Kurzfassung der Fachinformation (Pflichtangaben nach § 4 HWG (DE) und § 15 AMG (AT))

ROCTAVIAN®▼ (Valoctocogen roxaparvovec)

Nähere Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Darreichungsform: ROCTAVIAN® 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung. Valoctocogen roxaparvovec ist ein gentherapeutisches Arzneimittel, das die B-Domänen-deletierte SQ-Form des humanen Gerinnungsfaktors VIII (hFVIII-SQ) exprimiert. Es handelt sich um einen nicht replizierenden, rekombinanten Vektor, der auf dem Adeno-assoziierten Virus Serotyp AAV5 basiert und die cDNA des Gens für die B-Domänen-deletierte SQ-Form des humanen Gerinnungsfaktors VIII unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promoters enthält. Valoctocogen roxaparvovec wird in einem Baculovirus-Expressionssystem hergestellt, das mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Zellen der Spezies Spodoptera frugiperda (Sf9-Zelllinie) abgeleitet wurde. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder ml Valoctocogen roxaparvovec Infusionslösung enthält 2×10^{13} Vektorgenome. Jede Durchstechflasche enthält 16×10^{13} Vektorgenome Valoctocogen roxaparvovec in 8 ml Lösung. *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:* Dieses Arzneimittel enthält 29 mg Natrium pro Durchstechflasche. *Liste der sonstigen Bestandteile:* Dinatriumphosphat Dodecahydrat (E 339), Mannitol (E 421), Poloxamer 188, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat Dihydrat (E 339), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** ROCTAVIAN® wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5). **Dosierung:** Die Einleitung der Behandlung soll unter Beobachtung eines Arztes/einer Ärztin erfolgen, der/die Erfahrungen mit der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen hat. Dieses Arzneimittel sollte in einer Situation verabreicht werden, in der Personen und Ausrüstung für eine sofortige Behandlung infusionsbedingter Reaktionen zur Verfügung stehen. ROCTAVIAN® sollte nur an Patienten verabreicht werden, bei denen mithilfe eines validierten Assays die Abwesenheit von Anti-AAV5-Antikörpern nachgewiesen wurde. Die empfohlene Dosis von ROCTAVIAN® ist 6×10^{13} Vektorgenome pro Kilogramm (vg/kg) Körpergewicht, verabreicht in einer einzigen intravenösen Infusion. *Patientendosis in Milliliter (ml):* Körpergewicht in kg, multipliziert mit 3 = Dosis in ml. *Anzahl aufzutauender Durchstechflaschen:* Dosisvolumen des Patienten (ml), dividiert durch 8 = Anzahl aufzutauender Durchstechflaschen (aufrunden auf die nächsthöhere Ganzzahl von Durchstechflaschen). *Absetzen von Faktor VIII-Konzentraten/Hämostatika:* Beim Absetzen von Faktor VIII-Konzentraten/Hämostatika sollten Ärzte eine ausreichend hohe Faktor VIII-Aktivität des Patienten zur Vermeidung spontaner Blutungsepisoden und die Wirkdauer der Faktor VIII-Konzentrate/Hämostatika beachten. *Patienten mit Beeinträchtigung der Leber:* Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valoctocogen roxaparvovec bei Patienten mit Lebererkrankungen wurden nicht untersucht. Valoctocogen roxaparvovec ist bei Patienten mit akuten oder unkontrollierten chronischen Leberinfektionen und bei Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose kontraindiziert. Dieses Arzneimittel wird für Patienten mit anderen Lebererkrankungen nicht empfohlen. **Art der Anwendung:** Die Verabreichung von ROCTAVIAN® kann mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 1 ml/min begonnen werden, die alle 30 Minuten um 1 ml/min auf maximal 4 ml/min gesteigert werden kann. Die Infusion kann verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn bei dem Patienten eine infusionsbedingte Reaktion auftritt. **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil. Aktive Infektionen, entweder akut oder unkontrolliert chronisch; oder Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** *Rückverfolgbarkeit:* Dokumentieren Sie die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels und die