

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomas vetoriais/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Valoctocogene roxaparvovec é um medicamento de terapia genética que expressa a forma SQ do fator VIII da coagulação humana (hFVIII-SQ) com o domínio B eliminado. É um vetor recombinante e não replicante baseado no serotipo 5 do vírus adenoassociado AAV5 que contém o cADN do gene da forma SQ do fator VIII da coagulação humana com o domínio B eliminado, sob controlo de um promotor hepático específico.

Valoctocogene roxaparvovec é produzido num sistema de expressão de baculovírus derivado de células de *Spodoptera frugiperda* (linha celular Sf9) através de tecnologia de ADN recombinante.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada ml de solução para perfusão de valoctocogene roxaparvovec contém 2×10^{13} genomas vetoriais.

Cada frasco para injetáveis contém 16×10^{13} genomas vetoriais de valoctocogene roxaparvovec em 8 ml de solução.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 29 mg de sódio por frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Uma solução límpida, incolor a amarelo-clara, com pH de 6,9 - 7,8 e osmolaridade de 364 - 445 mOsm/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ROCTAVIAN é indicado para o tratamento de hemofilia A grave (deficiência congénita do fator VIII) em doentes adultos sem antecedentes de inibidores do fator VIII e sem anticorpos detetáveis contra o serotipo 5 do vírus adenoassociado (AAV5).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia e/ou de alterações hemorrágicas. Este medicamento deve ser administrado num local com acesso imediato ao pessoal e equipamento necessários para tratar reações relacionadas com a perfusão (ver secções 4.4 e 4.8).

ROCTAVIAN só deve ser administrado em doentes que tenham demonstrado ausência de anticorpos contra o AAV5 num ensaio validado.

Posologia

A dose recomendada de ROCTAVIAN é de 6×10^{13} genomas vétoriais por quilograma (vg/kg) de peso corporal, administrada numa única perfusão intravenosa.

Cálculo da dose do doente em mililitros (ml) e do número de frascos para injetáveis necessários

- Cálculo do volume da dose do doente em ml:

Peso corporal em kg multiplicado por 3 = dose em ml

O fator de multiplicação 3 representa a dose por quilograma (6×10^{13} vg/kg) dividida pela quantidade de genomas vétoriais por ml da solução de ROCTAVIAN (2×10^{13} vg/ml).

- Cálculo do número de frascos para injetáveis a descongelar:

Volume da dose do doente (ml) dividido por 8 = número de frascos para injetáveis a descongelar (arredondado para o número inteiro seguinte de frascos para injetáveis).

O fator de divisão 8 representa o volume mínimo de ROCTAVIAN que pode ser extraído de um frasco para injetáveis (8 ml).

Tabela 1: Exemplo do volume da dose e do número de frascos para injetáveis a descongelar

Peso do doente	Volume da dose do doente (ml) (peso corporal multiplicado por 3)	Número de frascos para injetáveis a descongelar (volume da dose dividido por 8, arredondado para o número seguinte)
70 kg	210 ml	27 frascos para injetáveis (26,25 arredondado para o número seguinte)

Descontinuação de concentrados de fator VIII/agentes hemostáticos

Ao descontinuar concentrados de fator VIII/agentes hemostáticos, os médicos devem considerar o seguinte:

- os níveis de atividade do fator VIII do doente são suficientes para prevenir episódios hemorrágicos espontâneos.
- a duração do efeito de concentrados de fator VIII/agentes hemostáticos.

Populações especiais

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de valoctocogene roxaparvovec em doentes com alterações hepáticas não foram estabelecidas. Valoctocogene roxaparvovec é contraindicado em doentes com infecções hepáticas agudas ou crónicas não controladas ou em doentes com fibrose hepática significativa conhecida, ou cirrose (ver secção 4.3). A utilização deste medicamento não é recomendada em doentes com outras alterações hepáticas (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não são recomendados quaisquer ajustes da dose para doentes com compromisso renal.

Idosos

Não são recomendados quaisquer ajustes da dose para doentes idosos. Estão disponíveis dados limitados sobre doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de ROCTAVIAN em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

ROCTAVIAN tem de ser administrado por perfusão intravenosa. Não efetue a perfusão por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Administre este medicamento num local com acesso imediato ao pessoal e equipamento necessários para tratar reações relacionadas com a perfusão (ver secções 4.4 e 4.8).

A administração de ROCTAVIAN pode ser iniciada a uma taxa de perfusão de 1 ml/min, que pode ser aumentada a cada 30 minutos em 1 ml/min até uma taxa máxima de 4 ml/min. A taxa de perfusão pode ser abrandada ou interrompida se o doente desenvolver uma reação relacionada com a perfusão (ver secção 4.4).

Para obter instruções detalhadas sobre a preparação, administração e eliminação do medicamento, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções ativas, quer sejam agudas ou crónicas não controladas; ou em doentes com fibrose hepática significativa conhecida ou cirrose (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Doentes com anticorpos preexistentes ao capsídeo do vetor AAV5

Existe experiência limitada em doentes com anticorpos preexistentes ao capsídeo do vetor AAV5. Os estudos 270-201 e 270-301 excluíram os doentes com anticorpos detetáveis contra o AAV5 durante a triagem (ver secção 5.1).

A formação de anticorpos contra o AAV5 pode acontecer após exposição natural. Como ainda não se sabe se, ou em que condições, valoctocogene roxaparvovec pode ser administrado em segurança e com eficácia na presença de anticorpos contra o AAV5, este medicamento não é indicado para utilização em doentes com anticorpos detetáveis contra o AAV5. Antes da administração, tem de ser demonstrada a inexistência de anticorpos ao AAV5, através de um ensaio devidamente validado (ver secções 4.1 e 4.2).

Reações hepáticas e possível impacto de alterações hepáticas ou substâncias hepatotóxicas

Alterações hepáticas e substâncias hepatotóxicas

Existe experiência limitada em doentes com alterações hepáticas ou que estejam a receber medicamentos potencialmente hepatotóxicos (ver secção 5.1). A segurança e eficácia de ROCTAVIAN nestas circunstâncias não foram estabelecidas. A eficácia de valoctocogene roxaparvovec depende da expressão hepatocelular da hFVIII-SQ. Não é sabido em que medida um número reduzido de células hepáticas transduzíveis (p. ex., devido a cirrose) ou uma perda de células hepáticas transduzíveis ao longo do tempo (p. ex., devido a hepatite ativa ou exposição a agentes hepatotóxicos) pode afetar o efeito terapêutico de valoctocogene roxaparvovec.

Valoctocogene roxaparvovec é contraindicado em doentes com infeções hepáticas agudas ou crónicas não controladas ou em doentes com fibrose hepática significativa conhecida ou cirrose (ver secção 4.3). Este medicamento não é recomendado para doentes com outras alterações hepáticas, alterações nos parâmetros laboratoriais hepáticos (ALT, AST, Gama-GT ou bilirrubina total superior a 1,25 vezes o LSN com base, pelo menos, nas últimas 2 medições, ou INR de 1,4 ou superior); ou doentes com antecedentes de malignidade hepática (ver Monitorização da função hepática e do fator VIII). Os doentes devem ser submetidos a rastreio de malignidade hepática antes da prescrição de valoctocogene roxaparvovec.

Antes de utilizar este medicamento em doentes com qualquer alteração hepática ou que estejam a receber medicações potencialmente hepatotóxicas, os médicos devem considerar a possibilidade de redução do efeito terapêutico e de reações hepáticas mais graves, assim como a possível necessidade de alterar os medicamentos concomitantes, dando tempo para um período de *washout*, conforme necessário (ver secções 4.5 e 4.8).

O efeito do consumo de álcool na magnitude e duração do efeito terapêutico não é conhecido. Em estudos clínicos, alguns aumentos da ALT foram atribuídos ao consumo de álcool. Recomenda-se que os doentes se abstêm de consumir álcool durante, pelo menos, um ano após a administração deste medicamento e, subsequentemente, limitem o consumo de álcool.

Reações hepáticas

Após a administração de valoctocogene roxaparvovec, a maioria dos doentes (83%) tiveram reações hepáticas, indicadas por um aumento da ALT (ver secção 4.8); algumas destas reações estiveram associadas temporalmente a uma diminuição da expressão da proteína do transgene do fator VIII. O mecanismo destas reações ainda não foi estabelecido.

A ALT e os níveis de atividade do fator VIII devem ser monitorizados após a administração de valoctocogene roxaparvovec (ver Monitorização da função hepática e do fator VIII) e o tratamento com corticosteroides deve ser instituído como resposta aos aumentos da ALT, conforme necessário, para controlar reações hepáticas e prevenir ou mitigar uma potencial redução da expressão do transgene.

Ao estabelecer a indicação e o momento da administração de valoctocogene roxaparvovec para um doente, os médicos devem garantir a disponibilidade do doente para estreita monitorização dos parâmetros laboratoriais hepáticos e da atividade do fator VIII após administração, bem como para verificar que os riscos associados ao regime de corticosteroides são aceitáveis para o doente em questão. Existe experiência limitada com regimes que utilizem outros agentes imunossupressores (ver secção 4.8).

Ensaio do fator VIII

A atividade do fator VIII produzida por ROCTAVIAN no plasma humano é maior se for medida com ensaios de coagulação de fase única (OSA), em comparação com ensaios de substrato cromogénico (CSA). Nos estudos clínicos, observou-se uma elevada correlação entre os níveis de atividade do fator VIII medidos por OSA e CSA, em toda a gama de resultados de cada ensaio. Qualquer um dos ensaios pode ser utilizado para a monitorização clínica de rotina dos níveis de atividade do fator VIII. Com base nos resultados dos estudos clínicos, é possível obter o seguinte fator de conversão aproximado entre os ensaios: OSA = 1,5 × CSA. Por exemplo, um nível de atividade do fator VIII de 50 UI/dl com CSA resulta num nível de 75 UI/dl com OSA. Foram utilizadas as seguintes análises laboratoriais essenciais em estudos clínicos: ácido elágico para OSA (foram obtidos resultados semelhantes para sílica e caulino) e fator IX bovino para CSA (foram obtidos resultados semelhantes para fator IX humano).

Ao mudar de produtos hemostáticos (por exemplo, emicizumab) antes da terapêutica com valoctocogene roxaparvovec, os médicos devem consultar a informação do medicamento correspondente para evitar a potencial interferência do ensaio de atividade do fator VIII durante o período de transição.

Monitorização da função hepática e do fator VIII

No primeiro ano após administração de ROCTAVIAN, o propósito da monitorização hepática e do fator VIII é detetar aumentos na ALT, que podem ser acompanhados pela diminuição da atividade do fator VIII e podem indicar a necessidade de introdução do tratamento com corticosteroides (ver secções 4.2 e 4.8). Após o primeiro ano de administração, a monitorização hepática e do fator VIII deve ser feita por rotina, para avaliar a saúde hepática e o risco de hemorragia, respetivamente.

Deve ser feita uma avaliação inicial da saúde hepática (incluindo provas da função hepática durante 3 meses e avaliação de fibrose recente – utilizando modalidades de imagiologia, como a elastografia por ultrassons, ou avaliações laboratoriais – durante 6 meses) antes da administração de ROCTAVIAN. Considere a obtenção de pelo menos duas medições da ALT antes da administração ou use uma média das medições anteriores da ALT para definir o valor de base da ALT do doente. Recomenda-se que a avaliação da função hepática seja realizada através de uma abordagem multidisciplinar e envolva um hepatologista para melhor ajustar a monitorização à condição específica do doente.

Recomenda-se (sempre que possível) a utilização do mesmo laboratório para as análises hepáticas iniciais e monitorização ao longo do tempo, nomeadamente durante o prazo para a tomada de decisão do tratamento com corticosteroides, para minimizar o impacto da variabilidade entre laboratórios.

Após a administração, a ALT e os níveis de atividade do fator VIII do doente devem ser monitorizados de acordo com a Tabela 2. Para auxiliar na interpretação dos resultados da ALT, a monitorização da ALT deve ser acompanhada pela monitorização da aspartato aminotransferase (AST) e da creatinofosfoquinase (CPK) para excluir outras causas dos aumentos da ALT (incluindo medicamentos ou agentes potencialmente hepatotóxicos, consumo de álcool ou exercício físico intenso). Com base nos aumentos da ALT do doente, pode ser indicado tratamento com corticosteroides (ver Tratamento com corticosteroides). Recomenda-se a monitorização semanal, conforme indicado clinicamente, durante o ajuste do corticosteroide.

Após a administração, é necessário garantir a disponibilidade do doente para uma monitorização frequente dos parâmetros laboratoriais hepáticos e da atividade do fator VIII.

