8 (2,4) |
| | Mediana (zakres) | 2,8 (0; 33,1) | 0 (0; 17,3) |
| | Zmiana względem punktu początkowego Wartość średnia (odchylenie standardowe) | -4,1 (6,6) | |
| | 95 % CI | -5,3; -2,9 | |
| | Pacjenci z 0 krwawieniami | 32 % | 74 % |
| Krwawienie w obrębie stawu | Wartość średnia (odchylenie standardowe) | 2,8 (4,3) | 0,5 (1,8) |
| | Mediana (zakres) | 1,4 (0; 23,1) | 0 (0; 12,3) |
| | Pacjenci z 0 krwawieniami | 44 % | 83 % |
| Krwawienia w obrębie stawów docelowych^b | Wartość średnia (odchylenie standardowe) | 0,5 (1,6) | 0,1 (0,4) |
| | Mediana (zakres) | 0 (0; 9,2) | 0 (0; 3,2) |
| | Pacjenci z 0 krwawieniami | 88 % | 96 % |
| Krwawienia spontaniczne | Wartość średnia (odchylenie standardowe) | 2,0 (3,5) | 0,4 (1,7) |
| | Mediana (zakres) | 0 (0; 21,3) | 0 (0; 12,8) |
| | Pacjenci z 0 krwawieniami | 55 % | 83 % |
| Roczne stosowanie czynnika VIII | | | |
| Częstość infuzji (infuzje/rok) | Wartość średnia (odchylenie standardowe) | 135,9 (52,0) | 2,6 (8,5) |
| | Mediana (zakres) | 128,6 (39,5; 363,8) | 0 (0; 59,8) |
| | Zmiana względem punktu początkowego Wartość średnia (odchylenie standardowe) | -133,3 (52,0) | |
| | 95 % CI | -143,0; -123,5 | |
| Współczynnik wykorzystania (j.m./kg/rok) | Wartość średnia (odchylenie standardowe) | 3 961 (1 751) | 70 (209) |
| | Mediana (zakres) | 3 754 (1 296; 11 251) | 0 (0; 1 480) |
| | Zmiana względem punktu początkowego Wartość średnia (odchylenie standardowe) | -3 891 (1 761) | |
| | 95 % CI | -4 221; -3 562 | |
| Pacjenci bez infuzji czynnika VIII | | 0 % | 61 % |

^a Nie uwzględniono krwawień spowodowanych zabiegiem chirurgicznym lub innego rodzaju

^b Stawy docelowe w punkcie początkowym, oceniane przez Badacza, zostały określone podczas wizyty przesiewowej

U pacjentów w badaniu 270-301 (populacja ITT) ABR w przypadku krwawień leczonych terapią zastępczą egzogennym czynnikiem VIII [mediana (zakres): 0 (0; 27,3) krwawień na rok] i roczne stosowanie czynnika VIII [mediana (zakres): 0 (0; 50,7) infuzji na rok] były podobne, jak w przypadku pacjentów wcześniej włączonych do NIS zgodnie z opisem przedstawionym w Tabeli 9 w przypadku okresu po profilaktycznym stosowaniu czynnika VIII po leczeniu produktem leczniczym ROCTAVIAN. Mediana (zakres) czasu do zaprzestania profilaktycznego stosowania koncentratów czynnika VIII wynosiła 4 (0,1; 16,7) tygodni ze 131 spośród 134 pacjentów, u których zaprzestano stosowania w ciągu 8 tygodni.

Stu dwudziestu ośmiu spośród 134 pacjentów (96 %) pozostało bez profilaktyki po stosowaniu produktu leczniczego ROCTAVIAN; sześciu pacjentów wróciło do ciągłego profilaktycznego stosowania czynnika VIII/innych środków hemostatycznych (zakres: 58; 165 tygodni).

Skutki długoterminowe

Dane dotyczące trwałości leczenia są nadal ograniczone na obecnym etapie. W badaniu 270-301 dostępne są dane dotyczące trwałości z co najmniej 2 lat. Dodatkowo dostępne są dane z 5 lat obserwacji 7 pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 6×10^{13} vg/kg w badaniu 270-201 i pacjenci ci nadal wykazują znaczącą klinicznie odpowiedź na leczenie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ROCTAVIAN w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hemofilii A (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyściach ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Poziomy DNA transgenicznego waloktokogenu roksaparwoweku (całkowita ilość wektora DNA) w różnych tkankach (oceniana w badaniach nieklinicznych), krwi i matrycach wydalania określono przy użyciu oznaczenia wykorzystującego ilościową reakcję łańcuchową polimerazy (qPCR). Oznaczenie to jest wrażliwe na DNA transgeniczny, w tym fragmenty zdegradowanego DNA. Nie wskazuje ono, czy DNA jest obecny w kapsydzie wektora, w komórkach czy fazie ciekłej matrycy (np. osoczu krwi, nasieniu) ani czy obecny jest nieuszkodzony wektor. Matryce osocza i nasienia były dodatkowo oceniane, mierząc enkapsydowany (potencjalnie zakaźny) wektor DNA przy użyciu immunoprecypitacyjnego ilościowego testu PCR w badaniach 270-201 i 270-301.

Farmakokinetyka kliniczna i wydalanie

Podanie produktu leczniczego ROCTAVIAN spowodowało powstanie wykrywalnego wektora DNA we krwi i oceniono wszystkie matryce wydalania, z najwyższymi stężeniami zaobserwowanymi między 1. a 9. dniem po podaniu. Szczytowe stężenia wektora DNA zaobserwowano we krwi, a następnie w ślinie, nasieniu, stolcu i moczu. Najwyższe zaobserwowane dotąd stężenia we krwi w badaniach 270-201 i 270-301 osiągały wartość 2×10^{11} vg/ml. Maksymalne stężenie w dowolnej matrycy wydalania wynosiło 1×10^{10} vg/ml. Po osiągnięciu maksimum w matrycy stężenie transgenicznego DNA stopniowo spada.

U 141 możliwych do oceny pacjentów z badań 270-201 i 270-301 enkapsydowany (potencjalnie zakaźny) wektor DNA był wykrywalny w osoczu do 10 tygodni po podaniu produktu leczniczego ROCTAVIAN.

W przypadku 140 możliwych do oceny pacjentów z badań 270-201 i 270-301 wszyscy pacjenci osiągnęli klirens wektora DNA w nasieniu z maksymalnym czasem klirensu 36 tygodni. W przypadku 138 możliwych do oceny pacjentów z badań 270-201 i 270-301 maksymalny czas do klirensu enkapsydowanego (potencjalnie zakaźnego) wektora DNA w nasieniu wynosił 12 tygodni.

W obu badaniach wszyscy pacjenci osiągnęli klirens w moczu, 140 (99 %) pacjentów osiągnęło klirens w ślinie i 119 (84 %) pacjentów osiągnęło klirens w stolcu w momencie odcięcia danych. Maksymalny czas do klirensu wynosił 8 tygodni w przypadku moczu, 26 tygodni w przypadku śliny i 88 tygodni w przypadku stolca.