Chargenbezeichnung. *Patienten mit vorbestehenden Antikörpern gegen das Kapsid des AAV5-Vektors:* Eine Bildung von Anti-AAV5-Antikörpern kann nach einer natürlichen Exposition stattfinden. Da noch nicht bekannt ist, ob oder unter welchen Umständen Valoctocogen roxaparvovec bei Vorhandensein von Anti-AAV5-Antikörpern sicher und wirksam verabreicht werden kann, ist dieses Arzneimittel nicht für die Anwendung bei Patienten mit nachweisbaren Anti-AAV5-Antikörpern indiziert. *Lebererkrankungen und hepatotoxische Substanzen:* Die Sicherheit und Wirksamkeit von ROCTAVIAN® unter diesen Umständen wurden nicht untersucht. Die Wirksamkeit von Valoctocogen roxaparvovec beruht auf der hepatozellulären Expression von hFVIII-SQ. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß eine verringerte Anzahl transduzierbarer Leberzellen (z. B. aufgrund einer Zirrhose) oder der Verlust transduzierter Leberzellen im Zeitverlauf (z. B. aufgrund einer aktiven Hepatitis oder der Exposition gegenüber hepatotoxischen Stoffen) die therapeutische Wirkung von Valoctocogen roxaparvovec beeinträchtigen könnte. Dieses Arzneimittel wird bei Patienten mit anderen Lebererkrankungen, auffälligen Leberwerten (ALT, AST, GGT oder Gesamt-Bilirubin über dem 1,25-Fachen der ONG bei mindestens 2 Messungen oder INR von 1,4 oder darüber) und bei Patienten mit einer Lebermalignität in der Vorgeschichte nicht empfohlen (siehe „Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII"). Die Patienten sind vor der Verschreibung von Valoctocogen roxaparvovec auf Lebermalignitäten zu screenen. Vor der Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit einer Lebererkrankung oder bei Patienten, die potenziell hepatotoxische Arzneimittel erhalten, müssen Ärzte die Möglichkeit einer verringerten therapeutischen Wirkung und schwererwiegender hepatischer Reaktionen und die potenzielle Notwendigkeit zur Änderung der Begleitmedikation abwägen und bei Bedarf einen Auswaschzeitraum abwarten. Die Auswirkung des Konsums von Alkohol auf die Stärke und Dauer der therapeutischen Wirkung ist nicht bekannt. In klinischen Studien wurden einige ALT-Erhöhungen auf den Konsum von Alkohol zurückgeführt. Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens ein Jahr lang nach der Verabreichung dieses Arzneimittels auf den Konsum von Alkohol vollständig verzichten und nachfolgend den Alkoholkonsum begrenzen. *Hepatische Reaktionen:* Nach der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec traten bei der Mehrzahl der Patienten (83 %) hepatische Reaktionen auf, die sich durch eine ALT-Erhöhung äußerten. Einige dieser Reaktionen standen im zeitlichen Zusammenhang mit einer verringerten Expression des transgenen Faktor VIII-Proteins. Die ALT-Werte und die Faktor VIII-Aktivität sollten nach der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec überwacht werden (siehe „Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII"), und bei erhöhten ALT-Werten sollte nach Bedarf eine Kortikosteroid-Behandlung eingeleitet werden, um hepatische Reaktionen zu kontrollieren und eine mögliche Abnahme der Transgen-Expression zu verhindern oder abzuschwächen. *Faktor VIII-Tests:* Die von ROCTAVIAN® erzeugte Faktor VIII-Aktivität im menschlichen Plasma fällt bei der Messung mit Einstufen-Clotting-Tests (OSA) im Vergleich zu Tests auf chromogenen Substraten (CSA) höher aus. Für die klinische Routineüberwachung der Faktor VIII-Aktivität kann jede der Testarten zum Einsatz kommen. Bei der Umstellung von einem Hämostatikum (z. B. Emicizumab) vor Beginn der Therapie mit Valoctocogen roxaparvovec sollten Ärzte die Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels konsultieren, um eine potenzielle Störung des Tests auf Faktor VIII-Aktivität während der Umstellungsphase zu vermeiden. *Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII:* Vor der Verabreichung von ROCTAVIAN® sollte ein Ausgangsstatus der Lebergesundheit (einschließlich Leberfunktionstests innerhalb von 3 Monaten vorher und Beurteilung des