Tabela 2: Monitorização da função hepática e da atividade do fator VIII

	Medições	Prazo	Frequência da monitorização^a
Antes da administração	Provas da função hepática Avaliação de fibrose recente	Durante 3 meses antes da perfusão Durante 6 meses antes da perfusão	Medição inicial
Após a administração	ALT e atividade do fator VIII ^b	Primeiras 26 semanas Semanas 26 a 52 (Ano 1)	Semanalmente A cada 2 a 4 semanas
		Ano 1 até final do Ano 2	<ul style="list-style-type: none"> • A cada 3 meses para doentes com níveis de atividade do fator VIII > 5 UI/dl • Considere a monitorização mais frequente de doentes com níveis de atividade do fator VIII ≤ 5 UI/dl e considere a estabilidade dos níveis do fator VIII e evidências de hemorragia.
		Após o Ano 2	<ul style="list-style-type: none"> • A cada 6 meses para doentes com atividade do fator VIII > 5 UI/dl • Considere a monitorização mais frequente de doentes com níveis de atividade do fator VIII ≤ 5 UI/dl e considere a estabilidade dos níveis do fator VIII e evidências de hemorragia.

^a Recomenda-se a monitorização semanal, e conforme indicado clinicamente, durante o ajuste do corticosteroide. O ajuste da frequência de monitorização também pode ser indicado, dependendo da situação individual.

^b A monitorização da ALT deve ser acompanhada pela monitorização da AST e da CPK, para excluir outras causas dos aumentos da ALT (incluindo medicamentos ou agentes potencialmente hepatotóxicos, consumo de álcool ou exercício físico intenso).

Se um doente voltar ao uso profilático de concentrados de fator VIII/agentes hemostáticos para controlo hemostático, considere seguir uma monitorização e gestão consistentes com instruções para esses agentes. Um check-up de saúde anual deve incluir provas da função hepática.

Variabilidade da atividade do fator VIII

Foi observada variabilidade entre doentes na atividade do fator VIII após a administração, não tendo sido identificado qualquer potencial fator de variabilidade. No estudo 270-301, a variabilidade entre doentes não podia ser explicada pelas características iniciais do doente, demografia ou outros fatores preditivos. Alguns doentes poderão ter baixos níveis de atividade do fator VIII a seguir ao tratamento com ROCTAVIAN, mas, ainda assim, poderão obter um benefício clínico em termos de uma redução na necessidade de fator VIII exógeno e nas taxas de hemorragia anuais. Foi observada uma tendência

de redução dos níveis de atividade do fator VIII em doentes Negros na população do estudo. Dada a reduzida dimensão da amostra, o número limite de centros com doentes Negros inscritos relativamente à população total, a existência de potenciais fatores de confusão e várias análises post-hoc, esta tendência foi insuficiente para permitir conclusões relevantes sobre as diferenças nas taxas de resposta com base na raça ou em outros fatores que influenciassem a expressão do fator VIII, após a perfusão de valoctocogene roxaparvovec. Apesar das diferenças nos níveis de atividade do fator VIII, a ABR e a utilização anual do fator VIII foi semelhante entre as raças.

Tratamento com corticosteroides

No estudo 270-301, foi iniciado o uso de corticosteroides após observação de aumento da ALT para reduzir potenciais respostas inflamatórias e possíveis reduções associadas na expressão do fator VIII. Foi administrado o regime de corticosteroídes recomendado com base na experiência clínica atual. É recomendada a consulta da informação do medicamento corticosteroide para conhecer os riscos e as precauções necessárias.

Se a ALT de um doente subir acima de $1,5 \times$ valor de base (ver definição do valor de base acima, em Monitorização da função hepática e do fator VIII) ou acima do LSN, recomenda-se avaliar outras causas dos aumentos da ALT (incluindo medicamentos ou agentes potencialmente hepatotóxicos, consumo de álcool ou exercício físico intenso). Deve ser considerada a repetição de análises laboratoriais da ALT num prazo de 24 a 48 horas e, se clinicamente indicado, a realização de exames adicionais para excluir etiologias alternativas (ver secção 4.5). Na ausência de uma causa alternativa para o aumento da ALT, o regime de corticosteroídes deve ser prontamente iniciado com uma dose diária de 60 mg de prednisona (ou dose equivalente de outro corticosteroide) durante 2 semanas. A dose diária de corticosteroídes pode ser gradualmente ajustada de forma escalonada, de acordo com a Tabela 3. Os doentes com níveis de ALT iniciais entre $> \text{LSN}$ a $1,25 \times \text{LSN}$, devem iniciar o regime de corticosteroídes descrito na Tabela 3 se a sua ALT aumentar acima de $1,5 \times$ valor de base.

Nos doentes que não alcançaram níveis de atividade do fator VIII de, pelo menos, 5 UI/dl aos 5 meses, a administração de corticosteroídes não melhorou a expressão do fator VIII. Há benefícios limitados na iniciação ou extensão de um regime de corticosteroídes para além dos 5 meses nesta população, a não ser que seja para gerir aumentos significativos da ALT ou preocupações relacionadas com a saúde hepática.

Há informações limitadas no que diz respeito aos benefícios de iniciar um novo regime com corticosteroídes após o primeiro ano da administração de ROCTAVIAN.

Tabela 3: regime de corticosteroídes recomendado em resposta aos aumentos da ALT

	Regime (prednisona ou dose equivalente de outro corticosteroide)
Dose inicial ^a	60 mg diariamente durante 2 semanas
Ajuste ^b	40 mg diariamente durante 3 semanas 30 mg diariamente durante 1 semana 20 mg diariamente durante 1 semana 10 mg diariamente durante 1 semana

^a Se a ALT continuar a aumentar ou não tiver melhorado ao fim de 2 semanas, aumente a dose do corticosteroide até ao máximo de 1,2 mg/kg, após excluir outras causas para o aumento da ALT.

^b O ajuste dos corticosteroídes pode começar após 2 semanas se os níveis da ALT se mantiverem estáveis e/ou mais cedo quando os níveis da ALT começarem a diminuir. O ajuste pode ser individualizado com base no curso da função hepática, tendo em consideração a condição médica do doente, a tolerância ao corticosteroide e potencial sintomas de privação.

Se os corticosteroides forem contraindicados, devem ser consideradas outras terapêuticas de imunossupressão. Recomenda-se a definição de uma abordagem multidisciplinar com envolvimento de um hepatologista, de modo a melhor ajustar a alternativa aos corticosteroides e a monitorização à condição específica do doente. Os médicos devem também considerar a descontinuação de corticosteroides nos casos em que os mesmos são ineficazes ou não tolerados. Existe experiência limitada na utilização de agentes imunossupressores alternativos (ver secção 4.8). Se, apesar da toma da dose máxima de corticosteroides durante 4 semanas, a ALT não melhorar e estiver acima de $3 \times$ LSN, podem ser considerados agentes imunossupressores alternativos e, além disso, considerar outros diagnósticos para causas alternativas do aumento da ALT.

Existem investigações em curso para determinar o regime de corticosteroides ideal.

A capacidade de o doente receber corticosteroides que possam ser considerados necessários durante um período de tempo prolongado deve ser devidamente avaliada. É necessário garantir que os riscos associados ao regime descrito, são provavelmente aceitáveis para o doente em questão.

Reações relacionadas com a perfusão

As reações relacionadas com a perfusão de valoctocogene roxaparvovec podem ter diversas manifestações (tais como manifestações na pele, mucosas, respiratórias, gastrointestinais e cardiovasculares, e pirexia) e podem exigir uma redução da velocidade de perfusão, interrupção da perfusão, intervenção farmacológica e observação prolongada (ver secções 4.2 e 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados durante e após a perfusão, para detetar possíveis reações agudas à perfusão (ver secção 4.8). Devem ser fornecidas instruções ao doente no momento da alta, no sentido de procurar auxílio médico em caso de uma reação nova ou recorrente.

Risco de episódios trombóticos

Um aumento da atividade do fator VIII num doente pode contribuir para o seu risco individual e multifatorial de episódios trombóticos venosos e arteriais. Não existe experiência em doentes com antecedentes relevantes de episódios tromboembólicos/trombóticos venosos ou arteriais ou antecedentes conhecidos de trombofilia.

Alguns doentes apresentaram elevações da atividade do fator VIII para níveis superiores ao LSN (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser avaliados antes e após a administração de valoctocogene roxaparvovec relativamente a fatores de risco de trombose e fatores de risco cardiovascular geral. Com base nos níveis de atividade do fator VIII alcançados, deve-se aconselhar os doentes de acordo com a sua condição individual. Os doentes devem procurar auxílio médico imediato se observarem sinais ou sintomas que possam indicar um episódio trombótico.

Métodos contraceptivos em relação à excreção de ADN do transgene no esperma

Os doentes do sexo masculino devem ser informados sobre a necessidade de utilização de métodos contraceptivos por parte dos mesmos e das parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar (ver secção 4.6).

Dádiva de sangue, órgãos, tecidos e células

Há falta de experiência com dádivas de sangue ou de órgãos, tecidos e células para transplante após a terapia genética baseada em vetores de AAV. Por este motivo, os doentes tratados com este medicamento não podem doar sangue, nem órgãos, tecidos ou células para transplante. Esta informação encontra-se disponível no cartão do doente que deve ser dado ao doente após o tratamento.

Doentes imunocomprometidos

Nenhum doente imunocomprometido, incluindo doentes submetidos a tratamento de imunossupressão durante os 30 dias anteriores à perfusão de valoctocogene roxaparvovec, foi inscrito nos estudos clínicos de pré-registo. A segurança e eficácia deste medicamento nestes doentes não foram estabelecidas. A utilização em doentes imunocomprometidos baseia-se na apreciação feita pelo médico prescritor, considerando a saúde geral do doente e a potencial utilização de corticosteroides depois do tratamento com valoctocogene roxaparvovec.

Doentes positivos para VIH

Apenas alguns doentes positivos para VIH foram tratados com valoctocogene roxaparvovec integrados nos estudos clínicos. Desses, um doente sofreu aumento das enzimas hepáticas sugestivas de uma interação com efavirenz no regime de tratamento do VIH do doente. Dado o risco de hepatotoxicidade e/ou o efeito no fator VIII, o regime terapêutico antirretroviral existente de um doente com VIH deve ser cuidadosamente avaliado antes de iniciar o tratamento e após o tratamento com valoctocogene roxaparvovec. O médico responsável pelo tratamento da infecção por VIH deve ser consultado para considerar se existe um regime terapêutico antirretroviral menos hepatotóxico e adequado para o doente e, se indicado, mudar o doente para o novo regime terapêutico antirretroviral logo que possível (ver secção 4.5).

Doentes com infeções ativas

Não existe experiência de administração de ROCTAVIAN em doentes com infeções agudas (tais como infeções respiratórias agudas ou hepatite aguda) ou crónicas não controladas (tais como hepatite B ativa crónica). É possível que estas infeções afetem a resposta a valoctocogene roxaparvovec e reduzam a respetiva eficácia e/ou causem reações adversas. Por este motivo, o medicamento é contraindicado em doentes com este tipo de infeções (ver secção 4.3). Se houver sinais ou sintomas de infeções ativas agudas ou crónicas não controladas, o tratamento tem de ser adiado até a infecção estar resolvida ou controlada.

Doentes com inibidores do fator VIII, monitorização de inibidores

Os doentes que apresentem ou tenham apresentado inibidores (anticorpos neutralizantes) do fator VIII foram excluídos da participação nos estudos clínicos. Não é sabido se ou em que medida estes inibidores afetam a segurança ou a eficácia de valoctocogene roxaparvovec.

Todos os doentes permaneceram negativos para inibidores do fator VIII em todos os momentos de recolha de dados avaliados pós-perfusão.

ROCTAVIAN não é indicado para utilização em doentes com antecedentes de inibidores do fator VIII.

Após a administração de valoctocogene roxaparvovec, os doentes devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII utilizando as observações clínicas e análises laboratoriais adequadas.

Utilização de concentrados do fator VIII ou agentes hemostáticos após o tratamento com valoctocogene roxaparvovec

Após a administração de valoctocogene roxaparvovec:

- devem ser usados concentrados de fator VIII/agentes hemostáticos em caso de procedimentos invasivos, cirurgia, traumatismo ou hemorragias, de acordo com as diretrizes atuais de tratamento relativas ao tratamento da hemofilia e com base nos níveis atuais de atividade do fator VIII do doente.

- Se os níveis de atividade do fator VIII do doente estiverem consistentemente abaixo de 5 UI/dl e o doente tiver episódios hemorrágicos espontâneos e recorrentes, os médicos devem considerar a utilização de concentrados de fator VIII/agentes hemostáticos para minimizar tais episódios, de acordo com as diretrizes de tratamento relativas ao tratamento da hemofilia. As articulações-alvo devem ser tratadas de acordo com as diretrizes de tratamento relevantes.

Repetição do tratamento e impacto sobre outras terapias mediadas com AAV

Ainda não se sabe se é possível repetir a terapia com valoctocogene roxaparvovec, ou sob que condições, e em que medida os anticorpos de reação cruzada podem interagir com os capsídeos de vetores de AAV utilizados por outras terapias genéticas, com possível impacto na eficácia das mesmas.

Risco de malignidade em resultado da integração do vetor

Foi realizada uma análise do local de integração em amostras hepáticas de 5 doentes tratados com ROCTAVIAN em estudos clínicos. As amostras foram colhidas aproximadamente 0,5–4,1 anos após a dose. A integração do vetor no ADN genómico humano foi observada em todas as amostras.