Wielkość i czas trwania wydalania wydają się być niezależne od uzyskanej u pacjentów aktywności czynnika VIII.

Farmakokinetyka w populacjach specjalnych

Nie prowadzono badań farmakokinetyki waloktokogenu roksaparwoweku w populacjach specjalnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

Jedno podanie dożylnie maksymalnie 2×10^{14} vg/kg waloktokogenu roksaparwoweku immunokompetentnym myszom płci męskiej z prawidłową koagulacją (myszy CD1), po którym poddano je obserwacji przez maksymalnie 26 tygodni, ujawniło zależne od dawki poziomy białka hFVIII-SQ ulegającego ekspresji w osoczu i ogólną aktywność czynnika VIII w osoczu. Transgeniczny DNA wykrywano głównie w śledzionie i wątrobie, a niższe poziomy DNA wykrywano nadal pod koniec badania (dzień 182) w płucach, węzle chłonny krezkowy, nerkach, sercu, jądrach i mózgu. Transkrypty wektora RNA były również wykrywane głównie w wątrobie z pozostałymi pod koniec badania (dzień 182) niskimi poziomami RNA w płucach, sercu, mózgu, nerkach, węzłach chłonnych, śledzionie i jądrach.

W badaniach tych nie stwierdzono toksyczności związanych z waloktokogেনem roksaparwoweku u myszy CD1 obserwowanych przez 26 tygodni po pojedynczych dawkach do 2×10^{14} vg/kg, z wyjątkiem wzorca krwotoków, martwicy i włóknienia występującymi głównie w sercu, płucach, najądrzu i grasicy, co było spójne z koagulopatią przypuszczalnie spowodowaną tworzeniem przeciwciał skierowanych przeciwko ulegającemu ekspresji hFVIII-SQ, które reagują również krzyżowo z mysim białkiem czynnika VIII.

W badaniach nieopartych na GLP przeprowadzonych na NHP z dawkami do 6×10^{13} vg/kg, u podgrupy naczelných innych niż ludzie zaobserwowano związaną z przejściowym przedłużeniem APTT odpowiedź immunologiczną swoistą wobec kapsydu AAV5 i odpowiedź immunologiczną swoistą wobec heterologicznego białka hFVIII-SQ.

Genotoksyczność

Integrację wektora stwierdzono po badaniu próbek wątroby 12 naczelných innych niż ludzie pobranych 26 tygodni po dawkach do 6×10^{13} vg/kg waloktokogenu roksaparwoweku (co odpowiada poziomowi dawki u ludzi) (patrz punkt 4.4 Ryzyko rozwoju nowotworu wskutek integracji wektora).

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badania rakotwórczości przy użyciu waloktokogenu roksaparwoweku.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

Z użyciem produktu leczniczego ROCTAVIAN nie przeprowadzono specjalnych badań toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej, w tym oceny płodów oraz płodności, ponieważ mężczyźni stanowili większość populacji leczonej produktem leczniczym ROCTAVIAN. Ponieważ szacuje się, że DNA hFVIII-SQ utrzymuje się przez około/do 67 tygodni w jądrach myszy CD1 po dożylnym wstrzyknięciu dawki 6×10^{13} vg/kg, możliwość transmisji pionowej na potomstwo zbadano u myszy Rag2^{-/-}. Brak wystąpień transmisji linii germinalnej u młodych myszy spłodzonych przez samce, którym podano waloktokogen roksaparwoweku podczas badania wątroby młodych F1 pod kątem DNA hFVIII-SQ techniką qPCR.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwunastowodny (E339)
Mannitol (E421)
Poloksamer 188
Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan dwuwodny (E339)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozmrożeniu: wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 10 godzin przechowywania w temperaturze 25 °C, z uwzględnieniem czasu przechowywania nieotwartej fiolki, czasu przygotowania z umieszczeniem w strzykawce oraz czasu infuzji (patrz punkt 6.6).

W razie potrzeby nieotwartą fiolkę (z nieprzebitym korkiem) po rozmrożeniu można przechowywać w chłodziarce (2 do 8 °C) maksymalnie przez 3 dni, ustawioną pionowo i chronioną przed światłem (np. w oryginalnym opakowaniu).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik (patrz punkt 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w temperaturze ≤ -60 °C. Produkt leczniczy ROCTAVIAN musi pozostać zamrożony do momentu, aż pacjent będzie gotowy do leczenia, w celu zapewnienia odpowiedniego produktu gotowego do podania pacjentowi. Po rozmrożeniu nie zamrażać ponownie.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Przechowywać w pozycji pionowej.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 10 ml (cykliczna olefinowa żywica polimerowa) z korkiem (kautczuk chlorobutyłowy z powłoką z fluoropolimeru), uszczelką zaciskową (aluminium) i kapslem (polipropylen) zawierająca 8 ml roztworu do infuzji.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Lek zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO).

Podczas przygotowywania, podawania i usuwania należy nosić środki ochrony indywidualnej (w tym fartuch, okulary ochronne, maski i rękawiczki) w przypadku postępowania z roztworem waloktokogenu roksaparwoweku i materiałami, które miały kontakt z roztworem (odpady stałe i płynne).

Produktu leczniczego ROCTAVIAN nie wolno narażać na działanie światła ultrafioletowej lampy do dezynfekcji.

Produkt leczniczy ROCTAVIAN musi być przygotowywany z użyciem technik jałowych.

Podczas montażu systemu do infuzji należy upewnić się, że powierzchnia elementów stykających się z roztworem produktu leczniczego ROCTAVIAN składa się z materiałów zgodnych wymienionych w tabeli 10.

Tabela 10: Zgodne materiały elementów składowych systemu do infuzji

| Element | Materiały zgodne |
|--|--|
| Strzykawki do pompy infuzyjnej | Pojemnik z polipropylenu z końcówką tłoka z gumy syntetycznej |
| Zatyczka strzykawki | Polipropylen |
| Przewody giętkie systemu do infuzji ^a | Polietylen |
| Filtr wbudowany | Filtr z polifluorku winylidenu z korpusem z polichlorku winylu |
| Cewnik do infuzji | Polimer na bazie poliuretanu |
| Zawory odcinające | Poliwęglan |
| Igły do nabierania leku z fiolek | Stal nierdzewna |

^a Długość przedłużeń nie powinna przekraczać ok. 100 cm.

ROCTAVIAN należy podawać przy użyciu pompy ze strzykawką o kontrolowanej prędkości podawania.

Należy przygotować następujące strzykawki:

- Strzykawki zawierające ROCTAVIAN (liczba strzykawków zależy od objętości dawki przyjmowanej przez pacjenta).
- Jedna strzykawka zawierająca 9 mg/ml (0,9 %) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w celu przepłukania linii infuzyjnej po zakończeniu infuzji produktu leczniczego ROCTAVIAN.

Infuzja wymaga zastosowania wysokobjętościowych, wbudowanych filtrów infuzyjnych o małej zdolności wiązania białek, o rozmiarze porów 0,22 mikrona i maksymalnym ciśnieniu roboczym odpowiednim do ustawień pompy strzykawkowej lub pompy. Należy zapewnić dostępność

wystarczającej liczby filtrów zamiennych, zgodnie ze specyfikacją filtrów dla maksymalnej objętości filtrowanej cieczy.