aktuellen Fibrosestatus, entweder mittels Bildgebung wie z. B. Ultraschall-Elastographie oder über Laborwerte, innerhalb von 6 Monaten vorher) festgestellt werden. Es wird empfohlen, die Leberfunktion in einem multidisziplinären Ansatz unter Hinzuziehung eines Hepatologen zu beurteilen, um die Überwachung optimal an den Zustand des jeweiligen Patienten anzupassen. Es wird empfohlen, (wenn möglich) mit der Bestimmung der Leber-Ausgangswerte und der nachfolgenden Überwachung immer dasselbe Labor zu beauftragen, insbesondere während des Zeitraums der Entscheidung über eine Kortikosteroid-Behandlung, um die Auswirkungen der Variabilität zwischen Labors zu minimieren. Nach der Verabreichung sollten die ALT-Werte und die Faktor VIII-Aktivität des Patienten gemäß der unten stehenden Tabelle überwacht werden:

	Bestimmungen	**Zeitraum**	**Überwachungshäufigkeit[a]**
Vor der Verabreichung	Leberfunktionstest	Innerhalb von 3 Monaten vor der Infusion	Bestimmung des Ausgangswerts
	Aktueller Fibrosestatus	Innerhalb von 6 Monaten vor der Infusion	
Nach der Verabreichung	ALT und Faktor VIII-Aktivität[b]	Erste 26 Wochen	Wöchentlich
		Wochen 26 bis 52 (Jahr 1)	Alle 2 bis 4 Wochen
		Jahr 1 bis Ende Jahr 2	• Alle 3 Monate für Patienten mit Faktor VIII-Aktivität > 5 IE/dl • Eine häufigere Überwachung ist zu erwägen bei Patienten mit Faktor VIII-Aktivität ≤ 5 IE/dl und Anzeichen von Blutungen sind ebenfalls zu berücksichtigen.
		Nach Jahr 2	• Alle 6 Monate für Patienten mit Faktor VIII-Aktivität > 5 IE/dl • Eine häufigere Überwachung ist zu erwägen bei Patienten mit Faktor VIII-Aktivität ≤ 5 IE/dl und Anzeichen von Blutungen sind ebenfalls zu berücksichtigen.

[a] Während des Ausschleichens von Kortikosteroiden wird eine Überwachung im wöchentlichen Rhythmus und gemäß klinischer Indikation empfohlen. In Abhängigkeit von der individuellen Situation kann auch eine Anpassung der Überwachungshäufigkeit angezeigt sein. [b] Zusammen mit ALT sollten auch AST und CPK bestimmt werden, um alternative Ursachen von ALT-Erhöhungen (beispielsweise potenziell hepatotoxische Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder körperliche Anstrengung) auszuschließen. Zur Unterstützung der Interpretation der ALT-Ergebnisse sollten zusammen mit ALT auch die Aspartataminotransferase (AST) und die Kreatinphosphokinase (CPK) bestimmt werden, um alternative Ursachen von ALT-Erhöhungen (beispielsweise potenziell hepatotoxische Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder körperliche Anstrengung) auszuschließen. Bei bestimmten ALT-Erhöhungen kann eine Kortikosteroid-Behandlung angezeigt sein (siehe Kortikosteroid-Behandlung). Während des Ausschleichens von Kortikosteroiden wird eine Überwachung im wöchentlichen Rhythmus oder gemäß klinischer Indikation empfohlen. Die Verfügbarkeit des Patienten für eine engmaschige Überwachung hepatischer Laborparameter und der Faktor VIII-Aktivität nach der Verabreichung sollte sichergestellt werden. Wenn ein Patient aus Gründen der Hämostaseregulation zur prophylaktischen Anwendung von Faktor VIII-Konzentraten/Hämostatika zurückkehrt, sollten die Überwachung und Versorgung gemäß den Anweisungen erfolgen, die für diese Wirkstoffe gelten. Zu einem jährlichen Gesundheits-Checkup sollten auch Leberfunktionstests gehören. *Kortikosteroid-Behandlung:* Wenn der ALT-Wert eines Patienten das 1,5-Fache des Ausgangswerts übersteigt, sollte sofort ein Kortikosteroid-Behandlungsschema mit einer Tagesdosis von 60 mg Prednison (oder äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids) über 2 Wochen begonnen werden. Die Kortikosteroid-Tagesdosis kann, wie in der unten stehenden Tabelle ausgeführt, allmählich schrittweise gesenkt werden. Bei Patienten mit ALT-Ausgangswerten zwischen > ONG und 1,25 × ONG sollte mit dem in Tabelle 3 beschriebenen Kortikosteroid-Behandlungsschema begonnen werden, wenn ihr ALT-Wert auf das 1,5-Fache des Ausgangswerts ansteigt (Prednison oder äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids).