ROCTAVIAN também pode inserir-se no ADN de outras células do corpo humano (conforme observado em amostras de ADN da parótida de um doente tratado com ROCTAVIAN num estudo clínico). A relevância clínica de acontecimentos de integração individual não é conhecida, até à data, mas reconhece-se que os acontecimentos de integração individual poderiam eventualmente contribuir para um risco de malignidade (ver secção 5.3).

Até à data, nenhum caso de neoplasia maligna associada ao tratamento com ROCTAVIAN foi comunicada. Caso ocorra uma neoplasia maligna, o titular da autorização de introdução no mercado deve ser contactado para obter instruções sobre a colheita de amostras de doentes para análise do local da integração.

Seguimento de longo prazo

Espera-se que os doentes sejam inscritos num registo para seguir doentes com hemofilia durante 15 anos, para fundamentar a eficácia e segurança a longo prazo desta terapia genética.

Teor de sódio

Este medicamento contém 29 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os medicamentos atuais do doente devem ser revistos antes da administração de valoctocogene roxaparvovec para determinar se necessitam de ser modificados para prevenir antecipadamente quaisquer interações descritas nesta secção.

A medicação concomitante do doente deve ser monitorizada após a administração de valoctocogene roxaparvovec, sobretudo durante o primeiro ano, e avaliada a necessidade de alterar os medicamentos concomitantes com base no risco e estado hepático do doente. Quando é iniciado um novo medicamento, recomenda-se uma monitorização atenta da ALT e dos níveis de atividade do fator VIII (por ex., semanalmente e/ou a cada 2 semanas durante o primeiro mês) para avaliar possíveis efeitos em ambos os níveis.

Não foram realizados estudos de interação *in vivo*.

Medicamentos ou substâncias hepatotóxicos

Devido à experiência limitada, os medicamentos hepatotóxicos ou substâncias hepatóxicas devem ser utilizados com cautela. A segurança e eficácia de valoctocogene roxaparvovec nestas circunstâncias não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Antes de administrar valoctocogene roxaparvovec em doentes a receber medicamentos possivelmente hepatotóxicos ou a utilizar outros agentes hepatotóxicos (incluindo álcool, produtos à base de plantas e suplementos nutricionais possivelmente hepatotóxicos) e quando tiver de tomar uma decisão sobre a aceitabilidade do uso destes agentes após o tratamento com valoctocogene roxaparvovec, os médicos devem ter em consideração que estes podem reduzir a eficácia de valoctocogene roxaparvovec e aumentar o risco de reações hepáticas mais graves, especialmente durante o primeiro ano após a administração de valoctocogene roxaparvovec (ver secção 4.4).

Isotretinoína

Num dos doentes, foi detetada uma diminuição da atividade do fator VIII sem elevação da ALT depois de iniciar o tratamento com isotretinoína sistémica (após a perfusão de valoctocogene roxaparvovec); a atividade do fator VIII foi de 75 UI/dl na semana 60 e reduziu transitoriamente para < 3 UI/dl na semana 64, após iniciar a isotretinoína. Depois de descontinuar a isotretinoína (na semana 72), a atividade do fator VIII recuperou para 46 UI/dl na semana 122. Um estudo *in vitro* com hepatócitos primários humanos indicou que a isotretinoína suprimiu a expressão do fator VIII independentemente de hepatotoxicidade. A isotretinoína não é recomendada em doentes que estão a receber valoctocogene roxaparvovec.

Efavirenz

Um doente seropositivo tratado com um regime terapêutico antirretroviral que consistia em efavirenz, lamivudina e tenofovir teve elevações de grau 3 dos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE) de ALT, AST e Gama-GT ($> 5,0 \times \text{LSN}$) e uma elevação de grau 1 da bilirrubina sérica ($> \text{LSN}$ e até $1,5 \times \text{LSN}$) na semana 4, sugerindo uma interação com efavirenz (ver secção 4.4). A reação não respondeu ao tratamento com corticosteroides, mas respondeu à remoção de efavirenz e foi resolvida após o seu regime terapêutico antirretroviral ser alterado para um regime sem efavirenz. O doente regressou depois à terapêutica profilática com a utilização de concentrados de fator VIII/agentes hemostáticos. Um estudo *in vitro* com hepatócitos primários humanos indicou que o efavirenz suprimiu a expressão do fator VIII independentemente de hepatotoxicidade. O efavirenz não é recomendado em doentes que estão a receber valoctocogene roxaparvovec. Deve ser considerada a utilização de tratamentos sem efavirenz.

Interações com agentes que podem reduzir ou aumentar a concentração de corticosteroides no plasma

Os agentes que podem reduzir ou aumentar a concentração de corticosteroides no plasma (p. ex., agentes que induzem ou inibem o citocromo P450 3A4) podem diminuir a eficácia do regime de corticosteroides ou aumentar os respetivos efeitos indesejáveis (ver secção 4.4).

Vacinação

Antes da perfusão de valoctocogene roxaparvovec, garanta que a vacinação do doente se encontra atualizada. O agendamento de vacinação do doente pode ter de ser ajustado para incluir o tratamento imunomodulador concomitante (ver secção 4.4). Não devem ser administradas vacinas vivas aos doentes durante o tratamento imunomodulador.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Não foram realizados estudos de fertilidade animal/embriofetais para determinar se a utilização em mulheres com potencial para engravidar e durante a gravidez pode ser nociva para o recém-nascido (risco teórico de integração do vetor viral em células fetais através de transmissão vertical).

Adicionalmente, não existem dados disponíveis para poder recomendar uma duração específica da utilização de métodos contraceptivos em mulheres com potencial para engravidar. Deste modo, ROCTAVIAN não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar.

Contraceção após a administração a doentes do sexo masculino

Nos estudos clínicos, após a administração de ROCTAVIAN, o ADN do transgene foi temporariamente detetável no esperma (ver secções 4.4 e 5.2).

Durante 6 meses após a administração de ROCTAVIAN

- os doentes tratados com potencial reprodutivo e as respetivas parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar têm de evitar ou adiar a gravidez através de contraceção eficaz de barreira dupla e
- os doentes do sexo masculino não podem doar esperma.

Gravidez

Não existe experiência sobre a utilização deste medicamento durante a gravidez. Não foram realizados estudos da reprodução em animais com ROCTAVIAN. Não se sabe se este medicamento pode ser nocivo para o feto quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. ROCTAVIAN não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se valoctocogene roxaparvovec é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. ROCTAVIAN não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foram realizados estudos clínicos ou não clínicos para avaliar o efeito de valoctocogene roxaparvovec sobre a fertilidade (consulte Contraceção após a administração a doentes do sexo masculino).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A perfusão de valoctocogene roxaparvovec pode ter efeitos reduzidos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido à ocorrência de possíveis reações adversas como, por exemplo, pré-sincope temporária, fadiga e cefaleia, que ocorreram pouco tempo após a administração de valoctocogene roxaparvovec, os doentes devem ser aconselhados a ter cautela durante a condução e utilização de máquinas até terem a certeza que não estão a sofrer efeitos adversos relacionados com este medicamento (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes a ROCTAVIAN foram aumentos da ALT (83%), AST (70%), LDH (57%) e CPK (48%), náuseas (37%) e cefaleia (35%).

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas descritas baseiam-se num total de 141 doentes dos estudos 270-201 e 270-301, todos com dose de 6×10^{13} vg/kg e acompanhados durante 375 semanas, no máximo (ver secção 5.1).

As reações adversas encontram-se listadas pelo sistema de classe de órgãos corporais da MedDRA e pela frequência. As frequências estão categorizadas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4: Lista tabelada das reações adversas a valoctocogene roxaparvovec

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Reação adversa	Frequência
Infeções e infestações	Sintomas gripais	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Níveis de atividade do fator VIII acima do LSN ^a	Muito frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reação de hipersensibilidade ^b	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes
	Tonturas ^b	Frequentes
	Pré-síncope ^b	Pouco frequentes
Cardiopatias	Tensão arterial aumentada ^b	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia ^b	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia	Muito frequentes
	Dispepsia	Frequentes
Afeções hepatobiliares ^c	ALT aumentada, AST aumentada, Gama-GT aumentada, bilirrubina aumentada e LDH aumentada	Muito frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^d , prurido ^b	Frequentes
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	CPK aumentada	Muito frequentes
	Mialgia	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ^e	Muito frequentes
	Reação relacionada com a perfusão ^f	Frequentes

^a Uma ou mais instâncias dos níveis de atividade do fator VIII > 170 UI/dl (LSN do CSA usado) ou > 150 UI/dl (LSN da OSA usada). Ver Descrição de uma seleção de reações adversas

^b Considerada uma reação adversa apenas durante as primeiras 48 horas após a perfusão.

^c Reflete as anormalidades laboratoriais acima do LSN.

^d Erupção cutânea inclui erupção cutânea maculopapular e urticária.

^e Fadiga inclui letargia e mal-estar.

^f As reações relacionadas com a perfusão incluem manifestações como na pele, mucosas e vias respiratórias (incluindo urticária, prurido, erupção cutânea maculopapular, espirros, tosse, dispneia, rinorreia, olhos lacrimejantes e formigueiro na garganta), gastrointestinais (incluindo náuseas e diarreia), cardiovasculares (incluindo tensão arterial aumentada, hipotensão, taquicardia e pré-síncope) e musculoesqueléticas (incluindo mialgia e dor na região lombar), assim como pirexia, calafrios e arrepios.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

Onze doentes (8%; 11/141) apresentaram reações relacionadas com a perfusão com sintomas durante a perfusão ou no prazo de 6 horas após a conclusão da perfusão, que incluíam pelo menos um dos seguintes: manifestações na pele, mucosas e vias respiratórias (incluindo urticária, prurido, erupção cutânea maculopapular, espirro, tosse, dispneia, rinorreia, olhos lacrimejantes e formigueiro na garganta), manifestações gastrointestinais (incluindo náuseas e diarreia), manifestações cardiovasculares (incluindo tensão arterial aumentada, hipotensão, taquicardia e pré-síncope) e manifestações musculoesqueléticas (incluindo miofagia e dor na região lombar), assim como pirexia, calafrios, arrepios. O tempo mediano até ao aparecimento da reação foi de 1 hora (intervalo: 0,25; 5,87) desde o início da perfusão e a duração mediana foi de 1 hora. Quatro doentes tiveram reações durante a perfusão. Três desses doentes tiveram uma reação de hipersensibilidade de grau 3 (CTCAE) e foi necessário interromper a perfusão temporariamente e, em seguida, a perfusão foi reiniciada a um ritmo mais lento. Todos os doentes que sofreram reações relacionadas com a perfusão concluíram a respetiva perfusão. Sete dos 11 doentes receberam uma ou mais das seguintes medicações: anti-histamínicos, corticosteroides sistémicos e/ou antieméticos. Adicionalmente, 1 doente recebeu fluídos por via intravenosa e adrenalina. Todas as ocorrências de reações relacionadas com a perfusão resolveram-se sem sequelas.

Alterações laboratoriais hepáticas

A tabela 5 descreve as alterações laboratoriais hepáticas após a administração de ROCTAVIAN. Os aumentos da ALT são caracterizados ainda mais, visto que podem ser acompanhados pela diminuição da atividade do fator VIII e podem indicar a necessidade de introdução do tratamento com corticosteroides (ver secção 4.4).

Tabela 5: Alterações laboratoriais hepáticas em doentes administrados com 6×10^{13} vg/kg nos estudos 270-201 e 270-301

	Número de doentes (%) N = 141
Aumentos da ALT > LSN	117 (83%)
CTCAE de grau 2 ^a	29 (21%)
CTCAE de grau 3 ^b	12 (9%)
Aumentos da AST > LSN^c	98 (70%)
CTCAE de grau 2 ^a	16 (11%)
CTCAE de grau 3 ^b	10 (7%)
Aumentos da Gama-GT > LSN^c	25 (18%)
CTCAE de grau 2 ^a	3 (2%)
CTCAE de grau 3 ^b	2 (1%)
Aumentos da bilirrubina > LSN^{c,d}	20 (14%)
CTCAE de grau 2 ^e	4 (3%)
CTCAE de grau 3 ^f	1 (1%)
Aumentos da LDH > LSN	81 (57%)

^a CTCAE de Grau 2: > 3 e até 5 × LSN

^b CTCAE de Grau 3: > 5 × LSN

^c Valores pós-base baseados no Grau CTCAE mais elevado

^d Nenhum doente teve aumentos CTCAE de Grau 3

^e CTCAE de Grau 2: > 1,5 e até 3 × LSN

^f CTCAE de Grau 3: > 3 e até 10 × LSN

Aumentos da ALT

Quarenta e quatro por cento dos aumentos da ALT acima do LSN ocorreram nas primeiras 26 semanas; 29% dos aumentos da ALT ocorreu entre as semanas 27 a 52 e 27% dos aumentos da ALT ocorreram depois das 52 semanas após a administração. A duração mediana de aumentos da ALT acima do LSN foi de 3 semanas. Noventa e sete dos 141 doentes (69%) tiveram dois ou mais episódios de aumentos da ALT acima do LSN.