Rozmrażanie i kontrola

- Produkt leczniczy ROCTAVIAN musi być rozmrażany w temperaturze pokojowej. Fiolek nie wolno rozmrażać ani podgrzewać w jakikolwiek inny sposób. Rozmrażanie trwa około 2 godzin.
- Każdą fiolkę przechowywać w opakowaniu do momentu rozmrożenia. Produkt leczniczy ROCTAVIAN jest wrażliwy na działanie światła.
- Z pudełka należy wyjmować potrzebną liczbę fiolek.
- Fiolkę i korek należy skontrolować pod kątem uszkodzeń. Nie używać w przypadku uszkodzenia.
- Fiolki należy przechowywać w pozycji pionowej. Aby osiągnąć optymalne rozmrożenie, rozłożyć je równomiernie lub umieścić na stojakach i utrzymywać w temperaturze pokojowej.
- Potwierdzić wzrokowo, że wszystkie fiolki zostały rozmrożone. Lód nie powinien być widoczny. Bardzo delikatnie odwrócić każdą fiolkę pięć razy, by wymieszać zawartość. Należy zminimalizować pienienie się. Odstawić roztwór na około 5 minut przed podjęciem dalszych czynności.
- Następnie dokonać oględzin całkowicie rozmrożonych fiolek. Nie używać fiolki, jeżeli roztwór nie jest klarowny, nie ma koloru od bezbarwnego do jasnożółtego lub zawiera widoczne cząsteczki.

W celu zapewnienia bezpieczeństwa mikrobiologicznego pozostawić rozmrożony roztwór w fiolkach do momentu napełnienia nim strzykawek do infuzji.

Okno czasowe dalszego przygotowania i podawania

Po rozmrożeniu roztworu infuzję należy przeprowadzić w ciągu 10 godzin, co stanowi limit stabilności w temperaturze 25 °C (patrz punkt 6.3). Czas infuzji zależy od objętości płynu do infuzji, szybkości podawania oraz reakcji pacjenta i może wynosić na przykład od dwóch do pięciu godzin lub dłużej w przypadku pacjentów o masie ciała 100 kg.

Napełnianie strzykawek

Przy użyciu ostrej igły o rozmiarze 18–21 powoli nabrać całą obliczoną objętość produktu leczniczego ROCTAVIAN z fiolek do strzykawek.

Montaż wbudowanego filtra i napełnianie systemu do infuzji

- Umieścić wbudowany filtr blisko miejsca infuzji.
- Napełnić system i filtr produktem leczniczym ROCTAVIAN.
- W przypadku wymiany filtra podczas infuzji użyć roztworu chlorku sodu do wstrzyknięć o stężeniu 9 mg/ml (0,9 %) do napełnienia i płukania.

Podanie

- Nie podawać produktu leczniczego zanim roztwór osiągnie temperaturę pokojową.
- Wykonać infuzję do odpowiedniej żyły obwodowej z wykorzystaniem cewnika do infuzji i programowanej pompy strzykawkowej.
- Rozpocząć infuzję z prędkością 1 ml/min. Jeśli infuzja jest dobrze tolerowana, prędkość można zwiększać o 1 ml co 30 minut do osiągnięcia maksymalnej prędkości wynoszącej 4 ml/min (patrz punkt 4.2). Jeśli będzie to konieczne ze względu na wystąpienie reakcji na infuzję, należy w miarę potrzeby zmniejszyć prędkość infuzji lub ją przerwać i zastosować dodatkowe produkty lecznicze, takie jak działające ogólnoustrojowo leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy i/lub płyny podawane dożylnie, aby doprowadzić do ustąpienia reakcji na infuzję przed jego ponownym rozpoczęciem. Rozpoczynając infuzję ponownie, należy zacząć

od prędkości 1 ml/min i rozważyć utrzymanie wcześniej tolerowanej prędkości przez pozostały czas trwania infuzji.

- Aby mieć pewność, że pacjent otrzyma pełną dawkę, po podaniu całej objętości strzykawki zawierającej produkt leczniczy ROCTAVIAN, należy podać odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w ilości 9 mg/ml (0,9 %), używając tych samych przewodów i filtrów i z tą samą prędkością podawania infuzji.
- Utrzymać dostęp żylny przez okres obserwacji po podaniu produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Środki ostrożności, które należy podjąć w razie przypadkowego narażenia

Cały rozlany waloktokogen roksaparwoweku należy wytrzeć chłonnym gazikiem, a obszar rozlania zdezynfekować roztworem wybielacza i chusteczkami nasączonymi alkoholem.

Środki ostrożności, które należy podjąć w celu utylizacji produktu leczniczego

Nieużyty produkt leczniczy i odpady, które miały kontakt z produktem leczniczym ROCTAVIAN (odpady stałe i płynne), należy poddać utylizacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1668/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego ROCTAVIAN w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy ROCTAVIAN jest wprowadzany do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego oraz pacjenci, opiekunowie i obserwatorzy, którzy mogą przepisywać, stosować lub nadzorować podawanie produktu leczniczego ROCTAVIAN, mieli dostęp do następującego pakietu edukacyjnego lub otrzymali taki pakiet. Dokumenty te zostaną przetłumaczone na język miejscowy, by zapewnić, że proponowane środki łagodzące będą zrozumiałe dla lekarzy i pacjentów:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Pakiet informacyjny dla pacjenta

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Poradnik dla osób należących do fachowego personelu medycznego
- Przewodnik dla pacjenta
- Kartę pacjenta

Poradnik dla osób należących do fachowego personelu medycznego:

- Selekcja pacjentów: Pacjentów do leczenia produktem leczniczym ROCTAVIAN należy wybierać w oparciu o brak przeciwciał przeciwko AAV5 przy użyciu odpowiedniego zweryfikowanego oznaczenia i stanu wątroby na podstawie danych laboratoryjnych i wyników obrazowania.
- Informowanie o istotnym zidentyfikowanym zagrożeniu hepatotoksycznością oraz o istotnych potencjalnych zagrożeniach związanych z transmisją poziomą i linii germinacyjnej, rozwojem inhibitorów czynnika VIII, rozwojem nowotworu w związku z integracją genomu wektora i ryzykiem rozwoju zakrzepu z zatorami, a także o sposobach minimalizacji tych zagrożeń.
- Przed podjęciem decyzji o leczeniu fachowy personel medyczny powinien omówić zagrożenia, korzyści i obawy związane ze stosowaniem produktu leczniczego ROCTAVIAN z pacjentem podczas prezentowania produktu leczniczego ROCTAVIAN jako opcji leczenia, w tym następujące zagadnienia:
 - Nie zidentyfikowano czynników predykcyjnych w przypadku osób niewykazujących odpowiedzi na leczenie lub wykazujących słabą odpowiedź na leczenie. Pacjenci niewykazujący odpowiedzi na leczenie są nadal narażeni za długoterminowe zagrożenia.
 - Nie można przewidzieć długoterminowych skutków leczenia.
 - Nie planuje się ponownego podawania produktu leczniczego pacjentom, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie lub przestali wykazywać odpowiedź na leczenie.
 - Przypomnienie pacjentom znaczenia istotności włączenia do wykazu w celu kontroli skutków długoterminowych.
 - W większości przypadków stosowanie produktu leczniczego ROCTAVIAN wiąże się z jednoczesnym podaniem kortykosteroidów w celu leczenia uszkodzenia wątroby, które ten produkt leczniczy może powodować. Wymaga to odpowiedniego monitorowania pacjentów i dokładnego rozważenia podania innych leków w celu zminimalizowania ryzyka hepatotoksyczności i potencjalnego obniżenia skuteczności terapeutycznej produktu leczniczego ROCTAVIAN.

