

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomi del vettore/mL soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Valoctocogene roxaparvovec è un medicinale di terapia genica che esprime la forma SQ con delezione del dominio B del fattore di coagulazione umano VIII (hFVIII-SQ). È un vettore basato sul virus adeno-associato di sierotipo AAV5 ricombinante non replicante, contenente il cDNA del gene della forma SQ con delezione del dominio B del fattore di coagulazione umano VIII sotto il controllo di un promotore epato-specifico.

Valoctocogene roxaparvovec è prodotto in un sistema di espressione del baculovirus derivato da cellule di *Spodoptera frugiperda* (linea cellulare Sf9) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni mL di valoctocogene roxaparvovec soluzione per infusione contiene 2×10^{13} genomi del vettore.

Ogni flaconcino contiene 16×10^{13} genomi del vettore di valoctocogene roxaparvovec in 8 mL di soluzione.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 29 mg di sodio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro con un pH di 6,9-7,8 e un'osmolarità di 364–445 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ROCTAVIAN è indicato per il trattamento dell'emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) in pazienti adulti senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi rilevabili anti-virus adeno-associato del sierotipo 5 (AAV5).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata con la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi del sanguinamento. Questo medicinale deve essere somministrato in un contesto in cui siano immediatamente disponibili personale e apparecchiature per il trattamento delle reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

ROCTAVIAN deve essere somministrato solo a pazienti nei quali sia stata dimostrata l'assenza di anticorpi anti-AAV5 utilizzando un test convalidato.

Posologia

La dose raccomandata di ROCTAVIAN è 6×10^{13} genomi del vettore per chilogrammo (vg/kg) di peso corporeo, da somministrare in una singola infusione endovenosa.

Calcolo della dose del paziente in millilitri (mL) e del numero di flaconcini necessari

- Calcolo del volume della dose del paziente in mL:

Peso corporeo in kg moltiplicato per 3 = dose in mL

Il fattore di moltiplicazione 3 rappresenta la dose per chilogrammo (6×10^{13} vg/kg) divisa per la quantità di genomi del vettore per mL di soluzione di ROCTAVIAN (2×10^{13} vg/mL).

- Calcolo del numero di flaconcini da scongelare:

Il volume della dose del paziente (mL) diviso per 8 = numero di flaconcini da scongelare (arrotondare al successivo numero intero di flaconcini).

Il fattore di divisione 8 rappresenta il volume minimo di ROCTAVIAN da estrarre da un flaconcino (8 mL).

Tabella 1. Esempio di volume della dose e numero di flaconcini da scongelare

Peso del paziente	Volume della dose del paziente (mL) (peso corporeo moltiplicato per 3)	Numero di flaconcini da scongelare (volume della dose diviso per 8, quindi arrotondato)
70 kg	210 mL	27 flaconcini (arrotondato da 26,25)

Interruzione di concentrati di fattore VIII/agenti emostatici

Quando si interrompono i concentrati di fattore VIII/agenti emostatici, i medici devono prendere in considerazione i seguenti aspetti:

- I livelli di attività del fattore VIII sono sufficienti a prevenire episodi di sanguinamento spontaneo.
- La durata dell'effetto dei concentrati di fattore VIII/agenti emostatici.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di valoctocogene roxaparvovec nei pazienti con patologie epatiche non sono state stabilite. Valoctocogene roxaparvovec è controindicato nei pazienti con infezioni epatiche acute o croniche non controllate oppure nei pazienti con fibrosi epatica significativa o cirrosi note (vedere paragrafo 4.3). Questo medicinale non è raccomandato per l'uso in pazienti con altre patologie epatiche (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale.

Anziani

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti anziani. I dati disponibili per i pazienti di età pari e superiore a 65 anni sono limitati.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ROCTAVIAN nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

ROCTAVIAN deve essere somministrato mediante infusione endovenosa. Non infondere come bolo/push endovenoso.

Somministrare il medicinale in un contesto in cui siano immediatamente disponibili personale e apparecchiature per il trattamento delle reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La somministrazione di ROCTAVIAN può iniziare a una velocità di infusione di 1 mL/min, che può essere aumentata ogni 30 minuti di 1 mL/min fino a una velocità massima di 4 mL/min. La velocità di infusione può essere rallentata oppure l'infusione può essere interrotta se il paziente sviluppa una reazione correlata a infusione (vedere paragrafo 4.4).

Per istruzioni dettagliate sulla preparazione, sulla somministrazione e sullo smaltimento del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni attive, acute o croniche non controllate oppure pazienti con fibrosi epatica significativa o cirrosi note (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Pazienti con anticorpi preesistenti anti-capside del vettore dell'AAV5

L'esperienza in pazienti con anticorpi preesistenti anti-capside del vettore dell'AAV5 è limitata. Negli studi 270-201 e 270-301 sono stati esclusi i pazienti con anticorpi anti AAV5 rilevabili allo screening (vedere paragrafo 5.1).

La formazione di anticorpi anti-AAV5 può avvenire dopo l'esposizione naturale. Poiché non è ancora noto se o in quali condizioni valoctocogene roxaparvovec possa essere somministrato in modo sicuro ed efficace in presenza di anticorpi anti AAV5, questo medicinale non è indicato per l'uso in pazienti con anticorpi anti-AAV5 rilevabili. Prima della somministrazione, deve essere dimostrata l'assenza di anticorpi anti-AAV5 utilizzando un test adeguatamente convalidato (vedere paragrafi 4.1 e 4.2).

Reazioni epatiche e impatto potenziale delle patologie epatiche o delle sostanze epatotossiche

Patologie epatiche e sostanze epatotossiche

L'esperienza in pazienti con patologie epatiche o trattati con medicinali potenzialmente epatotossici è limitata (vedere paragrafo 5.1). La sicurezza e l'efficacia di ROCTAVIAN in queste circostanze non sono state stabilite. L'efficacia di valoctocogene roxaparvovec si basa sull'espressione epatocellulare dell'hFVIII-SQ. Non è nota la misura in cui un numero ridotto di cellule epatiche trasducibili (ad es. a causa di cirrosi) o la perdita nel tempo di cellule epatiche trasdotte (ad es. a causa di epatite attiva o esposizione ad agenti epatotossici) può influire sull'effetto terapeutico di valoctocogene roxaparvovec.

Valoctocogene roxaparvovec è controindicato nei pazienti con infezioni epatiche acute o croniche non controllate oppure nei pazienti con fibrosi epatica significativa o cirrosi note (vedere paragrafo 4.3). Questo medicinale non è raccomandato per l'uso in pazienti con altre patologie epatiche, con alterazioni dei valori epatici di laboratorio (ALT, AST, GGT o bilirubina totale oltre 1,25 volte l'ULN in base ad almeno 2 misurazioni oppure INR pari o superiore a 1,4) o in pazienti con anamnesi di neoplasia epatica (vedere Monitoraggio della funzionalità epatica e del fattore VIII). Prima di prescrivere valoctocogene roxaparvovec, i pazienti devono essere valutati per la neoplasia epatica.

Prima di usare questo medicinale in pazienti con qualsiasi patologia epatica o trattati con medicinali potenzialmente epatotossici, i medici devono tenere conto della possibilità di riduzione dell'effetto terapeutico e di reazioni epatiche più gravi, nonché dell'eventuale necessità di modificare i medicinali concomitanti, lasciando il tempo per un periodo di washout se necessario (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

L'effetto del consumo di alcol sull'entità e la durata dell'effetto terapeutico non è noto. Negli studi clinici, alcuni aumenti dell'ALT sono stati attribuiti al consumo di alcol. Si raccomanda che i pazienti si astengano dal consumo di alcol per almeno un anno dopo la somministrazione di questo medicinale e successivamente limitino l'uso di alcol.

Reazioni epatiche

Dopo la somministrazione di valoctocogene roxaparvovec, la maggior parte dei pazienti (80%) ha manifestato reazioni epatiche indicate da un aumento dell'ALT (vedere paragrafo 4.8), alcune delle quali erano temporaneamente correlate a una riduzione dell'espressione della proteina del transgene del fattore VIII. Il meccanismo di queste reazioni non è stato ancora stabilito.

Dopo la somministrazione di valoctocogene roxaparvovec devono essere monitorati l'ALT e i livelli di attività del fattore VIII (vedere Monitoraggio della funzionalità epatica e del fattore VIII) e, se necessario, deve essere iniziato un trattamento con corticosteroidi in risposta agli aumenti dell'ALT per controllare le reazioni epatiche e prevenire o attenuare una riduzione potenziale dell'espressione del transgene.

Quando stabiliscono l'indicazione e i tempi di somministrazione di valoctocogene roxaparvovec per un singolo paziente, i medici devono assicurare la disponibilità del paziente per un attento monitoraggio dei parametri epatici di laboratorio e dell'attività del fattore VIII dopo la somministrazione e verificare che i rischi associati al regime di corticosteroidi siano accettabili per il singolo paziente. L'esperienza con i regimi a base di altri agenti immunosoppressivi è limitata (vedere paragrafo 4.8).

Test di determinazione del fattore VIII

L'attività del fattore VIII prodotta da ROCTAVIAN nel plasma umano è più elevata se misurata con un test di coagulazione "one stage" (OSA) rispetto ai test di substrato cromogeno (CSA). Negli studi clinici, è stata osservata una correlazione elevata tra i livelli di attività del fattore VIII determinati con OSA e CSA nell'intera gamma di risultati di ciascun test. Per il monitoraggio clinico di routine dei livelli di attività del fattore VIII, possono essere utilizzati altri test. In base ai risultati degli studi clinici, si può approssimare che il fattore di conversione tra i test sia: $OSA = 1,5 \times CSA$. Ad esempio, un livello di attività del fattore VIII di 50 UI/dL determinato con CSA corrisponde a un livello di 75 UI/dL determinato con OSA. Negli studi clinici sono stati utilizzati i seguenti test di laboratorio centrale: acido ellagico per OSA (risultati simili sono stati ottenuti per silice e caolino) e fattore IX bovino per CSA (risultati simili sono stati ottenuti per fattore IX umano).

Quando si passa da prodotti emostatici (ad es. emicizumab) precedenti alla terapia con valoctocogene roxaparvovec, i medici devono fare riferimento alle rispettive informazioni sul prodotto per evitare il potenziale di interferenza del test di determinazione dell'attività del fattore VIII durante il periodo di transizione.

Monitoraggio della funzionalità epatica e del fattore VIII

Nel primo anno successivo alla somministrazione di ROCTAVIAN, il monitoraggio epatico e del fattore VIII ha lo scopo di rilevare gli aumenti dell'ALT, che possono essere accompagnati da una riduzione dell'attività del fattore VIII e possono indicare la necessità di iniziare un trattamento con corticosteroidi (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Dopo il primo anno di somministrazione, il monitoraggio epatico e del fattore VIII serve a valutare di routine rispettivamente la salute epatica e il rischio di sanguinamento.

Prima della somministrazione di ROCTAVIAN, deve essere eseguita una valutazione basale della salute epatica (incluse prove di funzionalità epatica entro 3 mesi e una recente valutazione della fibrosi entro 6 mesi utilizzando modalità di imaging, come l'elastografia a ultrasuoni, o valutazioni di laboratorio). Prendere in considerazione di eseguire almeno due misurazioni dell'ALT prima della somministrazione oppure utilizzare una media delle misurazioni precedenti dell'ALT (ad es. entro 4 mesi) per stabilire l'ALT basale del paziente. Si raccomanda di valutare la funzionalità epatica mediante un approccio multidisciplinare che coinvolga un epatologo, per adattare al meglio il monitoraggio della condizione del singolo paziente.

Si raccomanda (ove possibile) di utilizzare lo stesso laboratorio per i test epatici al basale e il monitoraggio nel corso del tempo, in particolare durante il periodo dedicato alle decisioni sul trattamento con corticosteroidi, per ridurre al minimo l'impatto della variabilità tra laboratori.

Dopo la somministrazione, l'ALT e i livelli di attività del fattore VIII del paziente devono essere monitorati secondo la Tabella 2. Al fine di facilitare l'interpretazione dei risultati dell'ALT, il monitoraggio dell'ALT deve essere accompagnato dal monitoraggio dell'aspartato aminotransferasi (AST) e della creatinfosfochinasi (CPK), per escludere cause alternative di aumenti dell'ALT (inclusi medicinali o agenti potenzialmente epatotossici, consumo di alcol o intensa attività fisica). In base agli aumenti dell'ALT del paziente, può essere indicato un trattamento con corticosteroidi (vedere Trattamento con corticosteroidi). Durante la riduzione graduale dei corticosteroidi, si raccomanda un monitoraggio settimanale e quando clinicamente indicato.

Deve essere assicurata la disponibilità del paziente per il monitoraggio frequente dei parametri di laboratorio epatici e dell'attività del fattore VIII dopo la somministrazione.