	Schema (Prednison oder äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids)
Anfangsdosis[a]	60 mg täglich für 2 Wochen
Ausschleichen[b]	40 mg täglich für 3 Wochen 30 mg täglich für 1 Woche 20 mg täglich für 1 Woche 10 mg täglich für 1 Woche

[a] Wenn der ALT-Wert weiter steigt oder sich nach 2 Wochen nicht gebessert hat, nach dem Ausschluss alternativer Ursachen der ALT-Erhöhung die Kortikosteroid-Dosis bis maximal 1,2 mg/kg steigern. [b] Wenn die ALT-Werte stabil bleiben, kann nach 2 Wochen ein Ausschleichen der Kortikosteroide begonnen werden. Wenn die ALT-Werte beginnen zu sinken, kann dies auch früher erfolgen. Die Ausschleichphase kann entsprechend dem Verlauf der Leberfunktion individualisiert erfolgen, wobei der Gesundheitszustand des Patienten, seine Kortikosteroid-Toleranz und das Potenzial für Entzugssymptome berücksichtigt werden müssen. Wenn Kortikosteroide kontraindiziert sind, könnten anderen immunsupprimierende Therapien erwogen werden. Ein Absetzen der Kortikosteroide sollte auch erwogen werden, wenn diese nicht wirken oder nicht vertragen werden. *Infusionsbedingte Reaktionen:* Infusionsbedingte Reaktionen auf Valoctocogen roxaparvovec können sich auf verschiedene Weise manifestieren (z. B. Haut-, Schleimhaut-, Atemwegs-. gastrointestinale und kardiovaskuläre Manifestationen sowie Fieber) und können eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit, eine Unterbrechung der Infusion, eine pharmakologische Intervention und eine verlängerte Überwachung erforderlich machen. Patienten sind während und nach der Infusion auf mögliche akute Infusionsreaktionen zu überwachen. Bei Entlassung des Patienten sollten diesem Anweisungen gegeben werden, dass bei einer neuen oder wieder auftretenden Reaktion ein Arzt aufzusuchen ist. *Risiko thrombotischer Ereignisse:* Patienten sollten vor und nach der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec auf Risikofaktoren für Thrombose und allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren beurteilt werden. Die Patienten sollten auf der Grundlage der erreichten Faktor VIII-Werte entsprechend ihrem individuellen Zustand beraten werden. Die Patienten sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie bei sich Anzeichen oder Symptome bemerken, die auf ein thrombotisches Ereignis hinweisen. *Empfängnisverhütung in Verbindung mit der Freisetzung transgener DNA im*

Sperma: Männliche Patienten sollten über die Notwendigkeit von Empfängnisverhütung bei sich und ihren Partnerinnen im gebärfähigen Alter informiert werden. *Abwehrgeschwächte Patienten:* In die klinischen Zulassungsstudien wurden keine abwehrgeschwächten Patienten aufgenommen. Die Anwendung bei abwehrgeschwächten Patienten liegt im Ermessen des verschreibenden Arztes, der dabei die allgemeine Gesundheit des Patienten und dessen Möglichkeiten für die Anwendung eines Kortikosteroids nach der Behandlung mit Valoctocogen roxaparvovec berücksichtigen muss. *HIV-positive Patienten:* Aufgrund des Risikos der Hepatotoxizität und der Auswirkung auf die Faktor VIII-Expression sollte das vorhandene antiretrovirale Therapieschema des HIV-Patienten vor Beginn der Behandlung und nach der Behandlung mit Valoctocogen roxaparvovec sorgfältig beurteilt werden. Der die HIV-Infektion behandelnde Arzt ist daraufhin zu konsultieren, ob ein weniger hepatotoxisches antiretrovirales Therapieschema für den Patienten verfügbar und geeignet wäre, und zu bitten, den Patienten bei entsprechender Indikation nach Möglichkeit auf dieses Schema umzustellen. *Patienten mit aktiven Infektionen:* Es ist möglich, dass solche Infektionen die Reaktion auf Valoctocogen roxaparvovec beeinträchtigen und seine Wirksamkeit mindern und/oder Nebenwirkungen verursachen. Dieses Arzneimittel ist daher bei Patienten mit solchen Infektionen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Anzeichen oder Symptomen von akuten oder unkontrollierten chronischen aktiven