Pakiet informacyjny dla pacjenta powinien zawierać:

- Ulotkę informacyjną dla pacjenta
- Przewodnik dla pacjenta
- Kartę pacjenta

Przewodnik dla pacjenta:

- Znaczenie pełnego zrozumienia korzyści i zagrożeń dotyczących leczenia produktem leczniczym ROCTAVIAN, co wiadomo i czego nie wiadomo na temat długoterminowych skutków związanych zarówno z bezpieczeństwem stosowania, jak i skutecznością.
- Dlatego, przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia, lekarz omówi z pacjentem następujące kwestie:
 - Nie wszyscy pacjenci mogą skorzystać z leczenia produktem leczniczym ROCTAVIAN i nie ustalono powodów takiego stanu rzeczy. Pacjenci niewykazujący odpowiedzi na leczenie są nadal narażeni za długoterminowe zagrożenia.
 - W większości przypadków produkt leczniczy ROCTAVIAN wiąże się z jednoczesnym podaniem kortykosteroidów w celu leczenia uszkodzenia wątroby, które ten produkt leczniczy może powodować. Lekarz dopilnuje, aby pacjenci poddawali się regularnym badaniom krwi w celu sprawdzenia odpowiedzi na produkt leczniczy ROCTAVIAN i oceny stanu wątroby. Pacjenci powinni informować fachowy personel medyczny o aktualnym stosowaniu kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych. Jeśli pacjent nie może przyjmować leków immunosupresyjnych, lekarz może zalecić alternatywne leki w celu leczenia problemów z wątrobą.
 - Produkt leczniczy ROCTAVIAN zawiera element wektora wirusa i może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem rozwoju złośliwego guza.
 - Szczegółowe informacje dotyczące sposobów rozpoznawania i minimalizowania istotnych zidentyfikowanych zagrożeń hepatotoksycznością oraz istotnych potencjalnych zagrożeniach związanych z transmisją poziomą i linii germinalnej, rozwojem inhibitorów czynnika VIII, rozwojem nowotworu w związku z integracją genomu wektora oraz ryzykiem rozwoju zakrzepu z zatorami poprzez regularne monitorowanie zgodnie z zaleceniami lekarza.
 - Pacjenci otrzymają kartę pacjenta, którą należy okazywać lekarzowi lub pielęgniarce podczas każdej wizyty lekarskiej.
 - Znaczenie udziału w wykazie pacjentów w celu długoterminowego nadzoru przez 15 lat.

Karta pacjenta

- Karta wydawana jest w celu informowania fachowego personelu medycznego, że pacjent otrzymuje produkt leczniczy ROCTAVIAN w celu leczenia hemofilii A.
- Pacjent powinien pokazywać kartę pacjenta lekarzowi lub pielęgniarce podczas każdej wizyty.
- Karta powinna zawierać wzmiankę o określonych środkach łagodzących w celu zminimalizowania zagrożeń związanych z hepatotoksycznością, transmisją poziomą i linii germinalnej, rozwojem inhibitorów czynnika VIII, rozwojem nowotworu w związku z integracją genomu wektora oraz ryzykiem rozwoju zakrzepu z zatorami.
- Karta powinna zawierać ostrzeżenie dla fachowego personelu medycznego, że pacjent prawdopodobnie jest leczony kortykosteroidami w celu zminimalizowania ryzyka hepatotoksyczności w związku ze stosowaniem produktu leczniczego ROCTAVIAN.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

| Opis | Termin |
|---|---------------------|
| W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ROCTAVIAN u osób dorosłych z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) bez inhibitorów czynnika VIII w wywiadzie i bez wykrywalnych przeciwciał przeciwko AAV5 podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedstawić ostateczne wyniki badania 270-401, badania kontrolnego pacjentów włączonych do badań klinicznych. | 31 lipca 2038 r. |
| W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ROCTAVIAN u osób dorosłych z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) bez inhibitorów czynnika VIII w wywiadzie i bez wykrywalnych przeciwciał przeciwko AAV5 podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedstawić ostateczne wyniki badania 270-801, retrospektywnego badania kohortowego pacjentów leczonych waloktokogenem roksaparwoweku na podstawie danych zebranych w rejestrze, zgodnie z uzgodnionym protokołem. | 30 czerwca 2044 r. |
| W celu dalszej oceny długoterminowej skuteczności i dodatkowego poinformowania o stosunku ryzyka do korzyści produktu leczniczego ROCTAVIAN u osób dorosłych z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w szerszej populacji, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedstawić końcowe wyniki badania 270-601. | 30 września 2042 r. |

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a(4) rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

| Opis | Termin |
|---|---------------------|
| W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ROCTAVIAN u osób dorosłych z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) bez inhibitorów czynnika VIII w wywiadzie i bez wykrywalnych przeciwciał przeciwko AAV5 podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić ostateczne wyniki, w tym z 5-letniego badania kontrolnego fazy 3, badania 270-301 z jedną grupą badaną. | 30 czerwca 2025 r. |
| W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ROCTAVIAN, odpowiedniego schematu leczenia kortykosteroidami i zidentyfikowania czynnika predykcyjnego niewykazywania odpowiedzi na leczenie lub wykazywania słabej odpowiedzi na leczenie u osób dorosłych z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić ostateczne wyniki badania 270-303 fazy 3 z jedną grupą badaną przeprowadzanego w grupie pacjentów otrzymujących schemat profilaktycznego leczenia kortykosteroidami. Należy także przedstawić częściowe wyniki badań otwartych 270-203 i 270 205. | 30 września 2027 r. |

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ROCTAVIAN, roztwór do infuzji zawierający 2×10^{13} genomów wektora/ml waloktokogen roksaparwoweku

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 16×10^{13} genomów wektora waloktokogenu roksaparwoweku w 8 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: E339, E421, poloksamer 188, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym w temperaturze ≤ -60 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać w pozycji pionowej.
Po rozmrożeniu nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie.
Usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1668/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ROCTAVIAN, roztwór do infuzji zawierający 2×10^{13} genomów wektora/ml
waloktokogen roksaparwoweku
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

8 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

ROCTAVIAN, roztwór do infuzji zawierający 2×10^{13} genomów wektora/ml waloktokogen roksaparwoweku

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.
- Lekarz przekaze pacjentowi Kartę pacjenta. Należy uważnie się z nią zapoznać i przestrzegać zamieszczonych w niej instrukcji.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ROCTAVIAN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku ROCTAVIAN
3. Jak podaje się lek ROCTAVIAN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ROCTAVIAN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ROCTAVIAN i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek ROCTAVIAN

ROCTAVIAN to produkt przeznaczony do terapii genowej, który zawiera substancję czynną zwaną waloktokogenem roksaparwoweku. Produkt terapii genowej działa, dostarczając gen do organizmu w celu skorygowania niedoboru genetycznego.