Tabella 2. Monitoraggio della funzionalità epatica e dell'attività del fattore VIII

	Misurazioni	Intervallo di tempo	Frequenza di monitoraggio^a
Prima della somministrazione	Prove di funzionalità epatica	Nei 3 mesi precedenti all'infusione	Misurazione basale
	Recente valutazione della fibrosi	Nei 6 mesi precedenti all'infusione	
Dopo la somministrazione	ALT e attività del fattore VIII ^b	Prime 26 settimane	Ogni settimana
		Settimane da 26 a 52 (anno 1)	Ogni 2-4 settimane
		Dall'anno 1 alla fine dell'anno 2	<ul style="list-style-type: none"> • Ogni 3 mesi per i pazienti con livelli di attività del fattore VIII > 5 UI/dL • Prendere in considerazione un monitoraggio più frequente nei pazienti con livelli di attività del fattore VIII ≤ 5 UI/dL e tenere conto della stabilità dei livelli di fattore VIII e delle evidenze di sanguinamento.
		Dopo l'anno 2	<ul style="list-style-type: none"> • Ogni 6 mesi per i pazienti con attività del fattore VIII > 5 UI/dL • Prendere in considerazione un monitoraggio più frequente nei pazienti con livelli di attività del fattore VIII ≤ 5 UI/dL e tenere conto della stabilità dei livelli di fattore VIII e delle evidenze di sanguinamento.

^a Durante la riduzione graduale dei corticosteroidi, si raccomanda un monitoraggio settimanale o quando clinicamente indicato. A seconda della singola situazione, può essere inoltre indicato l'adattamento della frequenza di monitoraggio.

^b Il monitoraggio dell'ALT deve essere accompagnato dal monitoraggio dell'AST e della CPK, per escludere cause alternative di aumenti dell'ALT (inclusi medicinali o agenti potenzialmente epatotossici, consumo di alcol o intensa attività fisica).

Se un paziente torna all'uso preventivo di concentrati di fattore VIII/agenti emostatici per il controllo emostatico, prendere in considerazione un monitoraggio e una gestione coerenti con le istruzioni relative a tali agenti. Il controllo annuo della salute deve includere le prove di funzionalità epatica.

Variabilità dell'attività del fattore VIII

Dopo la somministrazione è stata osservata variabilità inter-pazienti del livello di attività del fattore VIII senza l'identificazione di potenziali fattori di variabilità. Nello studio 270-301, la variabilità inter-pazienti non era spiegabile con le caratteristiche basali, demografiche dei pazienti oppure con altri fattori predittivi. Alcuni pazienti possono presentare bassi livelli di attività del fattore VIII dopo il trattamento con ROCTAVIAN, ma possono trarre comunque un beneficio clinico in termini di una riduzione del fabbisogno di fattore VIII esogeno e dei tassi annualizzati di

sanguinamento. Nella popolazione dello studio è stata osservata una tendenza a livelli inferiori di attività del fattore VIII nei pazienti di etnia nera. Considerando l'esigua dimensione del campione, il numero limitato di centri che arruolavano pazienti di etnia nera rispetto alla popolazione generale, l'esistenza di fattori di confondimento potenziali e di molteplici analisi post-hoc, questa tendenza non era sufficiente a permettere di trarre conclusioni significative sulle differenze nei tassi di risposta in base all'etnia o ad altri fattori che influenzano l'espressione del fattore VIII dopo l'infusione di valoctocogene roxaparvec. Nonostante le differenze nei livelli di attività del fattore VIII, gli ABR e l'uso annualizzato di fattore VIII sono risultati simili tra le etnie.

Trattamento con corticosteroidi

Nello studio 270-301, i corticosteroidi sono stati iniziati quando sono stati osservati aumenti dell'ALT per attenuare le risposte infiammatorie potenziali e le relative riduzioni possibili dell'espressione del fattore VIII. È fornito il regime di corticosteroidi raccomandato basato sull'esperienza clinica attuale. Si raccomanda di vedere le informazioni sul prodotto sui corticosteroidi per i rischi e le precauzioni necessarie.

Se l'ALT di un paziente aumenta a un livello superiore a $1,5 \times$ basale (vedere sopra la definizione di basale in Monitoraggio della funzionalità epatica e del fattore VIII) o superiore all'ULN, si raccomanda di valutare le cause alternative dell'aumento dell'ALT (inclusi medicinali o agenti potenzialmente epatotossici, consumo di alcol o intensa attività fisica). Si può prendere in considerazione di ripetere le analisi di laboratorio dell'ALT entro 24-48 ore e, se clinicamente indicato, eseguire ulteriori analisi per escludere eziologie alternative (vedere paragrafo 4.5). In assenza di una causa alternativa dell'aumento dell'ALT, un regime di corticosteroidi va iniziato tempestivamente a una dose giornaliera di 60 mg di prednisone (o dose equivalente di un altro corticosteroide) per 2 settimane. La dose giornaliera di corticosteroidi può essere ridotta gradualmente secondo la Tabella 3. I pazienti con livelli basali di ALT compresi tra $> ULN$ e $1,25 \times ULN$ devono iniziare il regime di corticosteroidi descritto nella Tabella 3 se l'ALT aumenta al di sopra di $1,5 \times$ basale.

Nei pazienti che non hanno raggiunto livelli di attività del fattore VIII di almeno 5 UI/dL entro 5 mesi, la somministrazione di corticosteroidi non ha migliorato l'espressione del fattore VIII. Il beneficio dell'inizio o del prolungamento di un ciclo di corticosteroidi oltre 5 mesi in questa popolazione è limitato, a meno che non sia utilizzato per gestire aumenti significativi dell'ALT o preoccupazioni per la salute epatica.

Le informazioni relative al beneficio dell'inizio di un nuovo trattamento con corticosteroidi dopo il primo anno di somministrazione di ROCTAVIAN sono limitate.

Tabella 3: Regime di corticosteroidi raccomandato in risposta agli aumenti dell'ALT

	Regime (prednisone o dose equivalente di un altro corticosteroide)
Dose iniziale^a	60 mg al giorno per 2 settimane
Riduzione graduale^b	40 mg al giorno per 3 settimane 30 mg al giorno per 1 settimana 20 mg al giorno per 1 settimana 10 mg al giorno per 1 settimana

^a Aumentare la dose di corticosteroidi fino a un massimo di 1,2 mg/kg se l'ALT continua ad aumentare o non è migliorata dopo 2 settimane, dopo aver escluso le cause alternative dell'aumento dell'ALT.

^b La riduzione graduale dei corticosteroidi può iniziare dopo 2 settimane se i livelli dell'ALT rimangono stabili e/o prima se i livelli dell'ALT iniziano a diminuire. La riduzione graduale può essere personalizzata in base all'andamento della funzionalità epatica, tenendo conto delle condizioni mediche del paziente, della sua tolleranza ai corticosteroidi e della possibilità di sintomi da sospensione.

Se i corticosteroidi sono controindicati, può essere presa in considerazione un'altra terapia immunosoppressiva. Si raccomanda una consultazione multidisciplinare che coinvolga un epatologo, per adattare al meglio l'alternativa ai corticosteroidi e il monitoraggio della condizione del singolo paziente. I medici devono inoltre prendere in considerazione di sospendere i corticosteroidi nei casi in cui non siano efficaci o tollerati. L'esperienza sull'uso di immunosoppressori alternativi è limitata (vedere paragrafo 4.8). Se l'ALT non è migliorata nonostante 4 settimane di dose massima di corticosteroidi ed è superiore a $3 \times \text{ULN}$, si possono prendere in considerazione immunosoppressori alternativi e, inoltre, ulteriori indagini di cause alternative degli aumenti dell'ALT.

Sono in corso esami diagnostici per determinare il regime di corticosteroidi ottimale.

Deve essere valutata la capacità del paziente di ricevere corticosteroidi che possono essere necessari per un periodo di tempo prolungato. È necessario accertarsi che i rischi associati al regime descritto siano probabilmente accettabili per il singolo paziente.

Reazioni correlate all'infusione

Le reazioni correlate all'infusione di valoctogene roxaparvovec possono avere molteplici manifestazioni (quali manifestazioni cutanee, delle mucose, respiratorie, gastrointestinali e cardiovascolari, nonché ipertensione) e possono richiedere la riduzione della velocità di infusione, l'interruzione dell'infusione, un intervento farmacologico e un periodo di osservazione prolungato (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

I pazienti devono essere monitorati durante e dopo l'infusione per individuare possibili reazioni a infusione acute (vedere paragrafo 4.8). Quando si dimette il paziente, si deve istruirlo a rivolgersi a un medico in caso di una nuova reazione o della ricomparsa di una reazione.

Rischio di eventi trombotici

Un aumento dell'attività del fattore VIII può contribuire al singolo rischio multifattoriale di eventi trombotici venosi e arteriosi di un paziente. Non vi è esperienza in pazienti con un'anamnesi rilevante di eventi trombotici/tromboembolici venosi o arteriosi oppure anamnesi nota di trombofilia.

Alcuni pazienti hanno manifestato aumenti dell'attività del fattore VIII fino a livelli superiori all'ULN (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere valutati prima e dopo la somministrazione di valoctogene roxaparvovec per determinare i fattori di rischio per la trombosi e i fattori generali di rischio cardiovascolare. In base ai livelli di attività del fattore VIII raggiunti, i pazienti devono essere consigliati a seconda della loro condizione specifica. I pazienti devono rivolgersi immediatamente a un medico nel caso in cui notino segni o sintomi che possono essere indicativi di un evento trombotico.

Misure contraccettive in relazione allo shedding di DNA del transgene nello sperma

I pazienti di sesso maschile devono essere informati della necessità, per loro e per le loro partner in età fertile, di utilizzare misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6).

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

Non vi è esperienza con la donazione di sangue oppure organi, tessuti e cellule per il trapianto successivamente a una terapia genica basata su vettore dell'AAV. Pertanto, i pazienti trattati con questo medicinale non devono donare sangue oppure organi, tessuti o cellule per il trapianto. Questa informazione è riportata nella Scheda del Paziente che deve essere consegnata al paziente dopo il trattamento.

Pazienti immunocompromessi

Negli studi clinici pre-registrativi non sono stati arruolati pazienti immunocompromessi, compresi pazienti sottoposti a trattamento immunosoppressivo nei 30 giorni precedenti all'infusione di valoctocogene roxaparvovec. La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale in questi pazienti non sono state stabilite. L'uso in pazienti immunocompromessi è basato sul giudizio del medico, tenendo conto lo stato di salute generale del paziente e la possibilità di uso di corticosteroidi dopo il trattamento con valoctocogene roxaparvovec.

Pazienti HIV positivi

Solo pochi pazienti con infezione da HIV sono stati trattati con valoctocogene roxaparvovec nell'ambito di studi clinici. Tra questi, un paziente ha manifestato un aumento degli enzimi epatici indicativo di un'interazione con efavirenz incluso nel suo regime terapeutico anti-HIV. Considerando il rischio di epatotossicità e/o di un effetto sull'espressione del fattore VIII, il regime terapeutico anti-retrovirale esistente di un paziente con HIV deve essere attentamente valutato prima di iniziare il trattamento e dopo il trattamento con valoctocogene roxaparvovec. Il medico curante l'infezione da HIV deve essere consultato per determinare se possa essere disponibile un regime terapeutico anti-retrovirale meno epatotossico e idoneo per il paziente e, se indicato, si deve passare il paziente al nuovo regime terapeutico anti-retrovirale, quando fattibile (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con infezioni attive

Non vi è esperienza con la somministrazione di ROCTAVIAN in pazienti con infezioni acute (quali infezioni respiratorie acute o epatite acuta) o croniche non controllate (quali epatite B cronica attiva). È possibile che tali infezioni influiscano sulla risposta a valoctocogene roxaparvovec e ne riducano l'efficacia e/o causino reazioni avverse. Pertanto, questo medicinale è controindicato nei pazienti con tali infezioni (vedere paragrafo 4.3). In presenza di segni o sintomi di infezioni acute o croniche attive non controllate, il trattamento deve essere posticipato fino a quando l'infezione non sia risolta o controllata.

Pazienti con inibitori del fattore VIII, monitoraggio degli inibitori

I pazienti che presentano o hanno presentato inibitori (anticorpi neutralizzanti) del fattore VIII sono stati esclusi dalla partecipazione agli studi clinici. Non è noto se o in quale misura questi inibitori influiscano sulla sicurezza o sull'efficacia di valoctocogene roxaparvovec.

Tutti i pazienti erano rimasti negativi agli inibitori del fattore VIII in tutti i momenti temporali valutati dopo l'infusione.

ROCTAVIAN non è indicato per l'uso in pazienti con anamnesi di inibitori del fattore VIII.

Dopo la somministrazione di valoctocogene roxaparvovec, i pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di inibitori del fattore VIII mediante osservazioni cliniche e analisi di laboratorio appropriate.

Uso di concentrati di fattore VIII o agenti emostatici dopo il trattamento con valoctocogene roxaparvovec

Dopo la somministrazione di valoctocogene roxaparvovec:

- Devono essere usati concentrati di fattore VIII/agenti emostatici in caso di procedure invasive, interventi chirurgici, traumi o sanguinamenti, coerentemente con le linee guida attuali di trattamento per la gestione dell'emofilia e in base ai livelli attuali di attività del fattore VIII del paziente.

- Se i livelli di attività del fattore VIII del paziente sono costantemente al di sotto di 5 UI/dL e il paziente ha manifestato episodi ricorrenti di sanguinamento spontaneo, i medici devono prendere in considerazione l'uso di concentrati di fattore VIII/agenti emostatici per minimizzare tali episodi, coerentemente con le linee guida attuali di trattamento per la gestione dell'emofilia. Le articolazioni bersaglio devono essere trattate secondo le opportune linee guida di trattamento.