Infektionen muss die Behandlung verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen oder unter Kontrolle ist. Patienten mit Faktor VIII-Inhibitoren, Überwachung auf Inhibitoren: Patienten, die Inhibitoren (neutralisierende Antikörper) gegen Faktor VIII hatten, wurden von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt, ob oder in welchem Maße solche Inhibitoren die Sicherheit oder Wirksamkeit von Valoctocogen roxaparvovec beeinflussen. Alle Patienten waren zu allen untersuchten Zeitpunkten nach der Infusion weiterhin negativ auf Faktor VIII-Inhibitoren. ROCTAVIAN® ist nicht indiziert für die Anwendung bei Patienten mit Faktor VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte. Nach der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec sollten die Patienten durch geeignete klinische Beobachtungen und Laboruntersuchungen auf die Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitoren überwacht werden. *Wiederholung der Behandlung und Auswirkung auf andere AAV-vermittelte Therapien:* Es ist noch nicht bekannt, ob oder unter welchen Bedingungen eine Therapie mit Valoctocogen roxaparvovec wiederholt werden kann und in welchem Ausmaß kreuzreaktive Antikörper mit den Kapsiden der AAV-Vektoren interagieren könnten, die in anderen Gentherapien zum Einsatz kommen, und gegebenenfalls deren Wirksamkeit beeinträchtigen könnten. *Malignitätsrisiko infolge der Vektorintegration:* ROCTAVIAN® kann auch in DNA anderer menschlicher Körperzellen inserieren. Die klinische Relevanz einzelner Integrationsereignisse ist bisher nicht bekannt, aber es wird eingeräumt, dass einzelne Integrationsereignisse möglicherweise zu einem Malignitätsrisiko beitragen könnten. Bisher wurden keine Fälle von Malignitäten in Verbindung mit einer ROCTAVIAN®-Behandlung berichtet. Im Falle, dass es zu einer Malignität kommt, sollte Kontakt mit dem Zulassungsinhaber aufgenommen werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Integrationsstellenanalyse zu erhalten. *Langzeit-Nachbeobachtung:* Es wird erwartet, dass Patienten in ein Nachsorgeregister für Hämophiliepatienten über einen Zeitraum von 15 Jahren eingetragen werden, damit die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit dieser Gentherapie belegt werden kann Natriumgehalt: Dieses Arzneimittel enthält 29 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:** Vor der Anwendung von Valoctocogen roxaparvovec sollte die bestehenden Arzneimittel des Patienten daraufhin überprüft werden, ob sie verändert werden sollten, um die in diesem Abschnitt beschriebenen, erwarteten Wechselwirkungen zu vermeiden. Die Begleitmedikation von Patienten sollte nach der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec überwacht werden, insbesondere im ersten Jahr, und die Notwendigkeit einer Änderung der Begleitmedikation aufgrund der Leberwerte und des hepatischen Risikos des einzelnen Patienten sollte beurteilt werden. Wenn ein neues Arzneimittel hinzukommt, wird eine engmaschige Überwachung der ALT-Werte und der Faktor VIII-Aktivität (z. B. wöchentlich bis zweiwöchentlich während des ersten Monats) empfohlen, damit potenzielle Auswirkungen auf beide Werte erkannt werden können. Isotretinoin wird für Patienten, die von ROCTAVIAN® profitieren, nicht empfohlen, da es die Faktor VIII-Expression beeinträchtigen kann. Die Anwendung von Therapien ohne Isotretinoin sollte erwogen werden. *Hepatotoxische Arzneimittel oder Substanzen:* Vor der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec an Patienten, die potenziell hepatotoxische Arzneimittel erhalten oder andere hepatotoxische Substanzen anwenden (einschließlich Alkohol, potenziell hepatotoxischer pflanzlicher Präparate und Nahrungsergänzungsmittel), und bei der Entscheidung über die Akzeptabilität solcher Substanzen nach der Behandlung mit Valoctocogen roxaparvovec ist zu berücksichtigen, dass diese Substanzen die Wirksamkeit von Valoctocogen roxaparvovec