W jakim celu się stosuje lek ROCTAVIAN

Lek stosuje się w leczeniu ciężkiej hemofilii A u dorosłych, u których obecnie ani w przeszłości nie występowały inhibitory czynnika VIII oraz nie występują przeciwciała przeciwko wektorowi wirusa AAV5.

Hemofilia A to choroba, w przypadku której osoby dziedziczą zmienioną postać genu potrzebnego do wytwarzania czynnika VIII — białka niezbędnego do krzepnięcia krwi i powstrzymywania krwawienia. Osoby z hemofilią A nie mogą wytwarzać czynnika VIII i są podatne na epizody krwawienia wewnętrznego lub zewnętrznego.

Jak działa lek ROCTAVIAN

Substancja czynna leku ROCTAVIAN opiera się na wirusie, który nie powoduje choroby u ludzi. Wirus ten został zmodyfikowany w ten sposób, że nie może się rozprzestrzeniać w organizmie, ale może dostarczać działającą kopię genu czynnika VIII do komórek wątroby. Pozwala to komórkom wątroby wytwarzać białko czynnika VIII i zwiększać poziomy działającego czynnika VIII we krwi. Pomaga to z kolei krwi krzepnąć w sposób bardziej prawidłowy i nie dochodzi do krwawienia lub ograniczane są epizody krwawienia.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku ROCTAVIAN

Pacjent nie otrzyma leku ROCTAVIAN

- Jeśli pacjent ma uczulenie na waloktokogen roksaparwoweku lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli występuje u niego aktywne zakażenie lub przewlekłe (długoterminowe) zakażenie, które nie jest kontrolowane przy użyciu przyjmowanych leków bądź ma bliznowacenie wątroby (znaczne włóknienie lub marskość wątroby), ponieważ może to wpływać na pierwotną odpowiedź organizmu na lek ROCTAVIAN.
- Jeśli pacjent ma przeciwciała przeciwko rodzajowi wirusa użytego do przygotowania niniejszego leku. Zostanie to wcześniej sprawdzone przez lekarza.

Jeśli którekolwiek z powyższych kryteriów dotyczy pacjenta lub pacjent nie ma pewności co do któregoś z powyższych kryteriów, przed rozpoczęciem przyjmowania leku ROCTAVIAN należy omówić to z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Znaczenie stanu wątroby

- Wątroba to narząd, który odpowiada za wytwarzanie czynnika VIII po leczeniu produktem ROCTAVIAN. Należy dbać o wątrobę, tak by działała możliwie optymalnie i mogła zacząć wytwarzać czynnik VIII oraz kontynuowała ciągłe wytwarzania czynnika VIII.
- Należy porozmawiać z lekarzem na temat tego, co pacjent może zrobić, by poprawić stan wątroby i go utrzymać (patrz również **Pacjent nie otrzyma leku ROCTAVIAN, Lek ROCTAVIAN a inne leki** powyżej oraz **Stosowanie leku ROCTAVIAN z alkoholem** poniżej).
- Lekarz może odradzić leczenie produktem ROCTAVIAN, jeśli pacjent ma chorobę wątroby, która może uniemożliwiać prawidłowe działanie leku ROCTAVIAN.

Może zająć potrzeba przyjmowania dodatkowego leku

- Może zająć potrzeba przyjmowania innego leku (kortykosteroidów) przez dłuższy czas (2 miesiące lub dłużej) po otrzymaniu produktu ROCTAVIAN w celu poradzenia sobie ze stwierdzonymi w testach problemami z wątrobą. Kortykosteroidy mogą powodować działania niepożądane podczas ich przyjmowania. Lekarz może zalecić rezygnację z leczenia produktem ROCTAVIAN lub jego przełożenie, jeśli przyjmowanie kortykosteroidów przez pacjenta może nie być bezpieczne i może również doradzić, jakie kroki należy podjąć, by je bezpiecznie stosować lub może podać inny lek. Patrz również punkt 3.

Działania niepożądane podczas infuzji leku ROCTAVIAN lub krótko po niej

- Działania niepożądane związane z infuzją mogą wystąpić podczas infuzji leku ROCTAVIAN (kroplówki) lub krótko po niej. Objawy takich działań niepożądanych wymieniono w **punkcie 4. Możliwe działania niepożądane**. Należy **niewłócznie** poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli podczas infuzji lub krótko po niej u pacjenta wystąpią te lub jakiegokolwiek inne objawy. W zależności od objawów szybkość infuzji może zostać zmniejszona lub infuzja może zostać tymczasowo przerwana, bądź też pacjent może zostać poddany leczeniu objawowemu. Przed wypisaniem pacjenta lekarz przekaze mu informacje na temat tego, co należy robić w przypadku wystąpienia nowych lub nawracających działań niepożądanych po opuszczeniu placówki medycznej.

Możliwość wystąpienia niepożądanych zakrzepów w przypadku wzrostu stężenia czynnika VIII

- Po leczeniu produktem ROCTAVIAN stężenie białka (czynnika VIII) może wzrosnąć. U niektórych pacjentów może ono przez pewien czas utrzymywać się powyżej normy.

Czynnik VIII to białko niezbędne do tworzenia stabilnych skrzepów krwi. W zależności od indywidualnych czynników ryzyka wzrost stężenia czynnika VIII może oznaczać większe prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanych zakrzepów (tak zwanych skrzeplin w żyłach lub tętnicach). Należy omówić z lekarzem ogólne czynniki ryzyka wystąpienia niepożądanych

zakrzepów oraz choroby układu krążenia, a także porozmawiać o tym, co należy w związku z nimi zrobić. Należy również zapytać, jak rozpoznać objawy wystąpienia niepożądanych zakrzepów i co należy zrobić, jeśli pacjent uważa, że mogą one u niego występować.

Unikanie oddawania krwi oraz dawstwa do przeszczepów

- Nie wolno oddawać krwi, narządów, tkanek lub komórek do przeszczepów.

Pacjenci z obniżoną odpornością lub pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne

- Jeżeli pacjent ma obniżoną odporność (gdy układ odpornościowy pacjenta ma obniżoną zdolność zwalczania zakażeń) lub otrzymuje leczenie immunosupresyjne, przed rozpoczęciem leczenia produktem ROCTAVIAN należy skontaktować się z lekarzem. Pacjent może wymagać ściślejszego monitorowania, czy jego układ odpornościowy działa prawidłowo w celu upewnienia się, że może otrzymywać leczenie oraz inne leki, takie jak kortykosteroidy lub czy nie trzeba zmienić istniejących leków.