Trattamento ripetuto e impatto su altre terapie mediate da AAV

Non è ancora noto se o in quali condizioni la terapia con valoctocogene roxaparvovec possa essere ripetuta e in quale misura gli anticorpi con reazione crociata possano interagire con i capsidi dei vettori dell'AAV utilizzati da altre terapie geniche, con un impatto potenziale sulla loro efficacia.

Rischio di malignità a causa dell'integrazione del vettore

È stata condotta un'analisi del sito di integrazione su campioni di tessuto epatico di 5 pazienti trattati con ROCTAVIAN negli studi clinici. I campioni sono stati prelevati circa 0,5-4,1 anni dopo la dose. L'integrazione del vettore nel DNA genomico umano è stata osservata in tutti i campioni.

ROCTAVIAN può inoltre inserirsi nel DNA di altre cellule del corpo umano (come osservato nei campioni di DNA della paratiroide di un paziente trattato con ROCTAVIAN in uno studio clinico). La rilevanza clinica dei singoli eventi di integrazione non è nota a oggi, ma si sa che i singoli eventi di integrazione possono potenzialmente contribuire a un rischio di malignità (vedere paragrafo 5.3).

Finora, non sono stati riportati casi di neoplasie associati al trattamento con ROCTAVIAN. Nel caso in cui si sviluppi una neoplasia, contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ricevere istruzioni sul prelievo di campioni del paziente per l'analisi del sito di integrazione.

Follow-up a lungo termine

Si prevede che i pazienti vengano arruolati in un registro che permetta di seguire i pazienti emofiliaci per 15 anni, per confermare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di questa terapia genica.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 29 mg di sodio per flaconcino, equivalente all'1,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Prima della somministrazione di valoctocogene roxaparvovec, devono essere esaminati i medicinali assunti attualmente dal paziente per stabilire se debbano essere modificati per prevenire le interazioni previste descritte in questo paragrafo.

I medicinali concomitanti dei pazienti devono essere monitorati dopo la somministrazione di valoctocogene roxaparvovec, in particolare durante il primo anno, e deve essere valutata la necessità di modificare tali medicinali in base allo stato e al rischio epatico dei pazienti. Quando si inizia un nuovo medicinale, si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio dei livelli sia di ALT sia dell'attività del fattore VIII (ad es. ogni settimana o ogni 2 settimane per il primo mese) per valutare effetti potenziali su entrambi i livelli.

Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo*.

Isotretinoina

In un paziente, è stata rilevata attività ridotta del fattore VIII senza aumento dell'ALT dopo l'inizio di un trattamento con isotretinoina sistemica dopo l'infusione di valoctogene roxaparvec; l'attività del fattore VIII era 75 UI/dL alla settimana 60 ed è transitoriamente diminuita a < 3 UI/dL alla settimana 64, dopo l'inizio dell'isotretinoina. Dopo l'interruzione dell'isotretinoina alla settimana 72, l'attività del fattore VIII si è ristabilita a 46 UI/dL alla settimana 122. L'isotretinoina può modulare l'espressione di alcuni geni. L'isotretinoina non è raccomandata nei pazienti che stanno traendo beneficio da ROCTAVIAN, perché può influire sull'espressione del fattore VIII. Va preso in considerazione l'uso di trattamenti non contenenti isotretinoina.

Medicinali o sostanze epatotossiche

L'esperienza con l'uso di questo medicinale in pazienti trattati con medicinali epatotossici o che usano sostanze epatotossiche è limitata. La sicurezza e l'efficacia di valoctogene roxaparvec in queste circostanze non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

Un paziente HIV positivo trattato con un regime terapeutico anti-retrovirale costituito da efavirenz, lamivudina e tenofovir ha manifestato aumenti asintomatici di grado 3 secondo i criteri di terminologia comune per gli eventi avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) di ALT, AST e GGT ($> 5,0 \times \text{ULN}$) e un aumento di grado 1 della bilirubina sierica ($> \text{ULN}$ e fino a $1,5 \times \text{ULN}$) alla settimana 4, indicativi di un'interazione con efavirenz (vedere paragrafo 4.4). La reazione non ha risposto al trattamento con corticosteroidi ma ha risposto alla sospensione di efavirenz e si è risolta dopo che il regime terapeutico anti-retrovirale è stato sostituito con un regime non contenente efavirenz. Il paziente in seguito è tornato all'uso preventivo di concentrati di fattore VIII/agenti emostatici.

Prima di somministrare valoctogene roxaparvec a pazienti trattati con medicinali potenzialmente epatotossici o che usano altri agenti epatotossici (inclusi alcol, prodotti erboristici e integratori alimentari potenzialmente epatotossici) e quando si decide in merito all'accettabilità di tali agenti dopo il trattamento con valoctogene roxaparvec, i medici devono tenere conto che possono ridurre l'efficacia di valoctogene roxaparvec e aumentare il rischio di reazioni epatiche più gravi, in particolare durante il primo anno dopo la somministrazione di valoctogene roxaparvec (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni con agenti che possono ridurre o aumentare le concentrazioni plasmatiche di corticosteroidi

Gli agenti che possono ridurre o aumentare la concentrazione plasmatica di corticosteroidi (ad es. agenti che inducono o inibiscono il citocromo P450 3A4) possono diminuire l'efficacia del regime di corticosteroidi o aumentarne gli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4).

Vaccinazioni

Prima dell'infusione di valoctogene roxaparvec, accertarsi che le vaccinazioni del paziente siano aggiornate. Il calendario delle vaccinazioni del paziente può dover essere riprogrammato per adattarsi alla terapia immunomodulante concomitante (vedere paragrafo 4.4). I vaccini vivi non devono essere somministrati ai pazienti durante la terapia immunomodulante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Non sono stati condotti studi dedicati sulla fertilità/sviluppo embrionico negli animali per confermare se l'uso in donne in età fertile e durante la gravidanza possa essere nocivo per il neonato (rischio teorico di integrazione del vettore virale nelle cellule fetali mediante trasmissione verticale). Inoltre, non sono disponibili dati per raccomandare una durata specifica delle misure contraccettive nelle donne in età fertile. Pertanto, ROCTAVIAN non è raccomandato nelle donne in età fertile.

Contracezione dopo la somministrazione a soggetti di sesso maschile

Negli studi clinici, dopo la somministrazione di ROCTAVIAN, il DNA del transgene è risultato temporaneamente rilevabile nello sperma (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Per 6 mesi dopo la somministrazione di ROCTAVIAN

- i pazienti trattati con potenziale riproduttivo e le loro partner in età fertile devono prevenire o posticipare la gravidanza utilizzando una contraccezione a doppia barriera e
- gli uomini non devono donare lo sperma.

Gravidanza

Non vi è esperienza relativamente all'uso di questo medicinale durante la gravidanza. Non sono stati condotti studi di riproduzione sugli animali con ROCTAVIAN. Non è noto se questo medicinale possa causare danno fetale quando somministrato a una donna in gravidanza o se possa alterare la capacità riproduttiva. ROCTAVIAN non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se valoctocogene roxaparvovec sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. ROCTAVIAN non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi non clinici o clinici per valutare l'effetto di valoctocogene roxaparvovec sulla fertilità (vedere Contracezione dopo la somministrazione a soggetti di sesso maschile).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'infusione di valoctocogene roxaparvovec può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Poiché poco dopo la somministrazione di valoctocogene roxaparvovec si sono verificate reazioni avverse potenziali, quali presincope, capogiro, stanchezza e cefalea temporanei, i pazienti devono essere istruiti a prestare cautela quando guidano veicoli o usano macchinari finché non saranno certi che questo medicinale non determina effetti negativi su di loro (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni a ROCTAVIAN sono state aumenti di ALT (80%), AST (67%) e LDH (54%), nausea (37%) e cefalea (35%).

Elenco tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse descritte di seguito sono basate su un totale di 141 pazienti degli studi 270–201 e 270–301, tutti trattati a una dose di 6×10^{13} vg/kg (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e in base alla frequenza. Le frequenze sono categorizzate come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4: Elenco tabulare delle reazioni avverse a valoctocogene roxaparvovec

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Sintomi simil-influenzali	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Livelli di attività del fattore VIII superiori a ULN ^a	Molto comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione da ipersensibilità ^b	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiro ^b	Comune
	Presincope ^b	Non comune
Patologie cardiache	Pressione arteriosa aumentata ^b	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea ^b	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale, diarrea	Molto comune
	Dispepsia	Comune
Patologie epatobiliari ^c	ALT aumentata, AST aumentata, GGT aumentata, bilirubina aumentata e LDH aumentata	Molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^d , prurito ^b	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	CPK aumentata	Molto comune
	Mialgia	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza ^e	Molto comune
	Reazione correlata a infusione ^f	Comune

^a Uno o più casi di livelli di attività del fattore VIII > 170 UI/dL (ULN del CSA usato) o > 150 UI/dL (ULN dell'OSA usato). Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate.

^b Si considera reazione avversa solo durante le prime 48 ore dopo l'infusione.

^c Riflette le alterazioni di laboratorio superiori all'ULN.

^d Eruzione cutanea include eruzione maculo-papulosa e orticaria.

^e Stanchezza include letargia e malessere.

^f Reazioni correlate all'infusione includono manifestazioni cutanee, delle mucose e delle vie respiratorie (inclusi orticaria, prurito, eruzione maculo-papulosa, starnuto, tosse, dispnea, rinorrea, lacrimazione eccessiva e formicolio in gola), manifestazioni gastrointestinali (incluse nausea e diarrea), manifestazioni cardiovascolari (incluse pressione arteriosa aumentata, ipotensione, tachicardia e presincope) e manifestazioni muscoloscheletriche (inclusi mialgia e dolore dorso-lombare) nonché piressia, fremiti di freddo e brividi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione

Undici pazienti (8%; 11/141) hanno manifestato reazioni correlate all'infusione con sintomi durante o entro circa 6 ore dopo la fine dell'infusione, inclusi uno o più dei seguenti effetti: manifestazioni cutanee, delle mucose e delle vie respiratorie (inclusi orticaria, prurito, eruzione maculo-papulosa, starnuto, tosse, dispnea, rinorrea, lacrimazione eccessiva e formicolio in gola), manifestazioni gastrointestinali (incluse nausea e diarrea), manifestazioni cardiovascolari (incluse pressione arteriosa aumentata, ipotensione, tachicardia e presincope) e manifestazioni muscoloscheletriche (inclusi mialgia e dolore dorso-lombare) nonché piresia, fremiti di freddo e brividi. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 1 ora (intervallo: 0,25-5,87) dall'inizio dell'infusione e la durata mediana è stata di 1 ora. Quattro pazienti hanno manifestato reazioni durante l'infusione. Tre di questi pazienti hanno manifestato una reazione da ipersensibilità di grado 3 secondo CTCAE e si è resa necessaria l'interruzione temporanea dell'infusione, seguita da una ripresa a velocità inferiore. Tutti i pazienti che hanno manifestato reazioni correlate all'infusione hanno completato le infusioni. Sette degli 11 pazienti sono stati trattati con uno o più dei seguenti medicinali; antistaminici sistemici, corticosteroidi e/o antiemetici. Inoltre, 1 paziente è stato trattato con liquidi endovenosi e adrenalina. Tutti gli eventi di reazioni correlate all'infusione si sono risolti senza conseguenze.

Alterazioni dei valori epatici di laboratorio

Nella Tabella 5 sono descritte le alterazioni dei valori epatici di laboratorio successive alla somministrazione di ROCTAVIAN. Sono ulteriormente caratterizzati gli aumenti dell'ALT, che possono essere accompagnati da una riduzione dell'attività del fattore VIII e possono indicare la necessità di iniziare un trattamento con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 5: Alterazioni dei valori epatici di laboratorio in pazienti trattati con 6×10^{13} vg/kg di ROCTAVIAN negli studi 270-201 e 270-301

	Numero di pazienti (%) N = 141	
Aumenti di ALT > ULN	113 (80%)	
Grado 2 secondo CTCAE ^a	28 (20%)	
Grado 3 secondo CTCAE ^b	12 (9%)	
Aumenti di AST > ULN^c	95 (67%)	
Grado 2 secondo CTCAE ^a	15 (11%)	
Grado 3 secondo CTCAE ^b	9 (6%)	
Aumenti di GGT > ULN^c	19 (13%)	
Grado 2 secondo CTCAE ^a	1 (1%)	
Grado 3 secondo CTCAE ^b	1 (1%)	
Aumenti di bilirubina > ULN^{c,d}	17 (12%)	
Grado 2 secondo CTCAE ^e	5 (4%)	
Aumenti di LDH > ULN	76 (54%)	

^a Grado 2 secondo CTCAE: > 3,0 e fino a $5,0 \times$ ULN

^b Grado 3 secondo CTCAE: > $5,0 \times$ ULN

^c I valori post-basali sono basati sul grado più elevato secondo CTCAE

^d Nessun paziente ha manifestato aumenti di grado 3 secondo CTCAE

^e Grado 2 secondo CTCAE: > 1,5 e fino a $3,0 \times$ ULN

Aumenti dell'ALT

La maggior parte degli aumenti dell'ALT al di sopra dell'ULN (50%) si è verificata entro le prime 26 settimane; il 34% degli aumenti dell'ALT si è verificato nelle settimane dalla 27 alla 52 e il 16% degli aumenti dell'ALT si è verificato oltre 52 settimane dopo la somministrazione. La durata mediana degli aumenti dell'ALT al di sopra dell'ULN è stata di 2 settimane. Novantuno dei 141 pazienti (65%) hanno manifestato due o più episodi di aumenti dell'ALT al di sopra dell'ULN.