Doze (9%) dos doentes tiveram aumentos da ALT de Grau 3 (15 episódios no total). O intervalo de aumentos da ALT de Grau 3 foi de 216 UI/dl a 623 UI/dl. A maioria dos aumentos da ALT de Grau 3 (73%) ocorreu nas primeiras 26 semanas, 3 (20%) ocorreram entre as semanas 27 a 52 e 1 (7%) ocorreu depois das 52 semanas após a administração. Todos os aumentos da ALT de Grau 3 resolveram-se sem corticosteroides, incluindo 2 doentes que receberam metilprednisolona IV.

Nos doentes que tiveram aumentos da ALT acima do LSN, o tempo (intervalo) mediano para a redução inicial da ALT (definido como a primeira queda de pelo menos 10 U/l ou $ALT \leq LSN$), após um novo curso de corticosteroides u aumento da dose de corticosteroides foi de 8 (2; 71) dias.

Utilização de agentes imunossupressores para prevenir ou mitigar elevações da ALT

No estudo 270-301, 106 dos 134 doentes (79%) que receberam tratamento com corticosteroides (prednisona ou prednisolona) em resposta aos aumentos da ALT, iniciando numa mediana de 8 semanas após a administração de ROCTAVIAN. A maioria destes doentes (93%; 99 de 106) iniciaram tratamento com corticosteroides nas primeiras 26 semanas, 6 doentes (6%) iniciaram tratamento com corticosteroides entre as semanas 26 e 52 e 1 doente iniciou tratamento com corticosteroides após as 52 semanas. O intervalo de tempo para início dos corticosteroides foi motivado pela variabilidade de tempo na primeira elevação da ALT entre os doentes e pelas diferenças nos critérios definidos da ALT para início de corticosteroides que mudaram durante o curso do estudo. A mediana de duração total (intervalo) da utilização de corticosteroides (incluindo a repetição do tratamento) foi de 33 (3; 120) semanas. Foi também observado um regime de corticosteroides prolongado em doentes que não alcançaram um nível de atividade do fator VIII > 5 UI/dl (respondedores baixos). O prolongamento da duração do tratamento com corticosteroides não resultou num benefício significativo para os níveis do fator VIII (ver secção 4.4).

No estudo 270-301, os doentes receberam outros agentes imunossupressores (AIS) que não prednisona ou prednisolona, devido à intolerância a corticosteroides ou à ineficácia dos corticosteroides. Dezanove (14%) doentes registaram níveis de ALT acima do LSN antes de receberem AIS. Estas medicações incluíram um ou mais dos seguintes: tacrolimus, micofenolato de mofetil e budesonida. Foi administrada metilprednisolona IV a 2 doentes devido a aumentos da ALT de nível 3.

Um estudo aberto (270-303) foi realizado em 22 doentes para avaliar o efeito do tratamento com corticosteroides profiláticos a partir do dia da perfusão de ROCTAVIAN. Os doentes que receberam corticosteroides profiláticos tiveram uma redução dos níveis de atividade do fator VIII à semana 52 em comparação com os doentes do estudo 270-301. Este tratamento com corticosteroides profiláticos estava associado a um menor número de ocorrências de aumentos da ALT acima do SLN; contudo, o nível de gravidade de aumentos da ALT era semelhante àqueles observados com o tratamento com corticosteroides reativos utilizados no estudo 270-301 e recomendados na secção 4.4.

Níveis de atividade do fator VIII acima do LSN

Nos estudos 270-201 e 270-301, foram observados doentes com uma ou mais instâncias dos níveis de atividade do fator VIII acima do LSN (ver Tabela 6 e secção 4.4). Dois doentes tiveram níveis de atividade do fator VIII transitórios acima dos limites de quantificação dos ensaios (> 463 UI/dl para CSA e > 500 UI/dl para OSA). Um doente recebeu enoxaparina para profilaxia de tromboembolismo venoso com base nos fatores de risco individuais desse doente. Três dos 38 (8%) doentes no estudo 270-301 e nenhum dos doentes no estudo 270-201 tinham os seus níveis de atividade do fator VIII ainda acima do LSN no momento do corte de dados.

Tabela 6: Níveis de atividade do fator VIII acima do LSN^a

	População ITT do estudo 270-301 (N = 134)		Grupo 6×10^{13} vg/kg do estudo 270-201 (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Proporção de doentes N (%)	38 (28%)	16 (12%)	4 (57%)	2 (29%)
Momento da primeira medição do fator VIII > LSN (semanas)				
Média (DP)	15,2 (7,8)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Mediana (Intervalo)	13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
Duração das medições do fator VIII > LSN (semanas)				
Média (DP)	37,4 (52,7)	31,2 (48,5)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Mediana (Intervalo)	11,8 (0,7; 197,7)	13,5 (0,7; 167,0)	31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (2,0; 2,7)

^a LSN > 150 UI/dl para OSA e LSN > 170 UI/dl para CSA

Imunogenicidade

Nos estudos 270-201 e 270-301, todos os doentes que receberam tratamento tiveram que ter um resultado negativo para a presença de anticorpos contra o AAV5 e negativo ($< 0,6$ BU) para a presença de inibidores do fator VIII num ensaio Bethesda modificado por Nijmegen após, um tempo de vida mínimo de 150 dias de exposição à terapêutica de substituição do fator VIII (ver secções 4.1 e 4.4).

Após a perfusão de ROCTAVIAN, todos os doentes permaneceram negativos para inibidores do fator VIII em todos os momentos de recolha de dados avaliados pós-perfusão até ao momento do cut-off dos dados.

Todos os doentes apresentaram seroconversão e estavam positivos para anticorpos contra AAV5 no prazo de 8 semanas após a administração. Os títulos médios de anticorpos totais contra AAV5 atingiram o pico na semana 36 após a administração e mantiveram-se estáveis até ao último teste destes valores.

Os doentes tratados com ROCTAVIAN foram testados relativamente a respostas imunitárias celulares contra o capsídeo de AAV5 e o produto de transgene do fator VIII utilizando um ensaio IFN- γ ELISpot. Foram detetadas respostas imunitárias celulares específicas para o capsídeo do vetor de AAV5, com início na semana 2 após a administração da dose e frequentemente rejeitadas ou revertidas para negativas após as primeiras 52 semanas, na maioria dos doentes com dados disponíveis.

Foram detetadas respostas específicas do fator VIII em poucos sujeitos, frequentemente esporádicas num único momento e revertidas para negativas na maioria dos doentes. Não foi possível estabelecer associações entre as respostas imunitárias celulares do fator VIII e a ALT ou medições da atividade do fator VIII.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência com a perfusão accidental de um volume de dose demasiado alto. Se for considerado necessário, o tratamento de uma sobredosagem deve ser um tratamento sintomático e de suporte. A administração de doses superiores ao recomendado pode resultar em maiores níveis de atividade do fator VIII e pode estar teoricamente associada a um maior risco de episódios trombóticos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágico, fatores de coagulação de sangue, código ATC: B02BD15

Mecanismo de ação

Valoctocogene roxaparvovec é uma terapia genética baseada no serótipo 5 do vírus adenoassociado (AAV5) que causa a expressão da forma SQ do fator VIII da coagulação humana (hFVIII-SQ) com o domínio B eliminado, sob controlo de um promotor hepático específico. A hFVIII-SQ expressa substitui o fator de coagulação VIII em falta, o qual é necessário para uma hemostase eficaz. Após a perfusão de valoctocogene roxaparvovec, o ADN do vetor é processado *in vivo* para formar transgenes na forma episomal de comprimento total que persistem enquanto o ADN estável forma essa produção de suporte a longo prazo de hFVIII-SQ.

Efeitos farmacodinâmicos

O efeito farmacodinâmico de valoctocogene roxaparvovec foi avaliado através dos níveis de atividade do fator VIII na circulação (ver subsecção Eficácia e segurança clínicas abaixo).

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de uma única perfusão intravenosa de 6×10^{13} vg/kg de valoctocogene roxaparvovec foi avaliada num estudo aberto de braço único de Fase 3 (estudo 270-301) em adultos do sexo masculino (de idade igual ou superior a 18 anos) com hemofilia A grave (atividade residual do fator VIII ≤ 1 UI/dl). Os doentes tinham sido tratados com terapêutica de substituição do fator VIII durante, pelo menos, 12 meses antes de serem incluídos no estudo e foram expostos a concentrados do fator VIII.

O estudo excluiu doentes com infecção ativa por hepatite B ou C, antes da biópsia do fígado demonstrar fibrose significativa (estágio 3 ou 4 na escala de Batts-Ludwig ou equivalente), cirrose hepática conhecida ou antecedentes de malignidade hepática. Com exceção da bilirrubina total elevada em 2 doentes com síndrome de Gilbert, os valores de ALT, AST, Gama-GT, bilirrubina e fosfatase alcalina estavam normais ou abaixo de $1,25 \times$ LSN no estudo 270-301. Foram critérios de exclusão os anticorpos detetáveis contra AAV5 na triagem, infecções ativas e/ou antecedentes relevantes de episódios tromboembólicos/trombóticos venosos ou arteriais (fora das tromboses associadas ao cateter) ou trombofilia conhecida no estudo 270-301. Os doentes com estado imunocomprometido (incluindo doentes a tomar medicamentos imunossupressores) foram excluídos. Ver secção 4.4.

No estudo 270-301, 134 doentes (população com intenção de tratar; ITT), com idades entre os 18 e os 70 anos (mediana: 30 anos; 1 doente (0,7%) tinha \geq 65 anos), receberam 6×10^{13} vg/kg de ROCTAVIAN com seguimento entre as semanas 66 a 266 (média: 221 semanas). A população era 72% Branca (96 doentes), 14% Asiática (19 doentes), 11% Negra (15 doentes) e 3% Outra ou não especificada. Centro e trinta e dois (132) doentes eram seronegativos (população de intenção de tratar modificada (mITT). Cento e doze (112) doentes participaram anteriormente num estudo não intervencional (NIS) com, pelo menos, 6 meses de recolha de dados prospetivos do valor de base antes da inscrição no estudo 270-301. Cento e seis dos 134 doentes iniciaram tratamento com corticosteroides apenas como resposta a elevações da ALT (geralmente com a dose inicial de 60 mg/dia e redução gradual subsequentemente); ver secção 4.8.

O *endpoint* primário de eficácia foi a alteração na atividade do fator VIII na semana 208 após a perfusão de ROCTAVIAN em relação ao valor de base (imputado com 1 UI/dl) conforme medido pelo CSA. Os *endpoints* secundários da eficácia foram a alteração da ABR que exigia fator VIII exógeno e a utilização anualizada de fator VIII exógeno em relação ao valor de base, no período de profilaxia após o fator VIII.

Atividade do fator VIII

Os níveis de atividade do fator VIII (UI/dl) ao longo do tempo após a perfusão de ROCTAVIAN encontram-se relatados na Tabela 7 tanto por CSA como por OSA. Foram utilizadas as seguintes análises laboratoriais essenciais em estudos clínicos: ácido elágico para OSA (foram obtidos resultados semelhantes para sílica e caulino) e fator IX bovino para CSA (foram obtidos resultados semelhantes para fator IX humano). O perfil de tempo da atividade do fator VIII é geralmente caracterizado por uma resposta trifásica com aumento rápido aproximadamente nos primeiros 6 meses, seguido por uma redução inicial e, de seguida, uma diminuição mais gradual daí em diante.

Tabela 7: Níveis de atividade do fator VIII (UI/dl) no tempo em doentes com hemofilia A grave^a (População ITT; N = 134)

Momento temporal	Doentes (n)	Nível de atividade do fator VIII (UI/dl) ^b	
		CSA	OSA
Mês 6			
Média (DP)	134	52,6 (54,8)	80,8 (79,5)
Mediana (Intervalo)		38,1 (0; 367,3)	60,5 (1,8; 483,9)
Mês 12			
Média (DP)	134	42,4 (45,3)	63,4 (64,5)
Mediana (Intervalo)		23,9 (0; 231,2)	40,2 (0; 311,1)
Mês 18			
Média (DP)	134	26,1 (30,8)	38,6 (44,1)
Mediana (Intervalo)		13,2 (0; 167,9)	21,4 (0; 232,2)
Mês 24			
Média (DP)	134	22,7 (32,9)	35,5 (47,2)
Mediana (Intervalo)		11,6 (0; 187,1)	21,3 (0; 271,3)
Mês 36			
Média (DP)	134	18,2 (30,6)	27,8 (40,7)
Mediana (Intervalo)		8,2 (0; 217,7)	16,0 (0; 291,4)
Mês 48			
Média (DP)	132 ^c	15,8 (28,7)	26,7 (45,5)
Mediana (Intervalo)		6,5 (0; 197,9)	13,2 (0; 306,9)

^a Doentes com fator VIII residual \leq 1 UI/dl, evidenciado pelos antecedentes médicos.