mindern und das Risiko schwererwiegender hepatischer Reaktionen erhöhen können, insbesondere im ersten Jahr nach Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec. *Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die die Plasmakonzentrationen von Kortikosteroiden erhöhen oder verringern können:* Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Kortikosteroiden erhöhen oder verringern könnten (z. B. Wirkstoffe, die Cytochrom P450 3A4 induzieren oder inhibieren), können die Wirksamkeit des Kortikosteroid-Behandlungsschemas verringern oder seine Nebenwirkungen erhöhen. *Impfungen:* Vor der Infusion von Valoctocogen roxaparvovec ist auf einen aktuellen Impfschutz des Patienten zu achten. Der Impfplan des Patienten muss möglicherweise angepasst werden, wenn begleitend eine Immunmodulation durchgeführt wird. An Patienten unter Immunmodulation sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden. **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** *Frauen im gebärfähigen Alter:* Es wurden keine speziellen Fertilitätsstudien/embryofetalen Studien an Tieren durchgeführt, um festzustellen, ob die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft für das Neugeborene schädlich sein könnte (theoretisches Risiko einer viralen Vektorintegration in fetale Zellen durch vertikale Übertragung). Außerdem sind keine Daten verfügbar, anhand derer eine bestimmte Dauer empfängnisverhütender Maßnahmen bei Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen werden könnte. Aus diesem Grund wird ROCTAVIAN® bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen. *Empfängnisverhütung nach Verabreichung an Männer:* In klinischen Studien wurde nach der Verabreichung von ROCTAVIAN® vorübergehend transgene DNA im Sperma nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Über einen Zeitraum von 6 Monaten nach der Verabreichung von ROCTAVIAN® gilt: Behandelte, zeugungsfähige Patienten und ihre Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen mithilfe einer Doppelbarrieremethode eine Schwangerschaft verhüten oder verschieben und Männer dürfen keinen Samen spenden. Schwangerschaft: Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft vor. Es wurden keine Reproduktionsstudien mit ROCTAVIAN® an Tieren durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel schädliche Auswirkungen auf den Fetus hat, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird, oder ob es die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann. ROCTAVIAN® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet warden. Fertilität: Es wurden keine nichtklinischen oder klinischen Studien zur Bewertung der Wirkung von Valoctocogen roxaparvovec auf die Fertilität durchgeführt. *Stillzeit:* Es ist nicht bekannt, ob Valoctocogen roxaparvovec in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. ROCTAVIAN® soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:** Die Infusion von Valoctocogen roxaparvovec kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie vorübergehender Präsynkope, Schwindelgefühl, Ermüdung und Kopfschmerzen, die kurz nach der Verabreichung von Valoctocogen roxaparvovec beobachtet wurden, sollten Patienten angewiesen werden, bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie wissen, dass dieses Arzneimittel keine nachteiligen Auswirkungen auf sie hat. Überdosierung: Es liegen keine Erfahrungen mit der versehentlichen Infusion eines zu hohen Dosisvolumens vor. Die Behandlung einer Überdosierung, falls diese für notwendig erachtet wird, sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen. Der Erhalt von Dosen, die über den Empfehlungen liegen, könnte zu höheren Faktor VIII-Aktivitäten führen und theoretisch mit einem erhöhten Risiko thrombotischer Ereignisse einhergehen. **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:** Die häufigsten Nebenwirkungen von ROCTAVIAN® waren Erhöhungen der ALT-Werte (83 %), AST-Werte (70 %), LDH-Werte (57 %) und CPK-Werte (48 %) sowie Übelkeit (37 %) und Kopfschmerzen (35 %). **Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:** Die Nebenwirkungen werden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Grippeartige Symptome	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Werte der Faktor VIII-Aktivität oberhalb ONG[a]	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion[b]	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindelgefühl[b]	Häufig