Dodici (9%) pazienti hanno manifestato aumenti dell'ALT di grado 3 (15 episodi totali). L'intervallo degli aumenti dell'ALT di grado 3 era da 216 UI/dL a 623 UI/dL. La maggior parte degli aumenti dell'ALT di grado 3 (73%) si è verificata entro le prime 26 settimane, 3 (20%) si sono verificati nelle settimane dalla 27 alla 52 e 1 (7%) si è verificato oltre 52 settimane dopo la somministrazione. Tutti gli aumenti dell'ALT di grado 3 si sono risolti con corticosteroidi, inclusi 2 pazienti trattati con metilprednisolone e.v.

Nei pazienti con aumenti dell'ALT al di sopra dell'ULN, il tempo mediano (intervallo) alla riduzione iniziale dell'ALT (definita come la prima diminuzione di almeno 10 U/L o $ALT \leq ULN$) dopo un nuovo trattamento con corticosteroidi o aumento della dose di corticosteroidi è stato di 8 (2, 71) giorni.

Uso di immunosoppressori per prevenire o attenuare gli aumenti dell'ALT

Nello studio 270–301, 106 dei 134 pazienti (79%) sono stati trattati con corticosteroidi (prednisone o prednisolone) in risposta ad aumenti dell'ALT a partire da una mediana di 8 settimane dopo la somministrazione di ROCTAVIAN. La maggior parte di questi pazienti (93%; 99 su 106) ha iniziato il trattamento con corticosteroidi entro le prime 26 settimane, 6 pazienti (4%) hanno iniziato il trattamento con corticosteroidi tra le settimane 26 e 52 e 1 paziente ha iniziato il trattamento con corticosteroidi dopo 52 settimane. L'intervallo di tempo per l'inizio dei corticosteroidi dipendeva dalla variabilità tra i pazienti del momento del primo aumento dell'ALT e dalle differenze nei criteri di soglia dell'ALT definiti per l'inizio dei corticosteroidi, che sono cambiati durante lo svolgimento dello studio. La durata mediana (intervallo) totale dell'uso di corticosteroidi (incluso il trattamento ripetuto) è stata di 33 (3, 86) settimane. Un regime di corticosteroidi prolungato è stato inoltre osservato nei pazienti che non hanno raggiunto un livello di attività del fattore VIII > 5 UI/dL (risposta subottimale). L'estensione della durata del trattamento con corticosteroidi non ha determinato un beneficio significativo prolungato per i livelli di fattore VIII (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio 270-301, i pazienti sono stati trattati con immunosoppressori alternativi (AIS) diversi da prednisone o prednisolone a causa dell'incapacità di tollerare i corticosteroidi o della loro inefficacia. Diciassette (13%) pazienti avevano livelli di ALT superiori all'ULN prima del trattamento con AIS. Questi medicinali includevano uno o più dei seguenti: tacrolimus, micofenolato e budesonide. È stato somministrato metilprednisolone e.v. a 2 pazienti per aumenti dell'ALT di grado 3.

Livelli di attività del fattore VIII al di sopra dell'ULN

Negli studi 270–301 e 270–201 sono stati osservati uno o più casi di livelli di attività del fattore VIII al di sopra dell'ULN (vedere Tabella 6 e paragrafo 4.4). Due pazienti hanno avuto livelli transitori di attività del fattore VIII al di sopra del limite di quantificazione del test (> 463 UI/dL per CSA e > 500 UI/dL per OSA). Un paziente è stato trattato con enoxaparina per la profilassi della tromboembolia venosa a seconda dei suoi fattori di rischio specifici. Per quattro dei 38 (11%) pazienti nello studio 270–301 e nessuno dei pazienti nello studio 270–201 i livelli di attività del fattore VIII rimanevano al di sopra dell'ULN alla data del cut-off dei dati.

Tabella 6: Livelli di attività del fattore VIII al di sopra dell'ULN^a

	Studio 270-301		Studio 270-201	
	Popolazione ITT (N = 134)		Coorte 6 × 10¹³ vg/kg (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Percentuale di pazienti n (%)	38 (28%)	16 (12%)	4 (57%)	2 (29%)
Tempo alla prima misura del fattore VIII > ULN (settimane)				
Media (DS)	15,2 (7,8)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Mediana (intervallo)	13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
Durata delle misure del fattore VIII > ULN (settimane)				
Media (SD)	27,4 (29,6)	20,2 (20,6)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Mediana (intervallo)	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 ULN > 150 UI/dL per OSA e ULN > 170 UI/dL per CSA.

Immunogenicità

Negli studi 270-201 e 270-301, tutti i pazienti trattati dovevano risultare negativi agli anticorpi anti-AAV5 e negativi (< 0,6 BU) agli inibitori del fattore VIII con un test Bethesda Nijmegen-modificato dopo un minimo di 150 giorni di esposizione nel corso della vita alla terapia sostitutiva del fattore VIII (vedere paragrafi 4.1 e 4.4).

Dopo l'infusione di ROCTAVIAN, tutti i pazienti sono rimasti negativi agli inibitori del fattore VIII in tutti i momenti temporali valutati dopo l'infusione alla data del cut-off.

Tutti i pazienti sono risultati sierconvertiti in positivi agli anticorpi anti-AAV5 entro 8 settimane dalla somministrazione. I titoli medi di anticorpi anti-AAV5 totali hanno raggiunto il picco entro 36 settimane dopo la somministrazione e sono rimasti stabili fino all'ultimo momento temporale valutato.

I pazienti trattati con ROCTAVIAN sono stati valutati per le risposte immunitarie cellulari contro il capsido dell'AAV5 e il prodotto a base di transgene del fattore VIII utilizzando un test IFN- γ ELISpot. Sono state rilevate risposte immunitarie cellulari specifiche del capsido dell'AAV5 a partire dalla settimana 2 dopo la somministrazione della dose e spesso sono diminuite o si sono convertite in negativo nel corso delle prime 52 settimane nella maggior parte dei pazienti con dati disponibili. Le risposte immunitarie cellulari specifiche del capsido dell'AAV5 sono state associate a valori medi più elevati di ALT in momenti temporali corrispondenti.

Le risposte specifiche del fattore VIII sono state rilevate in un numero inferiore di soggetti, spesso sporadicamente in un unico momento temporale, con conversione in negativo nella maggior parte dei pazienti. Non è stato possibile rilevare alcuna associazione tra le risposte immunitarie cellulari al fattore VIII e i livelli di ALT o di attività del fattore VIII.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza con l'infusione accidentale di un volume di dose eccessivamente elevato. Se considerato necessario, il trattamento di un sovradosaggio deve essere sintomatico e di supporto. La somministrazione di dosi più elevate di quelle raccomandate può determinare livelli più elevati di attività del fattore VIII e può essere teoricamente associata a un aumento del rischio di eventi trombotici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: <non ancora assegnata>, codice ATC: <non ancora assegnato>

Meccanismo d'azione

Valoctocogene roxaparvovec è un vettore di terapia genica basata su un virus adeno-associato di sierotipo 5 (AAV5) che provoca l'espressione della forma SQ con delezione del dominio B di un fattore VIII umano ricombinante (hFVIII-SQ) sotto il controllo di un promotore epato-specifico. L'hFVIII-SQ espresso sostituisce il fattore della coagulazione VIII mancante, necessario per un'emostasi efficace. Dopo l'infusione di valoctocogene roxaparvovec, il DNA del vettore viene elaborato *in vivo* per formare transgeni episomiali a lunghezza intera che persistono come forme stabili di DNA che sostengono la produzione a lungo termine di hFVIII-SQ.

Effetti farmacodinamici

L'effetto farmacodinamico di valoctocogene roxaparvovec è stato valutato mediante i livelli di fattore VIII circolante (vedere di seguito il sottoparagrafo Efficacia e sicurezza clinica).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di una singola infusione endovenosa di 6×10^{13} vg/kg di valoctocogene roxaparvovec è stata valutata in uno studio di fase 3, in aperto, a braccio singolo (studio 270-301) condotto in adulti di sesso maschile (età pari e superiore ai 18 anni) affetti da emofilia A grave (attività residua di fattore VIII ≤ 1 UI/dL). I pazienti erano stati trattati con terapia sostitutiva del fattore VIII preventiva per almeno 12 mesi prima dell'ingresso nello studio ed erano stati esposti a concentrati di fattore VIII.

Nello studio erano esclusi i pazienti con infezione attiva da epatite B o C, biopsia precedente del fegato che mostra fibrosi significativa (stadio 3 o 4 sulla scala di Batts-Ludwig o equivalente), cirrosi epatica nota o anamnesi di neoplasia epatica. Fatta eccezione per la bilirubina totale elevata in 2 pazienti affetti da sindrome di Gilbert, i livelli di ALT, AST, GGT, bilirubina e fosfatasi alcalina erano normali o inferiori a $1,25 \times \text{ULN}$ nello studio 270-301. Anticorpi anti-AAV5 rilevabili allo screening, infezioni attive e/o anamnesi di eventi trombotici/tromboembolitici venosi o arteriosi (eccetto trombosi associate al catetere) o di trombofilia nota erano criteri di esclusione nello studio 270-301. I pazienti con stato immunocompromesso (inclusi pazienti trattati con medicinali immunosoppressivi) erano esclusi. Vedere paragrafo 4.4.

Nello studio 270-301, 134 pazienti (popolazione intent-to-treat; ITT), di età compresa tra 18 e 70 anni (mediana: 30 anni; 1 paziente (0,7%) aveva ≥ 65 anni), sono stati trattati con 6×10^{13} vg/kg di ROCTAVIAN con un follow-up compreso tra 66 e 197 settimane (media: 122 settimane). La popolazione era per il 72% bianca (96 pazienti), per il 14% asiatica (19 pazienti), per l'11% nera (15 pazienti) e per il 3% di altra etnia o di etnia non specificata. Centotrentadue (132) pazienti erano HIV-negativi (popolazione intent-to-treat modificata; mITT). Centododici (112) pazienti avevano partecipato in precedenza a uno studio non interventistico (NIS) con almeno 6 mesi di dati basali raccolti prospetticamente prima dell'arruolamento nello studio 270-301. Centosei dei 134 pazienti

hanno iniziato il trattamento con corticosteroidi solo in risposta all'aumento dell'ALT (generalmente a partire da 60 mg/giorno e successivamente con riduzione graduale); vedere paragrafo 4.8.

L'endpoint di efficacia primario era la variazione dell'attività del fattore VIII alla settimana 104 dopo l'infusione di ROCTAVIAN rispetto al basale (imputato come 1 UI/dL), determinata con CSA. Gli endpoint di efficacia secondari erano la variazione rispetto al basale dell'ABR che richiedeva fattore VIII esogeno e l'uso annualizzato di fattore VIII esogeno nel periodo successivo alla profilassi con fattore VIII.

Attività del fattore VIII

I livelli di attività del fattore VIII (UI/dL) nel tempo dopo l'infusione di ROCTAVIAN sono riportati nella Tabella 7, determinati sia con CSA sia con OSA. Negli studi clinici sono stati utilizzati i seguenti test di laboratorio centrale: acido ellagico per OSA (risultati simili sono stati ottenuti per silice e caolino) e fattore IX bovino per CSA (risultati simili sono stati ottenuti per fattore IX umano). Il profilo temporale dell'attività del fattore VIII in generale è caratterizzato da una risposta tri-fasica con un rapido aumento entro circa i primi 6 mesi, seguito da un declino iniziale e quindi successivamente da un declino più graduale.

Tabella 7: Livelli di attività del fattore VIII (UI/dL) nel tempo in pazienti con emofilia A grave^a (popolazione ITT; N = 134)

Momento temporale	Pazienti (n)	Livello di attività del fattore VIII (UI/dL) ^b	
		CSA	OSA
Mese 6	134		
Media (DS)		52,6 (54,8)	80,8 (79,5)
Mediana (intervallo)		38,1 (0; 367,3)	60,5 (1,8; 483,9)
Mese 12	134		
Media (DS)		42,4 (45,3)	63,4 (64,5)
Mediana (intervallo)		23,9 (0; 231,2)	40,2 (0; 311,1)
Mese 18	134		
Media (DS)		26,1 (30,8)	38,6 (44,1)
Mediana (intervallo)		13,2 (0; 167,9)	21,4 (0; 232,2)
Mese 24	134		
Media (DS)		22,7 (32,8)	35,6 (47,0)
Mediana (intervallo)		11,7 (0; 187,1)	21,4 (0; 271,3)
Mese 36	19		
Media (DS)		15,2 (20,4)	24,6 (29,6)
Mediana (intervallo)		8,4 (0; 62,2)	15,0 (0; 93,4)

^a Pazienti con fattore VIII residuo ≤ 1 UI/dL, come evidenziato dall'anamnesi medica.