^b Com base na mediana de medições do nível de atividade do fator VIII realizadas durante as semanas 23 a 26 no mês 6, durante as semanas 49 a 52 no mês 12, uma janela de 4 semanas junto da semana 76 no mês 18, uma janela de 4 semanas junto da semana 104 no mês 24, uma janela de 6 semanas junto da semana 156 no mês 36 e uma janela de 6 semanas junto da semana 208 no mês 48.

^c Dois doentes na população ITT não chegaram ao mês 48 no momento do corte de dados.

A proporção de doentes que alcançaram o limiar de nível de atividade do fator VIII encontra-se apresentada na Tabela 8 tanto em CSA como OSA. A maioria (95%) dos doentes que alcançou níveis de atividade do fator VIII de ≥ 5 UI/dl consegui-o cerca de 5 meses após a perfusão.

Tabela 8: Doentes que alcançaram o limiar de atividade do fator VIII por ano (população ITT; N = 134)

Limiar de atividade do fator VIII alcançado por ensaio ^a	Ano 1 N = 134 n (%)	Ano 2 N = 134 n (%)	Ano 3 N = 134 n (%)	Ano 4 N = 132 ^b n (%)
CSA				
> 150 UI/dl	7 (5%)	2 (1%)	2 (1%)	2 (2%)
40 - \leq 150 UI/dl	42 (31%)	19 (14%)	12 (9%)	8 (6%)
15 - < 40 UI/dl	46 (34%)	33 (25%)	26 (19%)	29 (22%)
5 - < 15 UI/dl	23 (17%)	45 (34%)	47 (35%)	39 (30%)
3 - < 5 UI/dl	3 (2%)	14 (10%)	14 (10%)	18 (14%)
< 3 UI/dl ^c	13 (10%)	21 (16%)	33 (25%)	36 (27%)
OSA				
> 150 UI/dl	13 (10%)	5 (4%)	3 (2%)	4 (3%)
40 - \leq 150 UI/dl	55 (41%)	31 (23%)	22 (16%)	18 (14%)
15 - < 40 UI/dl	43 (32%)	45 (34%)	45 (34%)	39 (30%)
5 - < 15 UI/dl	13 (10%)	31 (23%)	36 (27%)	41 (31%)
1 - < 5 UI/dl	8 (6%)	14 (10%)	16 (12%)	15 (11%)
< 1 UI/dl ^c	2 (1%)	8 (6%)	12 (9%)	15 (11%)

^a Com base na mediana de medições do nível de atividade do fator VIII realizadas durante as semanas 49 a 52 no ano 1, uma janela de 4 semanas junto à semana 104 no ano 2, uma janela de 6 semanas junto à semana 156 no ano 3 e uma janela de 6 semanas junto à semana 208 no ano 4.

^b Dois doentes na população ITT não chegaram ao ano 4 no momento do corte de dados.

^c 3 UI/dl é o limite inferior de quantificação de CSA usado e 1 UI/dl é o limite inferior de quantificação de OSA usado.

Frequência anual de hemorragias e utilização de fator VIII exógeno anual

A Tabela 9 descreve os resultados da ABR e da utilização do fator VIII exógeno após o tratamento com ROCTAVIAN no estudo 270-301 para os doentes previamente inscritos no estudo não intervencional.

Tabela 9: ABR e utilização do fator VIII anual de base e profilaxia após fator VIII

	Estudo 270-301 Doentes do estudo não intervencional (NIS) N = 112		
	Valor de base	Período de profilaxia pós fator VIII	
Duração da recolha de dados (semana)	Média (DP) Mediana (Intervalo)	36,5 (9,4) 32,9 (26; 68)	210,5 (19,5) 209,4 (88; 242)
ABR (hemorragias/ano) para hemorragias tratadas com substituição do fator VIII exógeno			
Global^a	Média (DP) Mediana (Intervalo)	4,8 (6,5) 2,8 (0; 33,1)	0,8 (2,0) 0 (0; 12,0)
	Alteração em relação ao valor de base		
	Média (DP) 95% de IC		-4,0 (6,5) -5,2; -2,8
	Doentes com 0 hemorragias	32%	54%

		Estudo 270-301 Doentes do estudo não intervencional (NIS) N = 112	
		Valor de base	Período de profilaxia pós fator VIII
Hemorragias articulares	Média (DP)	2,8 (4,3)	0,5 (1,3)
	Mediana (Intervalo)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 6,5)
	Doentes com 0 hemorragias	44%	68%
Hemorragias de articulação alvo^b	Média (DP)	0,5 (1,6)	0,1 (0,7)
	Mediana (Intervalo)	0 (0; 9,2)	0 (0; 5,1)
	Doentes com 0 hemorragias	88%	94%
Hemorragias espontâneas	Média (DP)	2,0 (3,5)	0,4 (1,1)
	Mediana (Intervalo)	0 (0; 21,3)	0 (0; 6,8)
	Doentes com 0 hemorragias	55%	71%
Utilização anual de fator VIII			
Taxa de perfusão (perfusões/ano)	Média (DP)	135,9 (52,0)	6,1 (15,6)
	Mediana (Intervalo)	128,6 (39,5; 363,8)	0,6 (0; 109,7)
	Alteração em relação ao valor de base		
Taxa de utilização (UI/kg/ano)	Média (DP)	-129,8 (51,6)	
	95% de IC	-139,4; -120,1	
	Alteração em relação ao valor de base		
	Média (DP)	3961 (1751)	174 (406)
	Mediana (Intervalo)	3754 (1296; 11 251)	16 (0; 1910)
	95% de IC	-3787 (1774)	
Doentes com zero perfusões de fator VIII	Média (DP)	-4119; -3455	
	95% de IC		
	0%	34%	

^a Hemorragias devido a cirurgia/procedimentos não incluídas.

^b As articulações alvo iniciais, conforme avaliadas pelo Investigador, foram identificadas na consulta de triagem.

No estudo 270 301 para os doentes previamente inscritos no estudo não intervencional, 82% (92/112), 84% (94/112), 75% (82/110) e 74% (81/110) dos doentes tiveram zero hemorragias tratadas durante os anos 1, 2, 3 e 4, respetivamente. Setenta e seis por cento (76%; 85/112), 73% (82/112), 57% (63/110) e 61% (67/110) dos doentes tiveram zero perfusões de fator VIII durante os anos 1, 2, 3 e 4, respetivamente.

No estudo 270-301, os doentes (população ITT), a ABR para hemorragias tratadas com substituição do fator VIII exógeno [mediana (intervalo): 0 (0; 12,4) hemorragias por ano] e a utilização anual de fator VIII [mediana (intervalo): 0,8 (0; 109,7) perfusões por ano] foram semelhantes aos doentes previamente inscritos no NIS, descritos na Tabela 9 para o período de profilaxia pós fator VIII após o tratamento com ROCTAVIAN. O tempo mediano (intervalo) até à descontinuação da utilização profilática de concentrados de fator VIII foi de 4 (0,1; 16,7) semanas, com descontinuação por 130 de 134 doentes no prazo de 8 semanas.

Cento e doze dos 134 doentes (84%) permaneceram sem profilaxia pós-ROCTAVIAN até ao final do ano 4; vinte e dois doentes voltaram ao uso profilático contínuo de concentrados de fator VIII/outros agentes hemostáticos durante este período de tempo. Ao longo de todo o período de seguimento, 24 doentes voltaram ao uso profilático contínuo de concentrados de fator VIII/outros agentes hemostáticos em algum momento, conforme definido no protocolo do estudo (intervalo: 58; 252 semanas).

Efeito a longo prazo

Os dados sobre a durabilidade do tratamento continuam limitados nesta fase. Há pelo menos 4 anos de dados sobre a durabilidade no estudo 270-301, incluindo 15 doentes que concluíram os 5 anos da duração prevista do estudo. Além disso, há 7 anos de dados de seguimento de 7 doentes que receberam a dose recomendada de 6×10^{13} vg/kg no estudo 270-201 e os doentes continuaram a mostrar uma resposta clinicamente significativa ao tratamento.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ROCTAVIAN em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento de hemofilia A (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os níveis de ADN do transgene de valoctocogene roxaparvovec (valor total do ADN do vetor) em vários tecidos (avaliados em estudos não clínicos), sangue e matrizes de excreção foram determinados através de um ensaio quantitativo da reação em cadeia da polimerase (qPCR). Este ensaio é sensível ao ADN do transgene, incluindo fragmentos de ADN degradado. Não indica se o ADN está presente no capsídeo do vetor, nas células ou na fase fluída da matriz (p. ex., plasma sanguíneo, líquido seminal), nem se o vetor intacto está presente. As matrizes de plasma e esperma foram adicionalmente avaliadas pela medição encapsulada (potencialmente infeciosa) do ADN do vetor, através de um ensaio PCR quantitativo de imunoprecipitação nos estudos 270-201 e 270-301.

Farmacocinética clínica e excreção

A administração de ROCTAVIAN resultou na deteção do ADN do vetor no sangue e em todas as matrizes de excreção viral avaliadas, sendo o pico das concentrações observado entre o dia 1 e 9 após a administração. O pico de concentrações do ADN do vetor foram observadas no sangue, seguida pela saliva, esperma, fezes e urina. O pico da concentração observada até à data no sangue nos estudos 270-201 e 270-301 foi de 2×10^{11} vg/ml. A concentração máxima em qualquer matriz de excreção foi de 1×10^{10} vg/ml. Depois de atingir a concentração máxima numa matriz, a concentração do ADN do transgene diminui continuamente.

Nos 141 doentes avaliados dos estudos 270-201 e 270-301, foi detetado no plasma o ADN do vetor encapsulado (potencialmente infecioso) até 10 semanas após a administração de ROCTAVIAN.

Nos 140 doentes avaliados dos estudos 270-201 e 270-301, todos os doentes conseguiram uma eliminação de ADN do vetor no esperma com um tempo máximo de libertação de 36 semanas. Nos 138 doentes avaliados dos estudos 270-201 e 270-301, o tempo máximo de eliminação de ADN do vetor encapsulado (potencialmente infecioso) no esperma foi de 12 semanas.

Em ambos os estudos, todos os doentes fizeram a eliminação pela urina e saliva e 126 (89%) doentes com eliminação pelas fezes no momento do corte dos dados. O tempo máximo de eliminação foi de 8 semanas para a urina, 69 semanas pela saliva e 131 semanas pelas fezes.

A magnitude e a duração da excreção viral aparentam ser independentes da atividade do fator VIII alcançada pelo doente.

Farmacocinética em populações especiais

Não foram realizados estudos da farmacocinética com valoctocogene roxaparvovec em populações especiais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade geral

Uma única administração intravenosa até 2×10^{14} vg/kg de valoctocogene roxaparvovec em ratinhos imunocompetentes do sexo masculino com coagulação intacta (ratinhos CD1), seguida por um período de observação de até 26 semanas, demonstrou dependência da dose nos níveis no plasma da expressão da proteína hFVIII-SQ e na atividade geral do fator VIII no plasma. O ADN do transgene foi detetado predominantemente no baço e fígado, com níveis mais baixos de ADN ainda detetados no final do estudo (dia 182) nos pulmões, gânglio linfático mesentérico, rins, coração, testículos e cérebro. Foram também detetadas transcrições do ARN do vetor predominantemente com valores ARN baixos nos pulmões, coração, cérebro, rins, gânglios linfáticos, baço e testículos no final do estudo (dia 182).

Não foram observadas toxicidades associadas a valoctocogene roxaparvovec nos ratinhos CD1 observados durante 26 semanas após doses únicas até 2×10^{14} vg/kg, exceto um padrão de hemorragias, necroses e fibroses, que ocorreram primariamente no coração, pulmões, epidídimos e timo, consistente com coagulopatia provavelmente causada pela formação de anticorpos diretos contra a expressão da hFVIII-SQ, que também levou à reação cruzada da proteína murina de fator VIII.

Em estudos não-BPL realizados em primatas não humanos com doses até 6×10^{13} vg/kg, foi observada uma resposta imunitária específica para o capsídeo de AAV5 e uma resposta imunitária específica à proteína hFVIII-SQ heteróloga, associadas ao prolongamento transitório do tempo parcial de tromboplastina ativado num contexto de primatas não humanos.

Genotoxicidade

Constatou-se integração do vetor após a avaliação de amostras de fígado em 12 primatas não humanos, recolhidas até 26 semanas após as doses de 6×10^{13} vg/kg de valoctocogene roxaparvovec (que é o nível de dose correspondente nos seres humanos) (ver secção 4.4 Risco de malignidade em resultado da integração do vetor).