	Präsynkope[b]	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Erhöhter Blutdruck[b]	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	Dyspnoe[b]	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Diarrhoe	Sehr häufig
	Dyspepsie	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen[c]	ALT erhöht, AST erhöht, GGT erhöht, Bilirubin erhöht und LDH erhöht	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag[d], Pruritus[b]	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	CPK erhöht	Sehr häufig
	Myalgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit[e]	Sehr häufig
	Infusionsbedingte Reaktionen[f]	Häufig

[a] Ein oder mehrere Vorkommen von Faktor VIII-Aktivitäten >170 IE/dl (ONG des verwendeten CSA) oder >150 IE/dl (ONG des verwendeten OSA). Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen". [b] Galt nur in den ersten 48 Stunden nach der Infusion als Nebenwirkung. [c] Definiert als anomale Laborwerte über der ONG. [d] Zu Ausschlag gehören auch makulo-papulöser Ausschlag und Urtikaria. [e] Zu Ermüdung gehören auch Lethargie und Unwohlsein. [f] Zu infusionsbedingten Reaktionen gehören Haut-, Schleimhaut- und Atemwegsmanifestationen (Urtikaria, Pruritus, makulo-papulöser Ausschlag, Niesen, Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe, Augentränen und kribbelnder Rachen), gastrointestinale Manifestationen (Übelkeit und Diarrhoe), kardiovaskuläre Manifestationen (erhöhter Blutdruck, Hypotonie, Tachykardie und Präsynkope) und Manifestationen im Muskel- und Skelettsystem (Myalgie und Schmerzen im unteren Rücken) sowie Fieber und Schüttelfrost. **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung:** Tiefgekühlt bei ≤ –60 °C lagern und transportieren. ROCTAVIAN® muss gefroren bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, damit gewährleistet ist, dass für die Verabreichung an den Patienten ein wirksames Arzneimittel zur Verfügung steht. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren. Im Original-Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufrecht stehend lagern. Nach dem Auftauen: Die chemische und physikalische Stabilität nach dem Auftauen wurde für 10 Stunden bei 25 °C nachgewiesen, dies schließt die Aufbewahrung in der ungeöffneten Durchstechflasche, die Vorbereitungszeit zum Transfer in Spritzen und die Infusionszeit ein (siehe Abschnitt 6.6). Wenn nötig, kann eine ungeöffnete Durchstechflasche (mit nicht durchstochenem Stopfen) nach dem Auftauen gekühlt (2 °C bis 8 °C) bis zu 3 Tage aufrecht stehend und vor Licht geschützt (z. B. im Original-Umkarton) gelagert werden. Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit nach dem Auftauen und die Bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. **Inhaber der Zulassung:** BioMarin International Limited. Shanbally, Ringaskiddy, County Cork, P43 R298 Ireland. **Zulassungsnummern:** EU/1/22/1668/001 Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: http://www.ema.europa.eu **Datum der Erteilung der Zulassung:** 24. August 2022. ROCTAVIAN® ist ein Markenzeichen von BioMarin Pharmaceutical Inc., von der weitere Informationen erhältlich sind. **Stand der Information:** August 2024. **Verschreibungspflichtig/Apothekenpflichtig:** Rezept- und apothekenpflichtig.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.
Unerwünschte Ereignisse sind auch an BioMarin unter der Telefonnummer +1 415 506 6179 oder per E-Mail an drugsafety@bmrn.com zu melden.

EU-ROC-00363_September 2024