^b In base alle misure dei livelli mediani di attività del fattore VIII registrate durante le settimane da 23 a 26 per il mese 6, durante le settimane da 49 a 52 per il mese 12, in una finestra di 4 settimane intorno alla settimana 76 per il mese 18, in una finestra di 4 settimane intorno alla settimana 104 per il mese 24 e alla settimana 156 per il mese 36.

Le percentuali di pazienti che hanno raggiunto le soglie dei livelli di attività del fattore VIII in base all'anno sono riportate nella Tabella 8, determinati sia con CSA sia con OSA. La maggior parte (95%) dei pazienti che raggiungono livelli di attività del fattore VIII ≥ 5 UI/dL lo fanno entro 5 mesi dopo l'infusione.

Tabella 8: Pazienti che hanno raggiunto le soglie di attività del fattore VIII nello studio 270-301 in base all'anno (popolazione ITT; N = 134)

Soglia di attività del fattore VIII raggiunta in base al test ^a	Anno 1 N = 134 n (%)	Anno 2 N = 134 n (%)	Anno 3 N = 19 n (%)
CSA			
> 150 UI/dL	7 (5%)	2 (1%)	0 (0%)
40 - ≤ 150 UI/dL	42 (31%)	18 (13%)	3 (16%)
15 - < 40 UI/dL	46 (34%)	35 (26%)	1 (5%)
5 - < 15 UI/dL	23 (17%)	46 (34%)	8 (42%)
3 - < 5 UI/dL	3 (2%)	13 (10%)	2 (11%)
< 3 UI/dL ^b	13 (10%)	20 (15%)	5 (26%)
OSA			
> 150 UI/dL	13 (10%)	5 (4%)	0 (0%)
40 - ≤ 150 UI/dL	55 (41%)	30 (22%)	4 (21%)
15 - < 40 UI/dL	43 (32%)	47 (35%)	6 (32%)
5 - < 15 UI/dL	13 (10%)	32 (24%)	4 (21%)
1 - < 5 UI/dL	8 (6%)	12 (9%)	2 (11%)
< 1 UI/dL ^b	2 (1%)	8 (6%)	3 (16%)

^a In base alle misure dei livelli mediani di attività del fattore VIII registrate durante le settimane da 49 a 52 per l'anno 1, in una finestra di 4 settimane intorno alla settimana 104 per l'anno 2 e in una finestra di 6 settimane intorno alla settimana 156 per l'anno 3.

^b 3 UI/dL è il limite inferiore di quantificazione usato dal CSA e 1 UI/dL è il limite inferiore di quantificazione usato dall'OSA.

Tassi annualizzati di sanguinamento (ABR) e uso annualizzato di fattore VIII esogeno

Nella Tabella 9 sono riportati i risultati relativi agli ABR e all'uso di fattore VIII esogeno dopo il trattamento con ROCTAVIAN nello studio 270-301 per i pazienti precedentemente arruolati nello studio non interventistico.

Tabella 9: ABR e uso annualizzato di fattore VIII al basale e dopo la profilassi con fattore VIII

		Studio 270-301 Pazienti provenienti dallo studio non interventistico (NIS) N = 112	
		Basale	Periodo dopo la profilassi con fattore VIII
Durata della raccolta dei dati (settimane)	Media (DS)	36,5 (9,4)	108,8 (10,4)
	Mediana (intervallo)	32,9 (26; 68)	105,6 (91; 143)
ABR (sanguinamenti/anno) per i sanguinamenti trattati mediante sostituzione con fattore VIII esogeno			
Complessivi^a	Media (DS)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Mediana (intervallo)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 17,3)
	Variazione rispetto al basale		
	Media (DS)		-4,1 (6,6)
	IC 95%		-5,3; -2,9
	Pazienti con 0 sanguinamenti	32%	74%
Sanguinamenti articolari	Media (DS)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Mediana (intervallo)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 12,3)
	Pazienti con 0 sanguinamenti	44%	83%

		Studio 270-301 Pazienti provenienti dallo studio non interventistico (NIS) N = 112	
		Basale	Periodo dopo la profilassi con fattore VIII
Sanguinamenti articolari bersaglio^b	Media (DS)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)
	Mediana (intervallo)	0 (0; 9,2)	0 (0; 3,2)
	Pazienti con 0 sanguinamenti	88%	96%
Sanguinamenti spontanei	Media (DS)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Mediana (intervallo)	0 (0; 21,3)	0 (0; 12,8)
	Pazienti con 0 sanguinamenti	55%	83%
Uso annualizzato di fattore VIII			
Velocità di infusione (infusioni/anno)	Media (DS)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Mediana (intervallo)	128,6 (39,5; 363,8)	0 (0; 59,8)
	Variazione rispetto al basale		
	Media (DS) IC 95%	-133,3 (52,0) -143,0; -123,5	
Velocità di uso (UI/kg/anno)	Media (DS)	3 961 (1 751)	70 (209)
	Mediana (intervallo)	3 754 (1 296; 11 251)	0 (0; 1 480)
	Variazione rispetto al basale		
	Media (DS) IC 95%	-3 891 (1 761) -4 221; -3 562	
Pazienti con zero infusioni di fattore VIII		0%	61%

^a Non sono inclusi i sanguinamenti dovuti a intervento chirurgico/procedure.

^b Le articolazioni bersaglio basali, valutate dallo sperimentatore, sono state identificate alla visita di screening.

Nello studio 270-301, i pazienti (popolazione ITT), l'ABR per i sanguinamenti trattati con sostituzione con fattore VIII esogeno [mediana (intervallo): 0 (0; 27,3) sanguinamenti all'anno] e l'uso annualizzato di fattore VIII [mediana (intervallo): 0 (0; 50,7) infusioni all'anno] erano simili a quelli dei pazienti che erano stati precedentemente arruolati nel NIS descritto nella Tabella 9 per il periodo successivo alla profilassi con fattore VIII dopo il trattamento con ROCTAVIAN. Il tempo mediano (intervallo) all'interruzione dell'uso preventivo di concentrati di fattore VIII è stato di 4 (0,1; 16,7) settimane, con 131 dei 134 pazienti che hanno interrotto entro 8 settimane.

Centoventotto dei 134 pazienti (96%) sono rimasti senza profilassi dopo ROCTAVIAN; sei pazienti sono tornati all'uso preventivo continuato di fattore VIII/altri agenti emostatici (intervallo: 58; 165 settimane).

Effetto a lungo termine

I dati sulla durata del trattamento sono ancora limitati in questa fase. Sono disponibili almeno 2 anni di dati sulla durata nello studio 270-301. Inoltre, sono disponibili 5 anni di dati di follow-up di 7 pazienti trattati alla dose raccomandata di 6×10^{13} vg/kg nello studio 270-201 e i pazienti hanno continuato a mostrare una risposta clinicamente significativa al trattamento.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ROCTAVIAN in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'emofilia A (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Autorizzazione con procedura subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L’Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I livelli di DNA del transgene valoctocogene roxaparvovec (quantità totale di DNA del vettore) in vari tessuti (valutati in studi non clinici), sangue e matrici di eliminazione sono stati determinati utilizzando un test della reazione polimerasica a catena quantitativa (qPCR). Questo test è sensibile al DNA del transgene, inclusi frammenti di DNA degradato. Non indica se nel capsido del vettore, nelle cellule o nella fase liquida della matrice (ad es. plasma ematico, liquido seminale) sia presente DNA o se sia presente il vettore intatto. Le matrici di plasma e sperma sono state ulteriormente valutate misurando il DNA del vettore incapsidato (potenzialmente infettivo) utilizzando un test PCR quantitativo di immunoprecipitazione negli studi 270-201 e 270-301.

Farmacocinetica clinica ed eliminazione

La somministrazione di ROCTAVIAN ha determinato DNA del vettore rilevabile nel sangue e in tutte le matrici di eliminazione valutate, con concentrazioni di picco osservate tra 1 e 9 giorni dopo la somministrazione. Le concentrazioni di picco di DNA del vettore sono state osservate nel sangue, seguito da saliva, sperma, feci e urine. La concentrazione di picco osservata a oggi nel sangue negli studi 270-201 e 270-301 è stata 2×10^{11} vg/mL. La concentrazione massima in qualsiasi matrice di eliminazione è stata 1×10^{10} vg/mL. Dopo aver raggiunto il valore massimo in una matrice, la concentrazione del DNA del transgene diminuisce in modo costante.

Nei 141 pazienti valutabili degli studi 270-201 e 270-301, il DNA del vettore incapsidato (potenzialmente infettivo) era rilevabile nel plasma fino a 10 settimane dopo la somministrazione di ROCTAVIAN.

Nei 140 pazienti valutabili degli studi 270-201 e 270-301, tutti i pazienti hanno raggiunto la clearance del DNA vettore nello sperma, con un tempo massimo alla clearance di 36 settimane. Nei 138 pazienti valutabili degli studi 270-201 e 270-301, il tempo massimo alla clearance del DNA vettore incapsidato (potenzialmente infettivo) nello sperma è stato di 12 settimane.

In entrambi gli studi, tutti i pazienti hanno mostrato clearance nelle urine, 140 (99%) pazienti hanno mostrato clearance nella saliva e 119 (84%) pazienti hanno mostrato clearance nelle feci entro la data di cut-off dei dati. Il tempo massimo alla clearance è stato di 8 settimane per le urine, di 26 settimane per la saliva e di 88 settimane per le feci.

L’entità e la durata dell’eliminazione sembrano essere indipendenti dall’attività del fattore VIII raggiunta dal paziente.

Farmacocinetica nelle popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica utilizzando valoctocogene roxaparvovec in popolazioni speciali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale

Una singola somministrazione endovenosa di un massimo di 2×10^{14} vg/kg di valoctocogene roxaparvovec in topi maschi immunocompetenti con coagulazione intatta (topi CD1), seguita da un periodo di osservazione di un massimo di 26 settimane, ha mostrato la dose-dipendenza dei livelli plasmatici della proteina hFVIII-SQ e dell'attività complessiva del fattore VIII nel plasma. Il DNA del transgene è stato rilevato prevalentemente nella milza e nel fegato, con livelli ancora inferiori di DNA rilevati alla fine dello studio (giorno 182) nei polmoni, nei linfonodi mesenterici, nei reni, nel cuore, nei testicoli e nel cervello. Le trascrizioni dell'RNA del vettore sono state inoltre rilevate prevalentemente nel fegato con bassi livelli di RNA rimanenti nei polmoni, nel cuore, nel cervello, nei reni, nei linfonodi, nella milza e nei testicoli alla fine dello studio (giorno 182).

Non sono state riscontrate tossicità associate a valoctocogene roxaparvovec nei topi CD1 osservati per 26 settimane dopo singole dosi fino a 2×10^{14} vg/kg, fatta eccezione per un andamento di emorragie, necrosi e fibrosi, verificatesi prevalentemente nel cuore, nei polmoni, negli epididimi e nel timo, compatibili con una coagulopatia causata probabilmente dalla formazione di anticorpi contro la proteina hFVIII-SQ espressa, che ha mostrato inoltre reattività crociata con la proteina del fattore VIII murino.

Negli studi non GLP condotti in NHP trattati con dosi fino a 6×10^{13} vg/kg, sono state osservate una risposta immunitaria specifica del capsido dell'AAV5 e una risposta immunitaria specifica della proteina eterologa hFVIII-SQ, associate a un prolungamento transitorio dell'APTT in un sottogruppo di primati non umani.

Genotossicità

È stata riscontrata integrazione del vettore dopo la valutazione di campioni di tessuto epatico di 12 primati non umani, prelevati fino a 26 settimane dopo dosi fino a 6×10^{13} vg/kg di valoctocogene roxaparvovec (che è il livello di dose corrispondente nell'uomo) (vedere paragrafo 4.4 Rischio di malignità a causa dell'integrazione del vettore).

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con valoctocogene roxaparvovec.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Non sono stati condotti studi dedicati di tossicità della riproduzione e dello sviluppo, incluse valutazioni embriofetali e della fertilità, con ROCTAVIAN perché la maggior parte della popolazione di pazienti da trattare con ROCTAVIAN è costituita da soggetti di sesso maschile. Poiché è stato stimato che il DNA di hFVIII-SQ persiste circa/fino a 67 settimane nei testicoli di topi CD1 dopo l'iniezione e.v. di una dose di 6×10^{13} vg/kg, il potenziale di trasmissione verticale alla prole è stato studiato in topi Rag2^{-/-}. Non sono stati individuati casi di trasmissione della linea germinale a cuccioli di topi maschi a cui era stato somministrato valoctocogene roxaparvovec, quando si è valutato il fegato di cuccioli F1 per determinare il DNA di hFVIII-SQ mediante qPCR.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato dodecaidrato (E339)
Mannitolo (E421)
Poloxamer 188
Cloruro di sodio

Sodio diidrogeno fosfato diidrato (E339)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo lo scongelamento: la stabilità chimica e fisica in uso dopo lo scongelamento sono state dimostrate per 10 ore a 25 °C, incluso il tempo di conservazione nel flaconcino intatto, il tempo di preparazione nelle siringhe e il tempo dell'infusione (vedere paragrafo 6.6).