Carcinogenicidade

Não foi realizado qualquer estudo sobre carcinogenicidade com valoctocogene roxaparvovec.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Não foram realizados estudos dedicados de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, incluindo avaliações embriofetais e de fertilidade com ROCTAVIAN, já que o sexo masculino constitui a maioria da população de doentes a ser tratados com ROCTAVIAN. Desde que o ADN da hFVIII-SQ foi estimado para persistir cerca/até 67 semanas em testes de ratinhos CD1 após a injeção IV da dose 6×10^{13} vg/kg, a possibilidade de transmissão vertical para a descendência foi estudada em ratinhos Rag2^{-/-}. Não foram observados casos de transmissão pela linha germinal para a ninhada descendente de ratinhos do sexo masculino que receberam valoctocogene roxaparvovec, ao avaliar o ADN da hFVIII-SQ na ninhada de F1 através de qPCR.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato trissódico dodecahidratado (E339)
Manitol (E421)
Poloxâmero 188
Cloreto de sódio
Dihidrogenofosfato de sódio dihidratado (E339)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

58 meses

Depois de descongelar: a estabilidade química e física durante o período de utilização depois de descongelar foi demonstrada durante 10 horas a 25 °C, incluindo o tempo de espera no frasco para injetáveis intacto, o tempo de preparação nas seringas e o tempo de perfusão (ver secção 6.6).

Se necessário, um frasco para injetáveis intacto (rolha ainda não perfurada) que tenha sido descongelado pode ser conservado com refrigeração (2 °C a 8 °C) durante 3 dias, no máximo, na posição vertical e protegido da luz (p. ex., na embalagem exterior de origem).

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante o período de utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador (ver secção 6.6).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar congelado a \leq -60 °C. ROCTAVIAN tem de permanecer congelado até o doente estar pronto para o tratamento, para garantir que o medicamento viável está disponível para administração no doente. Depois de descongelar, não congelar novamente.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Conservar na posição vertical.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 10 ml (resina plástica de polímero de ciclo-olefina) com rolha (borracha de clorobutilo com revestimento de fluoropolímero), selo (alumínio) e tampa de abertura fácil (polipropileno) contendo 8 ml de solução para perfusão.

Cada embalagem exterior contém 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Cada frasco para injetáveis é de utilização única.

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados (OMG).

Durante a preparação, administração e eliminação, deve ser utilizado equipamento de proteção individual (incluindo bata, óculos de proteção, máscara e luvas) ao manusear a solução de valoctocogene roxaparvovec e os materiais que possam ter estado em contacto com a solução (resíduos líquidos e sólidos).

ROCTAVIAN não pode ser exposto à luz de uma lâmpada de desinfecção por radiação ultravioleta.

ROCTAVIAN tem de ser preparado através de uma técnica asséptica.

Durante a montagem do sistema de perfusão, certifique-se de que a superfície dos componentes em contacto com a solução de ROCTAVIAN é constituída pelos materiais compatíveis indicados na Tabela 10.

Tabela 10: Materiais compatíveis dos componentes do sistema de perfusão

Componente	Materiais compatíveis
Seringas para a bomba de perfusão	Corpo de polipropileno com ponta do êmbolo de borracha sintética
Tampa de seringa	Polipropileno
Tubagem de perfusão ^a	Polietileno
Filtro em-linha	Filtro de fluoreto de polivinilideno com corpo de policloreto de vinil
Cateter de perfusão	Polímero à base de poliuretano
Torneiras	Policarbonato
Agulhas para extração dos frascos para injetáveis	Aço inoxidável

^a As extensões da tubagem não devem exceder cerca de 100 cm de comprimento.

A perfusão de ROCTAVIAN deve ser realizada com recurso a uma bomba de seringa com velocidade de fluxo controlada.

É necessário preparar as seguintes seringas:

- Seringas contendo ROCTAVIAN (o número de seringas depende do volume da dose do doente).
- Uma seringa contendo solução injetável de cloreto de sódio com concentração de 9 mg/ml (0,9%) para irrigação da linha de perfusão após a conclusão da perfusão de ROCTAVIAN.

A perfusão exige filtros de perfusão em-linha de alto volume e de ligação reduzida a proteínas, com poros de 0,22 microns e uma pressão operacional máxima adequada para a bomba da seringa ou configurações da bomba. Tem de se assegurar a disponibilidade de um número suficiente de filtros de substituição, de acordo com a especificação dos filtros relativamente ao volume de fluido filtrado máximo.

Descongelamento e inspeção

- ROCTAVIAN tem de ser descongelado à temperatura ambiente. Não descongele nem aqueça os frascos para injetáveis de qualquer outro modo. O tempo de descongelamento é de aproximadamente 2 horas.
- Mantenha cada frasco para injetáveis na embalagem exterior até estar preparado para o descongelar. ROCTAVIAN é sensível à luz.
- Retire o número necessário de frascos para injetáveis das respetivas embalagens exteriores.
- Ispécione os frascos para injetáveis quanto à presença de danos no frasco para injetáveis ou na tampa. Não utilizar se existirem danos.

- Coloque os frascos para injetáveis na vertical. Para obter um descongelamento ideal, disperse os frascos para injetáveis uniformemente ou coloque-os em suportes mantidos à temperatura ambiente.
- Confirme visualmente que todos os frascos para injetáveis foram descongelados. Não deve ser observada qualquer presença visível de gelo. Inverta cada frasco para injetáveis muito suavemente para homogeneizar. Isto é importante para minimizar a formação de espuma. Deixe a solução assentar durante cerca de 5 minutos antes de continuar.
- Em seguida, inspecione visualmente os frascos para injetáveis totalmente descongelados. Não utilize um frasco para injetáveis se a solução não estiver límpida, se não for incolor a amarelo-clara ou se contiver partículas visíveis.

Por motivos de segurança microbiológica, mantenha a solução descongelada nos frascos para injetáveis até ser necessário extrair a solução para as seringas para perfusão.

Janela de tempo para preparação adicional e administração

Depois de descongelar, a perfusão da solução deve ser concluída no prazo de 10 horas do limite de estabilidade durante o período de utilização a 25 °C (ver secção 6.3). O tempo de perfusão depende do volume de perfusão, da velocidade e da resposta do doente e pode ter uma duração de, por exemplo, 2 a 5 horas ou mais num doente com 100 kg.

Extração para as seringas

Utilizando agulhas afiadas de calibre 18 a 21, extraia o volume total da dose calculada de ROCTAVIAN lentamente dos frascos para injetáveis para as seringas.

Adicionar o filtro em-linha e preparação do sistema de perfusão

- Introduza o filtro em-linha junto ao local de perfusão.
- Preencha a tubagem e filtro com ROCTAVIAN.
- Quando substituir os filtros durante a perfusão, utilize solução injetável de cloreto de sódio com concentração de 9 mg/ml (0,9%) para o preenchimento e irrigação.

Administração

- Não administre este medicamento antes de a solução atingir a temperatura ambiente.
- Efetue a perfusão da solução através de uma veia periférica adequada, utilizando um cateter de perfusão e uma bomba de seringa programável.
- Inicie a perfusão a uma velocidade de 1 ml/min. Se for tolerável, a velocidade pode ser aumentada 1 ml/min a cada 30 minutos até uma velocidade máxima de 4 ml/min (ver secção 4.2). Caso seja indicado clinicamente como resposta a uma reação relacionada com a perfusão, diminua a velocidade ou pare a perfusão e, conforme necessário, efetue a administração de medicamentos adicionais, como anti-histamínicos sistémicos, corticosteroides e/ou fluidos intravenosos para tratar a reação à perfusão ou antes de reiniciar a perfusão. Quando reiniciar a perfusão, utilize uma velocidade inicial de 1 ml/min e considere manter a velocidade a um nível previamente tolerado durante o resto da perfusão.
- Para assegurar que o doente recebe a totalidade da dose, depois da perfusão do volume da última seringa com ROCTAVIAN, efetue a perfusão de um volume suficiente de solução injetável de cloreto de sódio com concentração de 9 mg/ml (0,9%) através da mesma tubagem e filtro, à mesma velocidade de perfusão.
- Mantenha o acesso venoso durante o período de observação subsequente (ver secção 4.4).

Medidas a tomar em caso de exposição accidental

Quaisquer derrames de valoctocogene roxaparvovec têm de ser limpos com gaze absorvente e a zona onde ocorreu o derrame tem de ser desinfetada com uma solução de lixívia seguida por toalhetes com álcool.

Precauções a ter em conta na eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado ou resíduos que tenham estado em contacto com ROCTAVIAN (resíduos sólidos e líquidos) têm de ser eliminados em conformidade com as diretrizes locais para os resíduos farmacêuticos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1668/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de agosto de 2022
Data da última renovação: 22 de agosto de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de ROCTAVIAN em cada Estado-Membro, o Titular da AIM deve chegar a acordo sobre o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e qualquer outro aspeto do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

Em cada Estado-Membro em que ROCTAVIAN seja comercializado, o Titular da AIM deve assegurar que todos os profissionais de saúde e doentes, cuidadores e observadores, que possam previsivelmente prescrever, utilizar ou supervisionar a administração de ROCTAVIAN, têm acesso ao seguinte conjunto educacional ou que o mesmo lhes é fornecido. Estes documentos serão traduzidos para o idioma local para assegurar a compreensão das medidas de mitigação propostas pelos médicos e doentes:

- Material educacional para o médico
- Conjunto informativo para o doente

O material educacional para o médico deve conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para profissionais de saúde
- Guia do doente
- Cartão do doente

O guia para profissionais de saúde:

- Seleção de doentes: os doentes devem ser selecionados para tratamento com ROCTAVIAN com base na ausência de anticorpos contra o AAV5 demonstrada por um ensaio devidamente validado e estado de saúde do fígado com base em dados laboratoriais e de imagiologia.
- Para informar acerca do risco importante de hepatotoxicidade identificado e dos possíveis riscos importantes de transmissão horizontal e pela linha germinal, desenvolvimento de inibidores do fator VIII, malignidade em relação à integração do genoma vetorial e tromboembolismo, e informações detalhadas sobre a minimização destes riscos.
- Antes de ser tomada qualquer decisão sobre o tratamento, o profissional de saúde deve discutir os riscos, benefícios e incertezas de ROCTAVIAN com o doente ao apresentar ROCTAVIAN como opção de tratamento, incluindo:
 - O facto de não terem sido identificados fatores preditivos para os doentes com baixa resposta ou que não responderam ao tratamento. Os doentes que não responderem ao tratamento continuam expostos a riscos de longo prazo.
 - O facto de não ser possível prever o efeito do tratamento a longo prazo.
 - O facto de não existirem planos para voltar a administrar o medicamento aos doentes que não responderem ou perderem a resposta.
 - Lembrar os doentes da importância de se inscreverem num registo de acompanhamento de efeitos a longo prazo.
 - O facto de a utilização de ROCTAVIAN implicar, na maioria dos casos, a coadministração de corticosteroides para gerir o dano hepático que o medicamento pode provocar. Isto requer uma monitorização adequada dos doentes e a consideração ponderada de outra medicação conjunta para minimizar o risco de hepatotoxicidade e a possibilidade de redução do efeito terapêutico de ROCTAVIAN.

O conjunto informativo para o doente deve conter:

- O folheto informativo para o doente
- O guia do doente
- O cartão do doente

O guia do doente:

- A importância de compreender plenamente os benefícios e riscos do tratamento com ROCTAVIAN, o que se sabe e o que ainda não se sabe sobre os efeitos a longo prazo em matéria de segurança e eficácia.
- Assim sendo, antes de ser tomada qualquer decisão sobre o início da terapia, o médico irá debater os seguintes aspectos com o doente:
 - O facto de nem todos os doentes poderem beneficiar do tratamento com ROCTAVIAN e de os motivos para isso não terem sido determinados. Os doentes que não responderem ao tratamento continuarão expostos a riscos de longo prazo.
 - O facto de, na maioria dos casos, ROCTAVIAN implicar a coadministração de um tratamento conjunto com corticosteroides para superar o dano hepático que o medicamento pode provocar e o facto de o médico garantir que os doentes estarão disponíveis para a realização regular de análises ao sangue de modo a verificar a resposta ao tratamento com ROCTAVIAN e avaliar a saúde do fígado. Os doentes devem informar o profissional de saúde acerca da utilização atual de corticosteroides ou outros imunossupressores. Se o doente não puder tomar corticosteroides, o médico poderá recomendar medicamentos alternativos para gerir os problemas do fígado.
 - O facto de ROCTAVIAN incluir um componente do vetor viral e poder ser associado a um risco acrescido de tumor maligno.
 - Detalhes sobre como o risco importante de hepatotoxicidade identificado e os possíveis riscos importantes de transmissão horizontal e pela linha germinal, desenvolvimento de inibidores do fator VIII, malignidade em relação à integração do genoma vetorial e tromboembolismo podem ser reconhecidos e minimizados através da monitorização regular, de acordo com a recomendação dos médicos.
 - O facto de o doente receber um cartão do doente que deve mostrar a qualquer médico ou enfermeiro sempre que tiver uma consulta médica.
 - A importância de participar no registo de doentes para um acompanhamento a longo prazo de 15 anos.