Ponowne odbycie terapii genowej w przyszłości

- Po otrzymaniu leku ROCTAVIAN układ immunologiczny pacjenta będzie wytwarzać przeciwciała przeciwko płaszczywi wektora AAV. Nie wiadomo jeszcze, czy i na jakich warunkach można powtarzać leczenie produktem ROCTAVIAN. Nie wiadomo też jeszcze, czy i na jakich warunkach możliwe będzie późniejsze zastosowanie innej terapii genowej.

Stosowanie innego leczenia hemofilii

- Po stosowaniu leku ROCTAVIAN należy porozmawiać z lekarzem o tym, czy należy przestać stosować inne leczenie hemofilii i opracować plan leczenia w przypadku zabiegów chirurgicznych, urazów, krwotoków lub wszelkich zabiegów, które mogłyby potencjalnie zwiększać ryzyko krwawienia. Bardzo ważne jest kontynuowanie monitorowania i wizyt lekarskich w celu określenia, czy trzeba przyjmować inne terapie w celu leczenia hemofilii.

Badania kontrolne

Przed leczeniem produktem ROCTAVIAN lekarz przeprowadzi testy w celu oceny stanu wątroby.

Po leczeniu produktem ROCTAVIAN wykonane zostaną badania krwi, by sprawdzić:

- kiedy wątroba zacznie wytwarzać czynnik VIII, tak by pacjent wiedział, kiedy może przerwać standardowe leczenie produktami zawierającymi czynnik VIII;
- ile czynnika VIII wątroba wytwarza na bieżąco;
- jak komórki wątroby reagują na leczenie produktem ROCTAVIAN oraz
- czy u pacjenta doszło do wytworzenia inhibitorów czynnika VIII (przeciwciał neutralizujących).

Częstość wykonywania badań krwi zależy od reakcji pacjenta na lek ROCTAVIAN. Zasadniczo w ciągu pierwszych 26 tygodni po leczeniu badania krwi będą wykonywane co tydzień, a następnie co 2 do 4 tygodni do końca pierwszego roku. Po pierwszym roku badania krwi będą przeprowadzane rzadziej zgodnie z zaleceniem lekarza. **Ważne jest, by pacjent omówił harmonogram tych badań krwi z lekarzem, tak by mogły one zostać w miarę potrzeby wykonane.**

Ponieważ nie wszyscy pacjenci będą wykazywać odpowiedź na produkt leczniczy ROCTAVIAN i nie ustalono powodów takiego stanu rzeczy, lekarz nie będzie w stanie przewidzieć, czy dany pacjent będzie wykazywać pełną odpowiedź na leczenie. Istnieje możliwość, że pacjent nie skorzysta ze stosowania produktu leczniczego ROCTAVIAN, ale nadal będzie narażony na długoterminowe zagrożenia.

Jeśli pacjent wykaże odpowiedź na leczenie, nie wiadomo jak długo ono potrwa. U niektórych pacjentów zgłaszano pozytywne efekty leczenia w okresie do pięciu lat.

Nie planuje się podania leku po raz drugi pacjentom, którzy nie wykazują odpowiedzi lub którzy przestali wykazywać odpowiedź.

Wymagane może być wykonanie długoterminowych badań kontrolnych w celu sprawdzenia utrzymywania się bezpieczeństwa i skuteczności odpowiedzi na lek ROCTAVIAN.

Ryzyko rozwoju nowotworu potencjalnie związanego z produktem leczniczym ROCTAVIAN

- Produkt leczniczy ROCTAVIAN może wejść do DNA komórek wątroby i potencjalnie może również wchodzić do DNA innych komórek w ciele. W konsekwencji produkt leczniczy ROCTAVIAN może zwiększać ryzyko rozwoju raka. Choć jak dotąd nie ma na to dowodów w badaniach klinicznych, istnieje taka możliwość z uwagi na charakter tego leku. W związku z tym należy omówić to ze swoim lekarzem. Po leczeniu produktem ROCTAVIAN zaleca się, aby pacjent zapisał się do wykazu, aby pomóc zbadać długotrwałe bezpieczeństwo leczenia przez 15 lat, określić, jak daleko ono działa oraz przeanalizować działania niepożądane potencjalnie związane z leczeniem. W przypadku raka lekarz może pobrać próbkę do dalszych badań.

Dzieci i młodzież

Lek ROCTAVIAN jest przeznaczony wyłącznie dla dorosłych. Lek ROCTAVIAN nie był jeszcze badany pod kątem stosowania u dzieci lub młodzieży.

Lek ROCTAVIAN a inne leki

Przed leczeniem produktem ROCTAVIAN i po nim należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o produktach ziołowych lub suplementach diety. Ma to na celu zagwarantowanie, aby w miarę możliwości zapobiec przyjmowaniu przez pacjenta produktów, które mogą negatywnie wpłynąć na wątrobę lub wpłynąć na odpowiedź na kortykosteroidy lub lek ROCTAVIAN (takie jako izotretynoina, lek stosowany do leczenia trądziku) lub niektórych leków stosowanych w leczeniu HIV (patrz punkt powyżej dotyczący pacjentów z obniżoną odpornością lub pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne). Jest to szczególnie ważne w pierwszym roku po leczeniu produktem ROCTAVIAN (patrz również **Ostrzeżenia i środki ostrożności**).

Ponieważ kortykosteroidy mogą wpływać na układ odpornościowy (obronny), lekarz może dostosować harmonogram szczepień i zalecić, aby nie przyjmować niektórych szczepień podczas leczenia kortykosteroidami. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem.

Stosowanie leku ROCTAVIAN z alkoholem

Spożywanie alkoholu może wpływać na zdolność wątroby do wytwarzania czynnika VIII po leczeniu produktem ROCTAVIAN. Należy unikać alkoholu przez co najmniej rok po leczeniu. Należy porozmawiać z lekarzem o tym, jaka ilość alkoholu może być akceptowalna dla pacjenta po pierwszym roku (patrz również **Ostrzeżenia i środki ostrożności**).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Lek ROCTAVIAN nie jest zalecany do stosowania u kobiet, które są zdolne do zajścia w ciążę. Nie wiadomo jeszcze, czy można bezpiecznie stosować lek ROCTAVIAN u takich pacjentek, ponieważ wpływ na ciążę i nienarodzone dziecko nie jest znany. Nie wiadomo również, czy lek ROCTAVIAN przenika do mleka matki.

Brak jest danych na temat wpływu leku ROCTAVIAN na płodność mężczyzn lub kobiet.

Stosowanie antykoncepcji i zapobieganie ciąży partnerki przez pewien czas

- Po leczeniu pacjenta produktem ROCTAVIAN pacjent i wszystkie partnerki muszą zapobiegać ciąży przez **6 miesięcy**. Należy stosować skuteczną antykoncepcję (np. podwójna metoda barierowa, taka jak prezerwatywa i krążek maciczny). Ma to na celu zapobiegnięcie teoretycznemu ryzyku przeniesienia genu czynnika VIII z ojca leczonego produktem ROCTAVIAN na dziecko, co niesie za sobą nieznane skutki. Z tego samego powodu pacjentom nie wolno oddawać nasienia przez 6 miesięcy. Należy omówić z lekarzem odpowiednie metody antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po infuzji leku ROCTAVIAN obserwowano przejściowe uczucie oszołomienia (bliskie omdleniu), zawroty głowy, zmęczenie i bóle głowy. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy zachować ostrożność do momentu, w którym pacjent będzie miał pewność, że lek ROCTAVIAN nie wpływa negatywnie na jego zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy omówić to z lekarzem.