Se necessario, un flaconcino intatto (con il tappo non ancora perforato) che sia stato scongelato può essere conservato refrigerato (2 °C-8 °C) per un massimo di 3 giorni, in verticale e protetto dalla luce (ad es. nella scatola originale).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Altrimenti, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore (vedere paragrafo 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in congelatore a ≤ -60 °C. ROCTAVIAN deve rimanere congelato fino a quando il paziente è pronto per il trattamento al fine di assicurare che sia disponibile prodotto valido per la somministrazione al paziente. Una volta scongelato, non ricongelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce. Conservare in verticale.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 10 mL (resina plastica polimerica di cicloolefina) con tappo (gomma clorobutilica con rivestimento in fluoropolimero), sigillo di chiusura (alluminio) e capsula di chiusura flip-off (polipropilene) contenente 8 mL di soluzione per infusione.

Ogni scatola contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni da prendere prima di manipolare o somministrare il medicinale

Ogni flaconcino è solo monouso.

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

Durante la preparazione, la somministrazione, lo smaltimento della soluzione di valoctocogene roxaparvovec e dei materiali che sono entrati in contatto con la soluzione (rifiuti solidi e liquidi), devono essere indossati dispositivi di protezione individuale (inclusi camice, occhiali protettivi, mascherina e guanti).

ROCTAVIAN non deve essere esposto alla luce di una lampada di disinfezione a raggi ultravioletti.

ROCTAVIAN deve essere preparato utilizzando una tecnica asettica.

Quando si assembla il sistema di infusione, è necessario assicurare che la superficie dei componenti a contatto con la soluzione di ROCTAVIAN consista dei materiali compatibili riportati nella Tabella 10.

Tabella 10. Materiali compatibili dei componenti del sistema di infusione

Componente	Materiali compatibili
Siringhe per pompa di infusione	Corpo in polipropilene con punta dello stantuffo in gomma sintetica
Cappuccio della siringa	Polipropilene
Tube di infusione ^a	Polietilene
Filtro in linea	Filtro in polivinilidene fluoruro con un corpo in polivinilcloruro
Catetere di infusione	Polimero a base di poliuretano
Rubinetti	Policarbonato
Aghi per estrazione dai flaconcini	Acciaio inossidabile

^a Le prolunghe dei tubi non devono superare una lunghezza di circa 100 cm.

ROCTAVIAN deve essere infuso utilizzando una pompa a siringa a portata controllata.

Devono essere preparate le seguenti siringhe:

- Siringhe contenenti ROCTAVIAN (il numero di siringhe dipenderà dal volume della dose del paziente).
- Una siringa contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per il lavaggio della linea di infusione al termine dell'infusione di ROCTAVIAN.

Per l'infusione sono necessari filtri per infusione ad alto volume, in linea, a basso legame proteico, con una dimensione di pori di 0,22 micron e una pressione di esercizio massima adeguata per la pompa a siringa o per le impostazioni della pompa. Deve essere assicurata la disponibilità di un numero sufficiente di filtri sostitutivi, in base alle specifiche dei filtri per il volume massimo di liquido filtrato.

Scongelamento e ispezione

- ROCTAVIAN deve essere scongelato a temperatura ambiente. Non scongelare o scaldare i flaconcini in nessun altro modo. Il tempo di scongelamento è di circa 2 ore.
- Conservare ogni flaconcino nella scatola finché non si è pronti a scongelare. ROCTAVIAN è sensibile alla luce.
- Estrarre il numero richiesto di flaconcini dalle rispettive scatole.
- Ispezionare i flaconcini per verificare che non siano presenti danni ai flaconcini stessi o alle capsule di chiusura. Non usare se sono danneggiati.
- Posizionare i flaconcini in verticale. Per raggiungere uno scongelamento ottimale, distanziarli o porli in rack che siano stati tenuti a temperature ambiente.
- Confermare visivamente che tutti i flaconcini siano stati scongelati. Non deve essere visibile ghiaccio. Capovolgere molto delicatamente ogni flaconcino 5 volte per miscelare il contenuto. È importante ridurre al minimo la formazione di schiuma. Lasciare depositare la soluzione per circa 5 minuti prima di continuare.
- Quindi ispezionare visivamente i flaconcini completamente scongelati. Non utilizzare un flaconcino se la soluzione non è limpida, non è da incolore a giallo chiaro o se contiene particelle visibili.

Per la sicurezza microbiologica, conservare la soluzione scongelata nei flaconcini fino al momento in cui deve essere aspirata nelle siringhe per infusione.

Finestra temporale per ulteriore preparazione e somministrazione

Dopo lo scongelamento, l'infusione della soluzione deve essere completata entro le 10 ore del limite di stabilità in uso a 25 °C (vedere paragrafo 6.3). Il tempo di infusione dipende dal volume e dalla velocità di infusione, dalla risposta del paziente e può essere, ad esempio, di 2 -5 ore o più per un paziente che pesa 100 kg.

Estrazione nelle siringhe

Utilizzando aghi appuntiti di calibro 18-21, estrarre lentamente l'intero volume calcolato della dose di ROCTAVIAN dai flaconcini nelle siringhe.

Aggiunta del filtro in linea e priming del sistema di infusione

- Inserire il filtro in linea vicino alla sede di infusione.
- Lavare il tubo e il filtro con ROCTAVIAN.
- Quando si sostituiscono i filtri durante l'infusione, usare una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per il priming e il lavaggio.

Somministrazione

- Non somministrare questo medicinale prima che la soluzione abbia raggiunto la temperatura ambiente.
- Infondere la soluzione in una vena periferica idonea, utilizzando un catetere di infusione e una pompa a siringa programmabile.
- Iniziare l'infusione a una velocità di 1 mL/min. Se è tollerata, sarà possibile aumentare la velocità ogni 30 minuti di 1 mL/min, fino a una velocità massima di 4 mL/min (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato per una reazione correlata all'infusione, ridurre la velocità o interrompere l'infusione e, se necessario, somministrare medicinali supplementari, ad esempio corticosteroidi, antistaminici sistemici e/o liquidi endovenosi per la gestione della reazione a infusione o prima di riprendere l'infusione. Quando si riprende l'infusione, iniziare a una velocità di 1 mL/min e per il resto dell'infusione prendere in considerazione il mantenimento di un livello precedentemente tollerato.
- Per assicurare che il paziente riceva la dose completa, dopo l'infusione del volume dell'ultima siringa contenente ROCTAVIAN, infondere un volume sufficiente di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) attraverso la stessa linea e lo stesso filtro, alla stessa velocità di infusione.
- Mantenere l'accesso venoso durante il successivo periodo di osservazione (vedere paragrafo 4.4).

Misure da prendere in caso di esposizione accidentale

Tutti i versamenti di valoctocogene roxaparvovec devono essere puliti con un tampone di garza assorbente e l'area del versamento deve essere disinfettata utilizzando una soluzione di candeggina e successivamente salviette inumidite con alcol.

Precauzioni da prendere per lo smaltimento del medicinale

I medicinali inutilizzati e i rifiuti che sono stati a contatto con ROCTAVIAN (rifiuti solidi e liquidi) devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni locali per i rifiuti farmaceutici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1668/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 Agosto 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di ROCTAVIAN in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato membro in cui verrà commercializzato ROCTAVIAN, tutti gli operatori sanitari, i pazienti, i caregiver e gli osservatori che si prevede prescrivano, utilizzino o supervisionino la somministrazione di ROCTAVIAN abbiano accesso a/ricevano la seguente documentazione educativa. Questi documenti saranno tradotti nella lingua locale per assicurare che le misure di mitigazione proposte siano comprese dai medici e dai pazienti:

- Materiale educativo per i medici
- Documentazione informativa per i pazienti

Il materiale educativo per i medici deve contenere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Una guida per gli operatori sanitari
- La guida per il paziente
- La Scheda del Paziente

La guida per gli operatori sanitari:

- Selezione dei pazienti: i pazienti devono essere selezionati per il trattamento con ROCTAVIAN in base all'assenza di anticorpi anti-AAV5 utilizzando un test adeguato e convalidato e lo stato di salute epatica basato sui dati di laboratorio e sui dati di imaging.
- Informare dell'importante rischio identificato di epatotossicità e degli importanti rischi potenziali di trasmissione orizzontale e germinale, sviluppo di inibitori del fattore VIII, malignità in relazione all'integrazione del genoma del vettore e tromboembolia, nonché fornire informazioni su come questi rischi possano essere minimizzati.
- Prima di prendere una decisione terapeutica, il professionista sanitario deve discutere i rischi, i benefici e le incertezze correlati a ROCTAVIAN con il paziente, al momento di presentare ROCTAVIAN come opzione di trattamento, incluso:
 - Che, per coloro che presentano una risposta scarsa o assente, non sono stati identificati fattori predittivi. I pazienti che non rispondono sono comunque esposti a rischi a lungo termine.
 - Che l'effetto del trattamento a lungo termine non può essere previsto.
 - Che non ci sarebbero piani per somministrare nuovamente il medicinale per i pazienti che non rispondono o hanno perso la risposta.
 - Ricordare ai pazienti l'importanza di iscriversi a un registro per il follow-up degli effetti a lungo termine.
 - Che l'uso di ROCTAVIAN richiede nella maggior parte dei casi la co-somministrazione di corticosteroidi per gestire il danno del fegato che questo medicinale può indurre. Ciò richiede un monitoraggio adeguato dei pazienti e un'attenta considerazione di altri medicinali concomitanti, per ridurre al minimo il rischio di epatotossicità e un potenziale effetto terapeutico ridotto di ROCTAVIAN.

La documentazione informativa per i pazienti deve contenere:

- Il foglio illustrativo per il paziente
- La guida per il paziente
- La Scheda del Paziente

La guida per il paziente:

- Importanza di comprendere appieno i benefici e i rischi del trattamento con ROCTAVIAN, ciò che è noto e non ancora noto sugli effetti a lungo termine, relativi sia alla sicurezza che all'efficacia.

- Pertanto, prima di prendere una decisione sull'inizio della terapia, il medico discuterà con il paziente quanto segue:
 - Che non tutti i pazienti possono trarre beneficio dal trattamento con ROCTAVIAN e le ragioni di ciò non sono state stabilite. I pazienti che non rispondono al trattamento saranno comunque esposti a rischi a lungo termine.
 - Che ROCTAVIAN, nella maggior parte dei casi, richiede un trattamento concomitante con corticosteroidi per superare il danno del fegato che questo medicinale può produrre e che il medico si assicurerà che i pazienti siano disponibili per regolari esami del sangue per verificare la risposta a ROCTAVIAN e valutare la salute del fegato. I pazienti devono informare il professionista sanitario sull'uso corrente di corticosteroidi o altri immunosoppressori. Se il paziente non può assumere corticosteroidi, il medico può raccomandare medicinali alternativi per gestire i problemi al fegato.
 - Che ROCTAVIAN ha una componente vettoriale virale e può essere associato a un aumentato rischio di tumore maligno.
 - Descrivere in dettaglio come l'importante rischio identificato di epatotossicità e gli importanti potenziali rischi di trasmissione orizzontale e germinale, sviluppo di inibitori del fattore VIII, malignità in relazione all'integrazione del genoma del vettore e tromboembolia possono essere riconosciuti e ridotti al minimo mediante un monitoraggio regolare come raccomandato dai medici.
 - Che il paziente riceverà una scheda paziente che deve essere mostrata a qualsiasi medico o infermiere ogni volta che il paziente ha un appuntamento medico.
 - L'importanza di partecipare al registro dei pazienti per la sorveglianza a lungo termine di 15 anni.