O cartão do doente:

- O cartão visa informar os profissionais de saúde para o facto de o doente ter recebido ROCTAVIAN para a hemofilia A.
- O doente deve mostrar o cartão do doente a um médico ou enfermeiro sempre que tiver uma consulta.
- O cartão deve referir as medidas de mitigação específicas para minimizar os riscos relacionados com hepatotoxicidade, transmissão horizontal e pela linha germinal, desenvolvimento de inibidores do fator VIII, malignidade em relação à integração do genoma vetorial e tromboembolismo.
- O cartão deve alertar os profissionais de saúde para o facto de o doente estar provavelmente sujeito a um tratamento com corticosteroides para minimizar o risco de hepatotoxicidade com ROCTAVIAN.
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De modo a aprofundar a caracterização da eficácia e segurança a longo prazo de ROCTAVIAN em adultos com hemofilia A grave (deficiência congénita do fator VIII) sem antecedentes de inibidores do fator VIII e sem anticorpos detetáveis contra o AAV5, o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados finais do estudo 270-401, um estudo de seguimento dos doentes inscritos nos estudos clínicos.	31 de julho de 2038

Descrição	Data limite
De modo a aprofundar a caracterização da eficácia e segurança a longo prazo de ROCTAVIAN em adultos com hemofilia A grave (deficiência congénita do fator VIII) sem antecedentes de inibidores do fator VIII e sem anticorpos detetáveis contra o AAV5, o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados finais do estudo 270-801, um estudo retrospectivo de coorte em doentes tratados com valoctocogene roxaparvovec com base nos dados de um registo, de acordo com um protocolo acordado.	30 de junho de 2044

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para confirmar a eficácia e segurança de ROCTAVIAN em adultos com hemofilia A grave (deficiência congénita do fator VIII) sem antecedentes de inibidores do fator VIII e sem anticorpos detetáveis contra o AAV5, o Titular da AIM deve apresentar os resultados finais, incluindo o seguimento de 5 anos, do estudo 270-301 de braço único de fase 3.	28 de fevereiro de 2026
Para confirmar a eficácia e segurança de ROCTAVIAN, o regime de corticosteroídes adequado e identificar os fatores preditivos de uma resposta baixa ou inexistente em adultos com hemofilia A grave (deficiência congénita do fator VIII), o Titular da AIM deve apresentar os resultados finais do estudo 270-303 de braço único de fase 3 em doentes a receber um regime de corticosteroídes profilático. Devem também ser apresentados os dados provisórios dos estudos abertos 270-203 e 270-205.	28 de fevereiro de 2026

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomas vetoriais/ml solução para perfusão
valoctocogene roxaparvovec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 16×10^{13} genomas vetoriais de valoctocogene roxaparvovec em 8 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: E339, E421, poloxâmero 188, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar congelado a ≤ -60 °C.
Conservar na embalagem exterior de origem para proteger da luz.
Conservar na posição vertical.
Depois de descongelar, não congelar novamente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.
Elimine em conformidade com as diretrizes locais para os resíduos farmacêuticos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1668/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomas vetoriais/ml solução para perfusão

valoctocogene roxaparvovec

Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

8 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomas vetoriais/ml solução para perfusão valoctocogene roxaparvovec

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.
- O seu médico irá fornecer-lhe um Cartão do Doente. Leia-o com atenção e siga as instruções no mesmo.

O que contém este folheto:

1. O que é ROCTAVIAN e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber ROCTAVIAN
3. Como é administrado ROCTAVIAN
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como é conservado ROCTAVIAN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ROCTAVIAN e para que é utilizado

O que é ROCTAVIAN

ROCTAVIAN é um medicamento de terapia genética que contém a substância ativa valoctocogene roxaparvovec. Um medicamento de terapia genética atua através da introdução de um gene no corpo para corrigir uma deficiência genética.

Para que é utilizado ROCTAVIAN

Este medicamento é utilizado para o tratamento da hemofilia A grave em adultos que não tenham, atualmente ou que não tiveram no passado, inibidores do fator VIII e que não tenham anticorpos contra o vetor viral AAV5.

A hemofilia A é uma condição em que as pessoas herdam uma forma alterada de um gene necessário para fazer o fator VIII, uma proteína essencial para a coagulação do sangue e paragem de hemorragias. As pessoas com hemofilia A não conseguem produzir o fator VIII e têm propensão para episódios de hemorragia interna ou externa.

Como funciona ROCTAVIAN

A substância ativa de ROCTAVIAN baseia-se num vírus que não causa doença nos humanos. Este vírus foi modificado para que não se consiga espalhar no corpo, mas consiga proporcionar uma cópia funcional do gene do fator VIII às células do fígado. Isto permite às células do fígado produzir a proteína do fator VIII e assim aumentar os níveis de fator VIII funcional no sangue. Por sua vez, isto ajuda o sangue a coagular de uma forma mais normal e previne hemorragias ou reduz episódios hemorrágicos.

2. O que precisa de saber antes de receber ROCTAVIAN

Não lhe será administrado ROCTAVIAN

- se tem alergia a valoctocogene roxaparvovec ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infecção ativa ou se tem uma infecção crónica (de longa duração) que não esteja controlada pelos medicamentos que está a tomar ou se tiver cicatrizes no fígado (fibrose do fígado significativa ou cirrose), já que podem afetar a resposta inicial do seu corpo a ROCTAVIAN.
- se tem anticorpos contra o tipo de vírus utilizado para fazer este medicamento. O seu médico far-lhe-á um teste de antemão para ver se é o caso.

Se qualquer um dos anteriores se aplicar a si, ou se não a tiver a certeza sobre isso, fale com o seu médico antes de receber ROCTAVIAN.

Advertências e precauções

Importância da saúde do fígado

- O fígado é o órgão que produz o fator VIII após o tratamento com ROCTAVIAN. Deve cuidar da saúde do seu fígado para que funcione o melhor possível e consiga produzir fator VIII e continuar a produzir fator VIII de forma contínua.
- Fale com o seu médico sobre o que pode fazer para melhorar e manter a saúde do fígado (ver também **Não lhe será administrado ROCTAVIAN**, acima, e **Outros medicamentos e ROCTAVIAN e ROCTAVIAN com álcool**, abaixo).
- O seu médico poderá desaconselhar o tratamento com ROCTAVIAN se tiver uma doença do fígado que possa impedir que ROCTAVIAN funcione corretamente.

Pode ser necessário tomar um medicamento adicional

- Poderá ter de tomar outro medicamento (corticosteroides) durante um período de tempo prolongado (2 meses ou mais) após ser-lhe administrado ROCTAVIAN para gerir problemas com o seu fígado detetados em testes. Os corticosteroides podem causar efeitos indesejáveis enquanto os estiver a receber. O seu médico poderá aconselhar evitar ou adiar o tratamento com ROCTAVIAN se existir a possibilidade de o doente não conseguir receber corticosteroides em segurança e também poderá aconselhar o doente sobre os passos necessários para utilização em segurança ou prescrever outro medicamento. Ver também secção 3.

Efeitos indesejáveis durante ou logo após a perfusão de ROCTAVIAN

- Os efeitos indesejáveis relacionados com a perfusão podem ocorrer durante ou logo após ser-lhe dada a perfusão de ROCTAVIAN (perfusão intravenosa). Os sintomas destes efeitos indesejáveis estão listados na secção **4. Efeitos indesejáveis possíveis**. Informe o seu médico ou enfermeiro **imediatamente** se tiver estes ou quaisquer outros sintomas durante ou logo após a perfusão. Dependendo dos seus sintomas, a perfusão poderá ser abrandada ou interrompida temporariamente, ou poderão ser-lhe administrados medicamentos para tratar os sintomas. Antes de ter alta, o seu médico irá facultar informação sobre o que fazer se tiver efeitos indesejáveis novos ou efeitos indesejáveis que voltam a ocorrer depois de sair das instalações médicas.

Possibilidade de coágulos sanguíneos indesejáveis quando os níveis de fator VIII melhorarem

- Após o tratamento com ROCTAVIAN, o nível da proteína fator VIII pode aumentar. Em alguns doentes, pode aumentar para níveis acima do intervalo normal durante algum tempo.

O fator VIII é a proteína necessária para a formação de coágulos estáveis no sangue. Dependendo dos seus fatores de risco individuais, uma melhoria nos níveis de fator VIII pode significar que existe uma maior possibilidade de desenvolvimento de coágulos sanguíneos indesejáveis (denominados “tromboses”, nas veias ou artérias). Fale com o seu médico sobre os seus fatores de risco relativamente a coágulos indesejáveis e doenças cardiovasculares no geral e sobre o que fazer em relação a isto. Peça-lhe também informações sobre como reconhecer os sintomas de coágulos indesejáveis e o que fazer se pensar que tem um destes coágulos.

Evitar doar sangue ou dádivas para transplante

- Não doe sangue, órgãos, tecidos ou células para transplantes.

Doentes imunocomprometidos ou doentes que recebem tratamento de imunossupressão

- Se estiver imunocomprometido (quando a capacidade de o seu sistema imunitário combater infecções está reduzida) ou se estiver a receber tratamento de imunossupressão, contacte o seu médico antes de iniciar o tratamento com ROCTAVIAN. Poderá ser necessário monitorizá-lo mais atentamente se o seu sistema imunitário não funcionar corretamente, para garantir que pode receber o tratamento e outros medicamentos como corticosteroides ou se tiver de alterar os medicamentos que está a tomar .

Receber terapia genética novamente no futuro

- Depois de receber ROCTAVIAN, o seu sistema imunitário irá produzir anticorpos contra o invólucro do vetor AAV. Ainda não é sabido se é possível repetir a terapia com ROCTAVIAN, ou sob que condições. Também ainda não é sabido se é possível receber uma outra terapia genética subsequentemente, ou sob que condições.

Utilizar outros tratamentos para a hemofilia

- Depois de usar ROCTAVIAN, fale com o seu médico sobre se ou quando deve parar os seus outros tratamentos para a hemofilia e desenvolver um plano de tratamento daquilo que fazer no caso de cirurgia, traumatismos, hemorragias ou qualquer procedimento que possa aumentar o risco de hemorragia. É muito importante continuar a sua monitorização e visitas médicas para determinar se deve fazer outros tratamentos para a hemofilia.

Análises de monitorização

Antes do tratamento com ROCTAVIAN, o seu médico irá realizar análises para avaliar a saúde do seu fígado.

Após o tratamento com ROCTAVIAN serão efetuadas análises ao sangue para verificar:

- quando o seu fígado começa a produzir fator VIII, para que possa saber quando pode interromper o tratamento regular com produtos de fator VIII,
- a quantidade de fator VIII produzida pelo seu fígado regularmente,
- o modo como as células do seu fígado estão a reagir ao tratamento com ROCTAVIAN e
- se desenvolve inibidores (anticorpos neutralizantes) do fator VIII.

A frequência das análises ao sangue depende da reação do doente a ROCTAVIAN. De um modo geral, durante as primeiras 26 semanas de tratamento, as análises ao sangue são semanais e, em seguida, a cada 2 a 4 semanas até ao fim do primeiro ano de tratamento. Após o primeiro ano, as análises ao sangue são realizadas menos frequentemente, conforme aconselhado pelo seu médico.

É importante falar com o seu médico sobre o programa destas análises ao sangue, para que possam ser realizadas conforme necessário.

Como nem todos os doentes irão responder ao tratamento com ROCTAVIAN e os motivos para isso não foram determinados, o seu médico não poderá prever se irá responder plenamente ao tratamento. Existe o risco de poder não beneficiar de ROCTAVIAN ao passo que continuará exposto a riscos de longo prazo.

Se responder ao tratamento, a duração do tratamento não é conhecida. Em alguns doentes, foi registado um efeito positivo ao tratamento com uma duração até 5 anos.

Não existem planos para administrar novamente o medicamento aos doentes que não respondam ou deixem de responder.

Podem ser necessárias análises de seguimento de longo prazo para confirmar uma resposta segura e eficaz ao tratamento com ROCTAVIAN.

Riscos de malignidade potencialmente relacionados com ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN pode inserir-se no ADN da célula hepática, existindo ainda a possibilidade de se inserir no ADN de outras células do corpo humano. Como consequência, ROCTAVIAN pode contribuir para o risco de cancro. Apesar de ainda não existirem evidências nos ensaios clínicos até ao momento, esta permanece uma possibilidade tendo em conta a natureza do medicamento. Deve, por isso, falar sobre o assunto com o seu médico. Após o tratamento com ROCTAVIAN, ser-lhe-á recomendado para se inscrever num registo por forma a contribuir para o estudo da segurança a longo prazo do tratamento durante 15 anos e para estudar com que eficácia o tratamento continua a funcionar e quaisquer efeitos indesejáveis que possam estar associados ao tratamento. Em caso de cancro, o seu médico pode recolher uma amostra para análise posterior.