Lek ROCTAVIAN zawiera sól

Lek zawiera 29 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce. Odpowiada to 1,5 % maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Ilość sodu, jaką otrzyma pacjent, zależy od liczby fiołek leku ROCTAVIAN użytej do infuzji.

3. Jak podaje się lek ROCTAVIAN

Lek ROCTAVIAN będzie podawany przez lekarza specjalizującego się w leczeniu danej choroby.

Lekarz opracuje prawidłową dawkę dla pacjenta na podstawie masy jego ciała.

Leczenie produktem ROCTAVIAN obejmuje **pojedynczą infuzję dożylną (kroplówkę)**. Infuzja może potrwać kilka godzin.

Pacjent otrzyma lek w postaci infuzji w placówce medycznej. Podczas infuzji i po niej pacjent będzie pod obserwacją w celu wykrycia możliwych działań niepożądanych.

Pacjent uzyska zgodę na powrót do domu (zwykle ma to miejsce później tego samego dnia) po ustaleniu, że dalsza obserwacja nie jest konieczna.

Dodatkowy lek, którego pacjent może potrzebować

Być może pacjent będzie musiał przyjmować inny lek (kortykosteroidy) przez dłuższy czas po leczeniu produktem ROCTAVIAN (na przykład 2 miesiące lub dłużej) w celu poprawy odpowiedzi na leczenie. Ważne jest, by pacjent przyjmował ten dodatkowy lek zgodnie z podanymi instrukcjami. Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania przepisanego dodatkowego leku i omówić z lekarzem możliwe działania niepożądane oraz kwestię monitorowania, które może być konieczne.

Jeśli pacjent otrzyma większą niż zalecana dawkę leku ROCTAVIAN

Ponieważ lek ten jest podawany w szpitalu i dawka jest opracowana oraz sprawdzona przez personel medyczny, podanie zbyt dużej dawki jest mało prawdopodobne. Jeśli pacjent otrzyma dawkę leku ROCTAVIAN większą niż potrzeba, stężenie czynnika VIII może być u niego wyższe, co teoretycznie może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanych zakrzepów. Jeśli do tego dojdzie, w razie potrzeby lekarz rozpocznie leczenie pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane związane z infuzją mogą wystąpić podczas infuzji lub krótko po niej (często; mogą występować u 1 osoby na 10). Należy **niezwłocznie** poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli podczas infuzji lub krótko po niej u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek następujące lub jakiegokolwiek inne objawy:

- pokrzywka lub inne wysypki, świąd,
- trudności z oddychaniem, kichanie, kaszel, katar, łzawienie oczu, drapanie w gardle,

- nudności (mdłości), biegunka,
- wysokie lub niskie ciśnienie krwi, szybki rytm serca, uczucie oszołomienia (bliskie omdleniu),
- ból mięśni, ból pleców,
- gorączka, dreszcze.

Takie objawy mogą występować pojedynczo lub łącznie. W zależności od objawów szybkość infuzji może zostać zmniejszona lub infuzja może zostać tymczasowo przerwana, bądź też pacjent może zostać poddany leczeniu objawowemu. Przed wypisaniem pacjenta lekarz przekaze mu informacje na temat tego, co należy robić w przypadku wystąpienia nowego lub nawracającego działania niepożądanego po opuszczeniu placówki medycznej.

Wzrost stężenia białek wątrobowych występował po infuzji leku ROCTAVIAN. U niektórych pacjentów taki wzrost miał miejsce jednocześnie ze spadkiem stężenia czynnika VIII. Wzrost stężenia białek wątrobowych widoczny w badaniach krwi może stanowić powód rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami.

W przypadku stosowania leku ROCTAVIAN mogą wystąpić następujące działania niepożądane. Niektóre z tych działań niepożądanych mogą wystąpić podczas infuzji lub krótko po niej.

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10)

- Podwyższone stężenie białek wątrobowych widoczne w badaniach krwi
- Nudności (mdłości)
- Ból głowy
- Czynniki VIII powyżej poziomów prawidłowych
- Zmęczenie
- Biegunka
- Ból brzucha
- Wymioty
- Podwyższone stężenie białka kinazy fosfokreatynowej (CPK) (enzymu uwalnianego do krwi, gdy mięśnie są uszkodzone) widoczne w badaniach krwi

Często (mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 10)

- Wysypka (w tym pokrzywka lub inne postaci wysypki)
- Zgaga (niestrawność)
- Ból mięśni
- Objawy grypopodobne
- Zawroty głowy
- Świąd
- Wzrost ciśnienia krwi
- Reakcja alergiczna

Niezbyt często (mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 100)

- Uczucie oszołomienia (bliskie omdleniu)
- Trudności z oddychaniem

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ROCTAVIAN

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Leku tego nie wolno stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i fiolce po oznaczeniu „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek ROCTAVIAN będzie przechowywany przez osoby należące do fachowego personelu medycznego w placówce opieki zdrowotnej pacjenta. Należy przechowywać go w pozycji pionowej w oryginalnym opakowaniu (w celu ochrony przed światłem).

Należy go przechowywać i transportować w stanie zamrożonym w temperaturze $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ lub niższej. Po rozmrożeniu należy go zużyć w ciągu 10 godzin w temperaturze $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (z uwzględnieniem czasu przechowywania w fiolce i strzykawce oraz czasu infuzji) lub wyrzucić. W razie potrzeby nieotwartą fiolkę (z nieprzebitym korkiem) po rozmrożeniu można przechowywać w chłodziarce (od 2 do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) maksymalnie przez 3 dni, ustawioną pionowo i chronioną przed światłem (np. w oryginalnym opakowaniu).

Rozmrożonego leku ROCTAVIAN nie wolno używać, jeśli roztwór nie jest klarowny oraz nie ma koloru od bezbarwnego do jasnożółtego.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ROCTAVIAN

- Substancją czynną leku jest waloktokogen roksaparwoweku.
 - Pozostałe składniki to: disodu fosforan dwunastowodny (E339), mannitol (E421), poloksamer 188, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan dwuwodny (E339) oraz woda do wstrzykiwań.
- Aby uzyskać informacje na temat łącznej zawartości sodu — patrz **punkt 2 Lek ROCTAVIAN zawiera sól.**

Lek zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO).

Jak wygląda lek ROCTAVIAN i co zawiera opakowanie

Po rozmrożeniu lek ROCTAVIAN to przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór do infuzji. Jest dostarczany we fiolce.

Wielkość opakowania: 1 fiolka 8 ml

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne: przed użyciem produktu ROCTAVIAN należy odnieść się do Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Lek zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO).