La Scheda del Paziente:

- Questa scheda serve a informare i professionisti sanitari che il paziente ha ricevuto ROCTAVIAN per l'emofilia A.
- Il paziente deve mostrare la Scheda del Paziente a un medico o a un infermiere ogni volta che ha un appuntamento.
- La scheda deve menzionare le misure di mitigazione specifiche per ridurre al minimo i rischi legati all'epatotossicità, alla trasmissione orizzontale e germinale, allo sviluppo di inibitori del fattore VIII, alle malignità in relazione all'integrazione del genoma del vettore e alla tromboembolia.
- La scheda deve avvertire i professionisti sanitari che è probabile che il paziente sia sottoposto a trattamento con corticosteroidi per ridurre al minimo il rischio di epatotossicità con ROCTAVIAN.
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di ROCTAVIAN negli adulti con emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi rilevabili anti-AAV5, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà condurre lo studio 270-401, uno studio di follow-up su pazienti arruolati negli studi clinici, e presentarne i risultati finali.	31 luglio 2038
Per caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di ROCTAVIAN negli adulti con emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi rilevabili anti-AAV5, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà condurre lo studio 270-801, uno studio di coorte retrospettivo su pazienti trattati con valoctocogene roxaparvovec in base ai dati di un registro, e presentarne i risultati finali secondo un protocollo concordato.	30 giugno 2044

Descrizione	Tempistica
Al fine di definire ulteriormente l'efficacia a lungo termine e per informare ulteriormente in merito al rapporto rischi-benefici di ROCTAVIAN negli adulti con emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) in una popolazione più ampia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà condurre e presentare i risultati finali dello studio 270-601.	30 settembre 2042

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a(4) del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per confermare l'efficacia e la sicurezza di ROCTAVIAN in adulti con emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi rilevabili anti-AAV5, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà presentare i risultati finali, inclusi 5 anni di follow-up, dello studio di fase 3 a braccio singolo 270-301.	30 giugno 2025
Per confermare l'efficacia e la sicurezza di ROCTAVIAN e del regime adeguato di corticosteroidi, nonché per identificare i fattori predittivi di una risposta bassa o dell'assenza di risposta in adulti con emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà presentare i risultati finali dello studio di fase 3 a braccio singolo 270-303 nei pazienti trattati con un regime di corticosteroidi preventivo. Dovranno essere forniti anche i dati provvisori degli studi in aperto 270-203 e 270-205.	30 settembre 2027

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomi del vettore/mL soluzione per infusione
valoctocogene roxaparvovec

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 16×10^{13} genomi del vettore di valoctocogene roxaparvovec in 8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: E339, E421, poloxamer 188, cloruro di sodio e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in congelatore a ≤ -60 °C.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Conservare in verticale.
Una volta scongelato, non ricongelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.
Deve essere smaltito in conformità alle disposizioni locali per i rifiuti farmaceutici.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU1/22/1668/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomi del vettore/mL soluzione per infusione
valoctocogene roxaparvovec
Usò endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

8 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomi del vettore/mL soluzione per infusione valoctocogene roxaparvovec

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.
- Il medico le consegnerà una Scheda del Paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni che vi sono riportate.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ROCTAVIAN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato ROCTAVIAN
3. Come viene somministrato ROCTAVIAN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come viene conservato ROCTAVIAN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ROCTAVIAN e a cosa serve

Cos'è ROCTAVIAN

ROCTAVIAN è un prodotto di terapia genica che contiene il principio attivo valoctocogene roxaparvovec. Un prodotto di terapia genica agisce introducendo un gene nell'organismo per correggere un deficit genetico.

A cosa serve ROCTAVIAN

Questo medicinale viene utilizzato per il trattamento dell'emofilia A grave negli adulti che non presentano o non hanno presentato in precedenza inibitori del fattore VIII e che non presentano anticorpi anti-vettore del virus AAV5.

L'emofilia A è una condizione in cui le persone ereditano una forma alterata di un gene necessario per produrre il fattore VIII, una proteina essenziale necessaria affinché il sangue si coaguli arrestando i sanguinamenti. Le persone con emofilia A non sono in grado di produrre il fattore VIII e sono soggetti a episodi di sanguinamento interno o esterno.

Come agisce ROCTAVIAN

Il principio attivo di ROCTAVIAN è basato su un virus che non causa malattia nella specie umana. Tale virus è stato modificato in modo da non potersi diffondere nell'organismo ma può introdurre una copia funzionante del gene del fattore VIII nelle cellule del fegato. Questo permette alle cellule del fegato di produrre la proteina fattore VIII e di aumentare i livelli di fattore VIII funzionante nel sangue. A sua volta, questo aiuta il sangue a coagularsi più normalmente e previene il sanguinamento o riduce gli episodi di sanguinamento.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato ROCTAVIAN

Non le verrà somministrato ROCTAVIAN

- se è allergico a valoctocogene roxaparvovec o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un'infezione attiva oppure se ha un'infezione cronica (a lungo termine) che non sia controllata dai medicinali che assume o se ha una cicatrizzazione del fegato (fibrosi epatica significativa o cirrosi), perché questo può influire sulla risposta iniziale dell'organismo a ROCTAVIAN.
- se ha anticorpi contro il tipo di virus usato per produrre questo medicinale. Il medico la sottoporà anticipatamente a un'analisi per determinare se è così.

Se una qualsiasi delle suddette condizioni si applica al suo caso o se non è sicuro di una qualsiasi delle suddette condizioni, si rivolga al medico prima che le venga somministrato ROCTAVIAN.

Avvertenze e precauzioni

Importanza della salute epatica

- Il fegato è l'organo che produce il fattore VIII dopo il trattamento con ROCTAVIAN. Deve prendersi cura della salute del suo fegato in modo che funzioni nel modo più ottimale possibile e lei possa produrre il fattore VIII e continuare a produrlo costantemente.
- Chieda al medico quello che può fare per migliorare e mantenere la salute del fegato (vedere anche **Non le verrà somministrato ROCTAVIAN** sopra e **Altri medicinali e ROCTAVIAN e ROCTAVIAN con alcol** sotto).
- Il medico può sconsigliarle il trattamento con ROCTAVIAN se lei ha una malattia del fegato che può impedire a ROCTAVIAN di agire correttamente.

Può dover prendere un medicinale supplementare

- Può dover prendere un medicinale supplementare (corticosteroidi) per un periodo di tempo esteso (2 mesi o più) dopo che le è stato somministrato ROCTAVIAN per gestire i problemi al fegato riscontrati con le analisi. I corticosteroidi possono causare effetti indesiderati mentre le vengono somministrati. Il medico può consigliarle di evitare o posticipare il trattamento con ROCTAVIAN se non è in grado di ricevere corticosteroidi in sicurezza e può inoltre consigliarle alcune misure da adottare per un uso sicuro oppure può somministrarle un medicinale alternativo. Vedere anche paragrafo 3.

Effetti indesiderati durante o poco dopo l'infusione di ROCTAVIAN

- Gli effetti indesiderati correlati all'infusione possono verificarsi durante o poco dopo che le viene somministrata l'infusione di ROCTAVIAN (flebo). I sintomi di questi effetti indesiderati sono elencati al paragrafo 4. **Possibili effetti indesiderati**. Informi **immediatamente** il medico o l'infermiere se manifesta questi o altri sintomi durante o poco dopo l'infusione. A seconda dei sintomi, l'infusione può essere rallentata o interrotta temporaneamente oppure possono esserle somministrati dei medicinali per trattarli. Prima che venga dimesso, il medico le fornirà informazioni su cosa fare in caso si manifestino nuovi effetti indesiderati o se gli effetti indesiderati ricomparissero dopo che avrà lasciato la struttura medica.

Possibilità di coaguli di sangue indesiderati quando i livelli di fattore VIII migliorano

- Dopo il trattamento con ROCTAVIAN, il livello di proteina fattore VIII può aumentare. In alcuni pazienti, per un periodo di tempo può aumentare fino a valori al di sopra dell'intervallo normale.

Il fattore VIII è la proteina necessaria per formare coaguli di sangue stabili. A seconda dei suoi fattori di rischio specifici, un miglioramento dei livelli di fattore VIII può significare un aumento della possibilità di formazione di coaguli di sangue indesiderati (cosiddetti "trombosi" nelle vene o nelle arterie). Parli con il medico dei fattori di rischio generali per i coaguli indesiderati e per la malattia cardiovascolare e chiedi consigli su come comportarsi. Chiedi

inoltre come riconoscere i sintomi dei coaguli indesiderati e cosa fare se ritiene di poterne avere uno.

Astensione dalle donazioni di sangue e dalle donazioni per trapianti

- Non doni sangue, organi, tessuti o cellule per trapianti.

Pazienti immunocompromessi o pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo

- Se è immunocompromesso (quando la capacità del suo sistema immunitario di combattere le infezioni è ridotta) o riceve un trattamento immunosoppressivo, si rivolga al medico prima di iniziare il trattamento con ROCTAVIAN. Se il suo sistema immunitario non funziona correttamente, può aver bisogno di essere monitorato più attentamente per accertarsi che lei possa ricevere il trattamento e altri medicinali come i corticosteroidi o per stabilire se deve modificare i medicinali che sta assumendo al momento.

Nuova somministrazione di terapia genica in futuro

- Dopo la somministrazione di ROCTAVIAN, il sistema immunitario produrrà anticorpi contro il guscio del vettore AAV. Non è ancora noto se e in quali condizioni la terapia con ROCTAVIAN possa essere ripetuta. Non è inoltre ancora noto se e in quali condizioni sia possibile l'uso successivo di un'altra terapia genica.

Uso di altri trattamenti per l'emofilia

- Dopo l'uso di ROCTAVIAN, chiedi al medico se e quando deve interrompere gli altri trattamenti per l'emofilia e di sviluppare per lei un piano di trattamento di cosa deve fare in caso di interventi chirurgici, traumi, sanguinamenti o qualsiasi procedura che può aumentare potenzialmente il rischio di sanguinamento. È molto importante che continui il monitoraggio e le visite dal medico per stabilire se ha bisogno di assumere altri trattamenti per gestire l'emofilia.

Analisi di monitoraggio

Prima del trattamento con ROCTAVIAN il medico eseguirà degli esami per valutare lo stato di salute del suo fegato.

Dopo il trattamento con ROCTAVIAN, saranno eseguiti degli esami del sangue per controllare:

- quando il fegato inizia a produrre il fattore VIII, in modo da sapere quando è possibile interrompere il trattamento abituale con prodotti contenenti fattore VIII,
- quanto fattore VIII produce costantemente il fegato,
- come reagiscono le cellule del fegato al trattamento con ROCTAVIAN e
- se lei sviluppa inibitori (anticorpi neutralizzanti) del fattore VIII.

La frequenza con cui devono essere eseguiti gli esami del sangue dipende dalla sua reazione a ROCTAVIAN. In generale, durante le prime 26 settimane dopo il trattamento, gli esami del sangue saranno eseguiti ogni settimana, successivamente ogni 2-4 settimane fino alla fine del primo anno. Dopo il primo anno, gli esami del sangue saranno eseguiti a una frequenza inferiore, secondo le indicazioni del medico. **È importante che lei discuta la pianificazione di questi esami del sangue con il medico il modo che possano essere eseguiti se necessari.**

Poiché non tutti i pazienti risponderanno a ROCTAVIAN e le ragioni di ciò non sono state stabilite, il medico non sarà in grado di prevedere se Lei risponderà completamente al trattamento. C'è la possibilità che Lei possa non trarre beneficio da ROCTAVIAN mentre è ancora esposto/a a rischi a lungo termine.

Se risponde al trattamento, non è noto per quanto tempo questo durerà. In alcuni pazienti è stato riportato un effetto positivo del trattamento fino a cinque anni.

Non ci sono piani per somministrare il medicinale una seconda volta per i pazienti che non rispondono o hanno perso la risposta.

Possono essere necessarie analisi di controllo a lungo termine per verificare una continua risposta sicura ed efficace a ROCTAVIAN.

Rischio di malignità potenzialmente associato a ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN può inserirsi nel DNA delle cellule del fegato e c'è la possibilità che possa inserirsi anche nel DNA di altre cellule del corpo. Di conseguenza, ROCTAVIAN può contribuire a un rischio di cancro. Sebbene finora non ci siano evidenze di ciò negli studi clinici, ciò rimane possibile a causa della natura del medicinale. È necessario quindi discuterne con il medico. Dopo il trattamento con ROCTAVIAN, le verrà consigliato di iscriversi a un registro per studiare la sicurezza a lungo termine del trattamento per 15 anni, il modo in cui continua a funzionare e gli eventuali effetti indesiderati che possono essere collegati al trattamento. In caso di cancro, il medico può prelevare un campione per un'ulteriore valutazione.

Bambini e adolescenti

ROCTAVIAN è riservato solo all'uso negli adulti. ROCTAVIAN non è stato ancora valutato per l'uso nei bambini o negli adolescenti.

Altri medicinali e ROCTAVIAN

Prima e dopo il trattamento con ROCTAVIAN, informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, inclusi prodotti erboristici o integratori alimentari. Questo serve ad assicurare che lei eviti, il più possibile, di prendere delle sostanze che possano danneggiare il fegato o influire sulla risposta ai corticosteroidi o a ROCTAVIAN (ad esempio isotretinoina, un medicinale usato per trattare l'acne) oppure alcuni medicinali per il trattamento dell'HIV (vedere il paragrafo sopra sui pazienti immunocompromessi o sui pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo). Questo è particolarmente importante durante il primo anno dopo il trattamento con ROCTAVIAN (vedere anche **Avvertenze e precauzioni**).

Poiché i corticosteroidi possono influire sul sistema immunitario (di difesa) dell'organismo, il medico può riprogrammare il calendario delle vaccinazioni e raccomandarle di non ricevere alcune vaccinazioni durante il trattamento con corticosteroidi. In caso di domande, si rivolga al medico.

ROCTAVIAN con alcol

Il consumo di alcol può alterare la capacità del fegato di produrre il fattore VIII dopo il trattamento con ROCTAVIAN. Deve evitare l'alcol per almeno un anno dopo il trattamento. Chieda al medico quanto alcol può essere accettabile per lei dopo il primo anno (vedere anche **Avvertenze e precauzioni**).

Gravidanza, allattamento e fertilità

ROCTAVIAN non è raccomandato in donne in grado di iniziare una gravidanza. Non è ancora noto se ROCTAVIAN possa essere usato in sicurezza in queste pazienti perché gli effetti sulla gravidanza e sul feto non sono noti. Non è inoltre noto se ROCTAVIAN passi nel latte materno.

Non sono disponibili informazioni sull'effetto di ROCTAVIAN sulla fertilità maschile o femminile.

Uso della contraccezione e astensione dalla gravidanza della partner per un periodo di tempo

- Dopo essere stato trattato con ROCTAVIAN, un paziente di sesso maschile e qualsiasi partner di sesso femminile devono evitare la gravidanza per **6 mesi**. Deve usare una contraccezione efficace (ad es. contraccezione a doppia barriera, quale preservativo e diaframma). Questo serve a prevenire il rischio teorico che il gene del fattore VIII prodotto a seguito del trattamento con ROCTAVIAN del padre venga trasmesso al bambino con conseguenze sconosciute. Per lo stesso motivo, i pazienti di sesso maschile non devono donare lo sperma per 6 mesi. Chieda al medico quali metodi di contraccezione sono adatti.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo l'infusione di ROCTAVIAN sono stati osservati casi temporanei di stordimento mentale (semisvenimento), capogiro, stanchezza e mal di testa. Se ne è colpito, deve prestare cautela finché non sarà certo che ROCTAVIAN non influisce negativamente sulla sua capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Ne parli con il medico.

ROCTAVIAN contiene sodio

Questo medicinale contiene 29 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale all'1,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto. La quantità di sodio somministrata dipende dal numero di flaconcini di ROCTAVIAN utilizzati per l'infusione.

3. Come viene somministrato ROCTAVIAN

ROCTAVIAN sarà somministrato da un medico specializzato nella gestione della sua malattia.

Il medico determinerà la dose corretta per lei, in base al suo peso corporeo.

Il trattamento con ROCTAVIAN consiste di **una singola infusione (flebo) in una vena**. Il completamento dell'infusione può richiedere qualche ora.

L'infusione le sarà somministrata in una struttura medica. Durante e dopo l'infusione, sarà tenuto sotto osservazione per individuare possibili effetti indesiderati.

Sarà lasciato andare a casa (in genere più tardi nello stesso giorno) quando è stato deciso che non è necessaria un'ulteriore osservazione.

Medicinale supplementare di cui può avere bisogno

Può dover prendere un medicinale supplementare (corticosteroidi) per un periodo di tempo esteso (ad esempio 2 mesi o più) dopo il trattamento con ROCTAVIAN per migliorare la risposta alla terapia. È importante che lei prenda questo medicinale supplementare in base alle istruzioni ricevute. Deve leggere il foglio illustrativo di qualsiasi medicinale supplementare che le viene prescritto e parlare con il medico dei possibili effetti indesiderati e dell'eventuale monitoraggio che può essere necessario.

Se le viene somministrato più ROCTAVIAN di quanto deve

Poiché questo medicinale è somministrato in ospedale e la dose è determinata e controllata dalla sua équipe medica, è improbabile che gliene venga somministrata una quantità eccessiva. Se le viene somministrata una quantità eccessiva di ROCTAVIAN, può teoricamente avere livelli più elevati di fattore VIII di quelli necessari, che possono aumentare la possibilità di coaguli di sangue indesiderati. In tal caso, il medico la tratterà secondo necessità.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati correlati all'infusione possono verificarsi durante o poco dopo l'infusione (comuni; possono interessare fino a 1 persona su 10). Informi **immediatamente** il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti o altri sintomi durante o poco dopo l'infusione:

- Orticaria o altre eruzioni cutanee, prurito
- Respirazione difficoltosa, starnuto, tosse, naso che cola, lacrimazione eccessiva, formicolio in gola

- Nausea (sensazione di star male), diarrea
- Pressione arteriosa alta o bassa, battito del cuore accelerato, stordimento mentale (semisvenimento)
- Dolore muscolare, mal di schiena
- Febbre, brividi, tremore

Questi sintomi possono verificarsi da soli o insieme. A seconda dei sintomi, l'infusione può essere rallentata o interrotta temporaneamente oppure possono esserle somministrati dei medicinali per trattarli. Prima della dimissione, il medico le fornirà informazioni su cosa fare in caso si manifesti un nuovo effetto indesiderato o se l'effetto indesiderato ricomparisse dopo che avrà lasciato la struttura medica.

Dopo l'infusione di ROCTAVIAN si è verificato un aumento dei livelli di proteine epatiche. In alcuni casi, questi aumenti si sono verificati insieme a una diminuzione dei livelli di fattore VIII. Gli aumenti dei livelli di proteine epatiche riscontrati con gli esami del sangue possono essere il motivo per iniziare un trattamento con un corticosteroide.

Con ROCTAVIAN possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati. Alcuni di questi effetti indesiderati possono verificarsi durante o poco dopo l'infusione.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Aumento dei livelli delle proteine del fegato riscontrato negli esami del sangue
- Nausea (sensazione di star male)
- Mal di testa
- Fattore VIII al di sopra dei livelli normali
- Stanchezza
- Diarrea
- Dolore addominale (alla pancia)
- Vomito
- Aumento dei livelli della proteina creatinfosfochinasi (CPK) (un enzima rilasciato nel sangue quando il muscolo è danneggiato) riscontrato negli esami del sangue

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Eruzione cutanea (includere orticaria o altre forme di eruzione cutanea)
- Bruciore di stomaco (dispepsia)
- Dolore muscolare
- Sintomi simil-influenzali
- Capogiro
- Prurito
- Pressione arteriosa aumentata
- Reazione allergica

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Stordimento mentale (semisvenimento)
- Respirazione difficoltosa

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come viene conservato ROCTAVIAN

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale non deve essere usato dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo “Scad.” o EXP. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

ROCTAVIAN sarà conservato dagli operatori sanitari presso la struttura sanitaria che la segue. Deve essere conservato in verticale e nella scatola originale (per proteggere il medicinale dalla luce).

Deve essere conservato e trasportato in congelatore a una temperatura inferiore o uguale a -60 °C. Una volta scongelato, deve essere utilizzato entro 10 ore a 25 °C (che includono il tempo di conservazione nel flaconcino e nella siringa e il tempo per l’infusione) oppure eliminato. Se necessario, un flaconcino intatto (con il tappo non ancora perforato) che sia stato scongelato può essere conservato refrigerato (2-8 °C) per un massimo di 3 giorni, in verticale e protetto dalla luce (ad es. nella scatola originale).

ROCTAVIAN scongelato non deve essere utilizzato se la soluzione non è limpida e da incolore a giallo chiaro.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ROCTAVIAN

- Il principio attivo è valoctocogene roxaparvovec.
- Gli altri componenti sono disodio fosfato dodecaidrato (E339), mannitolo (E421), poloxamer 188, cloruro di sodio, sodio diidrogeno fosfato diidrato (E339) e acqua per preparazioni iniettabili.
Vedere alla fine del **paragrafo 2 ROCTAVIAN contiene sodio** per informazioni sul contenuto totale di sodio.

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

Descrizione dell’aspetto di ROCTAVIAN e contenuto della confezione

Quando scongelato, ROCTAVIAN è una soluzione per infusione limpida, da incolore a giallo chiaro. È fornita in un flaconcino.

Confezione: 1 flaconcino da 8 mL

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un’autorizzazione “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L’Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Importante: prima dell'uso di ROCTAVIAN consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Precauzioni da prendere prima di manipolare o somministrare il medicinale

Ogni flaconcino è solo monouso.

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

Durante la preparazione, la somministrazione, lo smaltimento della soluzione di valoctocogene roxaparvovec e dei materiali che sono entrati in contatto con la soluzione (rifiuti solidi e liquidi), devono essere indossati dispositivi di protezione individuale (inclusi camice, occhiali protettivi, mascherina e guanti).

ROCTAVIAN non deve essere esposto alla luce di una lampada di disinfezione a raggi ultravioletti. ROCTAVIAN deve essere preparato utilizzando una tecnica asettica.

Quando si assembla il sistema di infusione, è necessario assicurare che la superficie dei componenti a contatto con la soluzione di ROCTAVIAN consista dei materiali compatibili riportati nell'RCP.

Materiali compatibili dei componenti del sistema di infusione

Componente	Materiali compatibili
Siringhe per pompa di infusione	Corpo in polipropilene con punta dello stantuffo in gomma sintetica
Cappuccio della siringa	Polipropilene
Tubo di infusione ^a	Polietilene
Filtro in linea	Filtro in polivinilidene fluoruro con un corpo in polivinilcloruro
Catetere di infusione	Polimero a base di poliuretano
Rubinetti	Policarbonato
Aghi per estrazione dai flaconcini	Acciaio inossidabile

^a Le prolunghesse dei tubi non devono superare una lunghezza di circa 100 cm.

ROCTAVIAN deve essere infuso utilizzando una pompa a siringa a portata controllata.

Devono essere preparate le seguenti siringhe:

- Siringhe contenenti ROCTAVIAN (il numero di siringhe dipenderà dal volume della dose del paziente).
- Una siringa contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per il lavaggio della linea di infusione al termine dell'infusione di ROCTAVIAN.

Per l'infusione sono necessari filtri per infusione ad alto volume, in linea, a basso legame proteico, con una dimensione di pori di 0,22 micron e una pressione di esercizio massima adeguata per la pompa a siringa o per le impostazioni della pompa. Deve essere assicurata la disponibilità di un numero sufficiente di filtri sostitutivi, in base alle specifiche dei filtri per il volume massimo di liquido filtrato.

Scongellamento e ispezione

- ROCTAVIAN deve essere scongelato a temperatura ambiente. Non scongelare o scaldare i flaconcini in nessun altro modo. Il tempo di scongelamento è di circa 2 ore.
- Conservare ogni flaconcino nella scatola finché non si è pronti a scongelare. ROCTAVIAN è sensibile alla luce.

- Estrarre il numero richiesto di flaconcini dalle rispettive scatole.
- Ispezionare i flaconcini per verificare che non siano presenti danni ai flaconcini stessi o alle capsule di chiusura. Non usare se sono danneggiati.
- Posizionare i flaconcini in verticale. Per raggiungere uno scongelamento ottimale, distanziarli o porli in rack che siano stati tenuti a temperature ambiente.
- Confermare visivamente che tutti i flaconcini siano stati scongelati. Non deve essere visibile ghiaccio. Capovolgere molto delicatamente ogni flaconcino 5 volte per miscelare il contenuto. È importante ridurre al minimo la formazione di schiuma. Lasciare depositare la soluzione per circa 5 minuti prima di continuare.
- Quindi ispezionare visivamente i flaconcini completamente scongelati. Non utilizzare un flaconcino se la soluzione non è limpida, non è da incolore a giallo chiaro o se contiene particelle visibili.

Per la sicurezza microbiologica, conservare la soluzione scongelata nei flaconcini fino al momento in cui deve essere aspirata nelle siringhe per infusione.

Finestra temporale per ulteriore preparazione e somministrazione

Dopo lo scongelamento, l'infusione della soluzione deve essere completata entro le 10 ore del limite di stabilità in uso a 25 °C. Il tempo di infusione dipende dal volume e dalla velocità di infusione, dalla risposta del paziente e può essere, ad esempio, di 2 -5 ore o più per un paziente che pesa 100 kg.

Estrazione nelle siringhe

Utilizzando aghi appuntiti di calibro 18-21, estrarre lentamente l'intero volume calcolato della dose di ROCTAVIAN dai flaconcini nelle siringhe.

Aggiunta del filtro in linea e priming del sistema di infusione

- Inserire il filtro in linea vicino alla sede di infusione.
- Lavare il tubo e il filtro con ROCTAVIAN.
- Quando si sostituiscono i filtri durante l'infusione, usare una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per il priming e il lavaggio.

Somministrazione

- Non somministrare questo medicinale prima che la soluzione abbia raggiunto la temperatura ambiente.
- Infondere la soluzione in una vena periferica idonea, utilizzando un catetere di infusione e una pompa a siringa programmabile.
- Iniziare l'infusione a una velocità di 1 mL/min. Se è tollerata, sarà possibile aumentare la velocità ogni 30 minuti di 1 mL/min, fino a una velocità massima di 4 mL/min. Se clinicamente indicato per una reazione correlata all'infusione, ridurre la velocità o interrompere l'infusione e, se necessario, somministrare medicinali supplementari, ad esempio corticosteroidi, antistaminici sistemici e/o liquidi endovenosi per la gestione della reazione a infusione o prima di riprendere l'infusione. Quando si riprende l'infusione, iniziare a una velocità di 1 mL/min e per il resto dell'infusione prendere in considerazione il mantenimento di un livello precedentemente tollerato.
- Per assicurare che il paziente riceva la dose completa, dopo l'infusione del volume dell'ultima siringa contenente ROCTAVIAN, infondere un volume sufficiente di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) attraverso la stessa linea e lo stesso filtro, alla stessa velocità di infusione.
- Mantenere l'accesso venoso durante il successivo periodo di osservazione.

Misure da prendere in caso di esposizione accidentale

Tutti i versamenti di valoctogene roxaparvec devono essere puliti con un tampone di garza assorbente e l'area del versamento deve essere disinfettata utilizzando una soluzione di candeggina e successivamente salviette inumidite con alcol.

Precauzioni da prendere per lo smaltimento del medicinale

I medicinali inutilizzati e i rifiuti che sono stati a contatto con ROCTAVIAN (rifiuti solidi e liquidi) devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni locali per i rifiuti farmaceutici.