Podczas przygotowywania, podawania i usuwania należy nosić środki ochrony indywidualnej (w tym fartuch, okulary ochronne, maski i rękawiczki) w przypadku postępowania z roztworem waloktokogenu roksaparwoweku i materiałami, które miały kontakt z roztworem (odpady stałe i płynne).

Produktu leczniczego ROCTAVIAN nie wolno narażać na działanie światła słonecznego ani światła ultrafioletowej lampy do dezynfekcji. Produkt leczniczy ROCTAVIAN musi być przygotowywany z użyciem technik jałowych.

Podczas montażu systemu do infuzji należy upewnić się, że powierzchnia elementów stykających się z roztworem produktu leczniczego ROCTAVIAN składa się z materiałów zgodnych wymienionych w ChPL.

Zgodne materiały elementów składowych systemu do infuzji

| Element | Materiały zgodne |
|--|---|
| Strzykawki do pompy infuzyjnej | Pojemnik z polipropylenu z końcówką tłoka z gumy syntetycznej |
| Zatyczka strzykawki | Polipropylen |
| Przewody giętkie systemu do infuzji ^a | Polietylen |
| Filtr wbudowany | Filtr z polifluorku winylidenu z korpusem z polichloroku winylu |
| Cewnik do infuzji | Polimer na bazie poliuretanu |
| Zawory odcinające | Poliwęglan |
| Igły do nabierania leku z fiolek | Stal nierdzewna |

^a Długość przedłużek nie powinna przekraczać ok. 100 cm.

ROCTAVIAN należy podawać przy użyciu pompy ze strzykawką o kontrolowanej prędkości podawania.

Należy przygotować następujące strzykawki:

- Strzykawki zawierające ROCTAVIAN (liczba strzykawków zależy od objętości dawki przyjmowanej przez pacjenta).
- Jedna strzykawka zawierająca 9 mg/ml (0,9 %) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w celu przepłukania linii infuzyjnej po zakończeniu infuzji produktu leczniczego ROCTAVIAN.

Infuzja wymaga zastosowania wysokobjętościowych, wbudowanych filtrów infuzyjnych o małej zdolności wiązania białek, o rozmiarze porów 0,22 mikrona i maksymalnym ciśnieniu roboczym odpowiednim do ustawień pompy strzykawkowej lub pompy. Należy zapewnić dostępność wystarczającej liczby filtrów zamiennych, zgodnie ze specyfikacją filtrów dla maksymalnej objętości filtrowanej cieczy.

Rozmrażanie i kontrola

- Produkt leczniczy ROCTAVIAN musi być rozmrażany w temperaturze pokojowej. Fiolek nie wolno rozmrażać ani podgrzewać w jakikolwiek inny sposób. Rozmrażanie trwa około 2 godzin.

- Każdą fiolkę przechowywać w opakowaniu do momentu rozmrożenia. Produkt leczniczy ROCTAVIAN jest wrażliwy na działanie światła.
- Z pudełka należy wyjmować potrzebną liczbę fiolek.
- Fiolkę i korek należy skontrolować pod kątem uszkodzeń. Nie używać w przypadku uszkodzenia.
- Fiolki należy przechowywać w pozycji pionowej. Aby osiągnąć optymalne rozmrożenie, rozłożyć je równomiernie lub umieścić na stojakach i utrzymywać w temperaturze pokojowej.
- Potwierdzić wzrokowo, że wszystkie fiolki zostały rozmrożone. Lód nie powinien być widoczny. Bardzo delikatnie odwrócić każdą fiolkę pięć razy, by wymieszać zawartość. Należy zminimalizować pienienie się. Odstawić roztwór na około 5 minut przed podjęciem dalszych czynności.
- Następnie dokonać oględzin całkowicie rozmrożonych fiolek. Nie używać fiolki, jeżeli roztwór nie jest klarowny, nie ma koloru od bezbarwnego do jasnożółtego lub zawiera widoczne cząsteczki.

W celu zapewnienia bezpieczeństwa mikrobiologicznego pozostawić rozmrożony roztwór w fiolkach do momentu napełnienia nim strzykawkę do infuzji.

Okno czasowe dalszego przygotowania i podawania

Po rozmrożeniu roztworu infuzję należy przeprowadzić w ciągu 10 godzin, co stanowi limit stabilności w temperaturze 25 °C (patrz punkt 6.3). Czas infuzji zależy od objętości płynu do infuzji, szybkości podawania oraz reakcji pacjenta i może wynosić na przykład od dwóch do pięciu godzin lub dłużej w przypadku pacjentów o masie ciała 100 kg.

Napełnianie strzykawkę

Przy użyciu ostrych igieł o rozmiarze 18–21 powoli nabrać całą obliczoną objętość produktu leczniczego ROCTAVIAN z fiolek do strzykawkę.

Montaż wbudowanego filtra i napełnianie systemu do infuzji

- Umieścić wbudowany filtr blisko miejsca infuzji.
- Napełnić system i filtr produktem leczniczym ROCTAVIAN.
- W przypadku wymiany filtra podczas infuzji użyć roztworu chlorku sodu do wstrzyknięć o stężeniu 9 mg/ml (0,9 %) do napełnienia i płukania.

Podanie

- Nie podawać produktu leczniczego zanim roztwór osiągnie temperaturę pokojową.
- Wykonać infuzję do odpowiedniej żyły obwodowej z wykorzystaniem cewnika do infuzji i programowanej pompy strzykawkowej.
- Rozpocząć infuzję z prędkością 1 ml/min. Jeśli infuzja jest dobrze tolerowana, prędkość można zwiększać o 1 ml co 30 minut do osiągnięcia maksymalnej prędkości wynoszącej 4 ml/min. Jeśli będzie to konieczne ze względu na wystąpienie reakcji na infuzję, należy w miarę potrzeby zmniejszyć prędkość infuzji lub ją przerwać i zastosować dodatkowe produkty lecznicze, takie jak działające ogólnoustrojowo leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy i/lub płyny podawane dożylnie, aby doprowadzić do ustąpienia reakcji na infuzję przed jego ponownym rozpoczęciem. Rozpoczynając infuzję ponownie, należy zacząć od prędkości 1 ml/min i rozważyć utrzymanie wcześniej tolerowanej prędkości przez pozostały czas trwania infuzji.
- Aby mieć pewność, że pacjent otrzyma pełną dawkę, po podaniu całej objętości strzykawki zawierającej produkt leczniczy ROCTAVIAN, należy podać odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w ilości 9 mg/ml (0,9 %), używając tych samych przewodów i filtrów i z tą samą prędkością podawania infuzji.
- Utrzymać dostęp żylny przez okres obserwacji po podaniu produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Środki ostrożności, które należy podjąć w razie przypadkowego narażenia

Cały rozlany waloktokogen roksaparwoweku należy wytrzeć chłonnym gazikiem, a obszar rozlania zdezynfekować roztworem wybielacza i chusteczkami nasączonymi alkoholem.

Środki ostrożności, które należy podjąć w celu utylizacji produktu leczniczego

Nieużyty produkt leczniczy i odpady, które miały kontakt z produktem leczniczym ROCTAVIAN (odpady stałe i płynne) należy poddać utylizacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO
DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ
LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.