Crianças e adolescentes

ROCTAVIAN destina-se a ser utilizado apenas em adultos. A utilização de ROCTAVIAN ainda não foi testada em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e ROCTAVIAN

Antes e após o tratamento com ROCTAVIAN, informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se planejar utilizar outros medicamentos, incluindo produtos à base de plantas ou suplementos nutricionais. Deste modo pretende-se evitar, na medida do possível, que tome qualquer substância que possa danificar o seu fígado ou ter impacto na resposta a corticosteroides ou ao ROCTAVIAN (como a isotretinoína, um medicamento usado para tratar o acne) ou alguns medicamentos para o tratamento do VIH (ver secção acima sobre Doentes imunocomprometidos e doentes que recebem tratamento de imunossupressão). Isto é especialmente importante durante o primeiro ano após o tratamento com ROCTAVIAN (ver também **Advertências e precauções**).

Como os corticosteroides podem afetar o sistema imunitários (defesas) do corpo, o seu médico pode ajustar o momento da vacinação e pode recomendar que não receba determinadas vacinações durante o tratamento com corticosteroides. Fale com o seu médico, caso tenha alguma questão.

ROCTAVIAN com álcool

O consumo de álcool pode afetar a capacidade do seu fígado de produzir fator VIII após o tratamento com ROCTAVIAN. Deve evitar o consumo de álcool durante, pelo menos, um ano após o tratamento. Fale com o seu médico para saber a quantidade de álcool aceitável que poderá consumir após o primeiro ano (ver também **Advertências e precauções**).

Gravidez, amamentação e fertilidade

ROCTAVIAN não é recomendado em mulheres com a capacidade de engravidar. Ainda não se sabe como ROCTAVIAN pode ser utilizado nesta população de doentes em segurança visto que os efeitos de ROCTAVIAN na gravidez e no feto não são conhecidos. Desconhece-se também se ROCTAVIAN é excretado no leite humano.

Não existem informações sobre o efeito de ROCTAVIAN na fertilidade masculina ou feminina.

Utilizar contraceção e evitar a gravidez da parceira durante algum tempo

- Depois de um doente do sexo masculino ter sido tratado com ROCTAVIAN, o doente e qualquer parceira do sexo feminino têm de evitar engravidar durante um período de **6 meses**. Deve usar um método contraceptivo eficaz (p. ex., contraceção de barreira dupla, como um preservativo e um diafragma). Isto tem por objetivo evitar o risco teórico de transmissão do gene do fator VIII do tratamento do pai com ROCTAVIAN para a criança, com consequências desconhecidas. Por este mesmo motivo, os doentes do sexo masculino não podem doar esperma durante um período de 6 meses. Fale com o seu médico para determinar os métodos de contraceção adequados.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Foram notificados casos temporários de atordoamento (quase desmaio), tonturas, cansaço e dores de cabeça após a perfusão de ROCTAVIAN. Se tiver estes sintomas, deve ter cautela até ter a certeza que ROCTAVIAN não prejudica a sua capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas. Fale com o seu médico sobre esta questão.

ROCTAVIAN contém sódio

Este medicamento contém 29 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 1,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. A quantidade de sódio que irá receber depende do número de frascos para injetáveis de ROCTAVIAN utilizados na perfusão.

3. Como é administrado ROCTAVIAN

ROCTAVIAN será administrado por um médico especializado no tratamento da sua condição.

O médico determinará a dose certa para si, com base no seu peso corporal.

O tratamento com ROCTAVIAN consiste **numa única perfusão (intravenosa) através de uma veia**. A perfusão pode ter várias horas de duração.

A perfusão é administrada ao doente em instalações médicas. Durante e após a perfusão, o doente será observado para detetar possíveis efeitos indesejáveis.

O doente poderá voltar para casa (normalmente no mesmo dia) quando tiver sido decidido que não é necessário continuar a observação.

Medicamento adicional possivelmente necessário

Poderá ter de tomar outro medicamento (corticosteroides) durante um período prolongado de tempo (por exemplo, 2 meses ou mais) após o tratamento com ROCTAVIAN, de modo a melhorar a resposta à terapia. É importante tomar este medicamento adicional de acordo com as instruções. Deverá ler o folheto informativo de qualquer medicamento adicional que lhe for prescrito e falar com o seu médico sobre os possíveis efeitos indesejáveis e a monitorização que seja eventualmente necessária.

Se receber mais ROCTAVIAN do que deveria

Uma vez que este medicamento é dado no hospital, e que a dose é determinada e verificada pela sua equipa médica, é pouco provável que lhe seja administrado demasiado medicamento. Se receber demasiado ROCTAVIAN, poderá apresentar níveis de fator VIII mais altos do que o necessário, o que pode teoricamente aumentar a possibilidade de coágulos sanguíneos indesejáveis. Se isto ocorrer, o seu médico irá aplicar o tratamento necessário.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem ocorrer efeitos indesejáveis relacionados com a perfusão durante ou logo após a perfusão (frequentes; podem afetar até 1 em cada 10 pessoas). Informe o seu médico ou enfermeiro **imediatamente** se tiver algum dos seguintes sintomas ou quaisquer outros sintomas durante ou logo após a perfusão:

- Urticária ou outras erupções na pele, comichão
- Dificuldade em respirar, espirros, tosse, nariz com corrimento, olhos lacrimejantes, formigueiro na garganta
- Náuseas (sensação de enjoo), diarreia
- Tensão arterial alta ou baixa, batimento cardíaco rápido, atordoamento (quase desmaio)
- Dor muscular, dor nas costas
- Febre, arrepios, calafrios

Estes sintomas podem ocorrer individualmente ou em conjunto. Dependendo dos seus sintomas, a perfusão poderá ser abrandada ou interrompida temporariamente, ou poderão ser-lhe administrados medicamentos para tratar os sintomas. Antes de ter alta, o seu médico irá facultar informação sobre o que deve fazer se tiver efeitos indesejáveis novos ou recorrentes depois de sair das instalações médicas.

Ocorreram níveis aumentados de proteínas do fígado após a perfusão com ROCTAVIAN. Nalguns casos, estes aumentos ocorreram juntamente com uma diminuição dos níveis de fator VIII. Os aumentos nos níveis de proteínas do fígado, observados em análises ao sangue, podem justificar o início do tratamento com corticosteroides.

Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer com ROCTAVIAN. Alguns destes efeitos indesejáveis podem ocorrer durante ou logo após a perfusão.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Níveis aumentados das proteínas do fígado detetados nas análises ao sangue
- Náuseas (sensação de enjoo)
- Dor de cabeça
- Fator VIII acima dos níveis normais
- Cansaço
- Diarreia
- Dor abdominal (dor de barriga)
- Vômitos
- Níveis aumentados da proteína creatinafosfoquinase (CPK) (uma enzima libertada no sangue quando o músculo é danificado) detetados nas análises ao sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Erupção na pele (incluindo urticária ou outras formas de erupção na pele)
- Azia (dispepsia)
- Dor muscular
- Sintomas gripais
- Tonturas
- Comichão
- Tensão arterial aumentada
- Reação alérgica

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Atordoamento (quase desmaio)
- Dificuldade em respirar

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como é conservado ROCTAVIAN

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e frasco para injetáveis após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

ROCTAVIAN será conservado pelos profissionais de saúde nas instalações de cuidados de saúde. Tem de ser conservado na vertical e na embalagem exterior de origem (para proteger o medicamento da luz).

Tem de ser conservado e transportado congelado a uma temperatura de -60 °C ou inferior. Depois de descongelado, tem de ser utilizado no prazo de 10 horas a 25 °C (isto inclui o tempo de espera no frasco para injetáveis e seringa e o período de perfusão) ou eliminado. Se necessário, um frasco para injetáveis intacto (rolha ainda não perfurada) que tenha sido descongelado pode ser conservado com refrigeração (2 a 8 °C) durante 3 dias, no máximo, na posição vertical e protegido da luz (p. ex., na embalagem exterior de origem).

O medicamento ROCTAVIAN descongelado não pode ser utilizado se a solução não estiver límpida, e incolor a amarelo-clara.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ROCTAVIAN

- A substância ativa é valoctocogene roxaparvovec.
 - Os outros componentes são: fosfato trissódico dodecahidratado (E339), manitol (E421), poloxâmero 188, cloreto de sódio, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado (E339) e água para preparações injetáveis.
- Consulte o final da **secção 2 ROCTAVIAN contém sódio** para informações sobre o teor de sódio total.

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados (OMG).

Qual o aspeto de ROCTAVIAN e conteúdo da embalagem

Quando descongelado, ROCTAVIAN é uma solução para perfusão límpida, incolor a amarelo-clara. É fornecido num frasco para injetáveis.

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis de 8 ml

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

BioMarin International Ltd.

Shanbally, Ringaskiddy

County Cork

P43 R298

Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Importante: Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes da utilização de ROCTAVIAN.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Cada frasco para injetáveis é de utilização única.

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados (OMG).

Durante a preparação, administração e eliminação, deve ser utilizado equipamento de proteção individual (incluindo bata, óculos de proteção, máscara e luvas) ao manusear a solução de valoctocogene roxaparvovec e os materiais que possam ter estado em contacto com a solução (resíduos líquidos e sólidos).

ROCTAVIAN não pode ser exposto à luz de uma lâmpada de desinfeção por radiação ultravioleta. ROCTAVIAN tem de ser preparado através de uma técnica asséptica.

Durante a montagem do sistema de perfusão, certifique-se de que a superfície dos componentes em contacto com a solução de ROCTAVIAN é constituída pelos materiais compatíveis indicados no RCM.

Materiais compatíveis dos componentes do sistema de perfusão

Componente	Materiais compatíveis
Seringas para a bomba de perfusão	Corpo de polipropileno com ponta do êmbolo de borracha sintética
Tampa de seringa	Polipropileno
Tubagem de perfusão ^a	Polietileno
Filtro em-linha	Filtro de fluoreto de polivinilideno com corpo de policloreto de vinil
Cateter de perfusão	Polímero à base de poliuretano
Torneiras	Policarbonato
Agulhas para extração dos frascos para injetáveis	Aço inoxidável

^a As extensões da tubagem não devem exceder cerca de 100 cm de comprimento.

A perfusão de ROCTAVIAN deve ser realizada com recurso a uma bomba de seringa com velocidade de fluxo controlada.

É necessário preparar as seguintes seringas:

- Seringas contendo ROCTAVIAN (o número de seringas depende do volume da dose do doente).
- Uma seringa contendo solução injetável de cloreto de sódio com concentração de 9 mg/ml (0,9%) para irrigação da linha de perfusão após a conclusão da perfusão de ROCTAVIAN.

A perfusão exige filtros de perfusão em-linha de alto volume e de ligação reduzida a proteínas, com poros de 0,22 microns e uma pressão operacional máxima adequada para a bomba da seringa ou as configurações da bomba. Tem de se assegurar a disponibilidade de um número suficiente de filtros de substituição, de acordo com a especificação dos filtros relativamente ao volume de fluido filtrado máximo.

Descongelamento e inspeção

- ROCTAVIAN tem de ser descongelado à temperatura ambiente. Não descongele nem aqueça os frascos para injetáveis de qualquer outro modo. O tempo de descongelamento é de aproximadamente 2 horas.
- Mantenha cada frasco para injetáveis na embalagem exterior até estar preparado para o descongelar. ROCTAVIAN é sensível à luz.
- Retire o número necessário de frascos para injetáveis das respetivas embalagens exteriores.
- Ispécione os frascos para injetáveis quanto à presença de danos no frasco para injetáveis ou na tampa. Não utilizar se existirem danos.
- Coloque os frascos para injetáveis na vertical. Para obter um descongelamento ideal, disperse os frascos uniformemente ou coloque-os em suportes mantidos à temperatura ambiente.
- Confirme visualmente que todos os frascos para injetáveis foram descongelados. Não deve ser observada qualquer presença visível de gelo. Inverta cada frasco muito suavemente para homogeneizar. Isto é importante para minimizar a formação de espuma. Deixe a solução assentar durante cerca de 5 minutos antes de continuar.
- Em seguida, inspecione visualmente os frascos para injetáveis totalmente descongelados. Não utilize um frasco para injetáveis se a solução não estiver límpida, se não for incolor a amarelo-clara ou se contiver partículas visíveis.

Por motivos de segurança microbiológica, mantenha a solução descongelada nos frascos para injetáveis até ser necessário extrair a solução para as seringas para perfusão.

Janela de tempo para preparação adicional e administração

Depois de descongelar, a perfusão da solução deve ser concluída no prazo de 10 horas do limite de estabilidade durante o período de utilização a 25 °C. O tempo de perfusão depende do volume de perfusão, da velocidade e da resposta do doente e pode ter uma duração de, por exemplo, 2 a 5 horas ou mais num doente com 100 kg.

Extração para as seringas

Utilizando agulhas afiadas de calibre 18 a 21, extraia o volume total da dose calculada de ROCTAVIAN lentamente dos frascos para injetáveis para as seringas.

Adicionar o filtro em-linha e preparação do sistema de perfusão

- Introduza o filtro em-linha junto ao local de perfusão.
- Preencha a tubagem e filtro com ROCTAVIAN.
- Quando substituir os filtros durante a perfusão, utilize solução injetável de cloreto de sódio com concentração de 9 mg/ml (0,9%) para o preenchimento e irrigação.

Administração

- Não administre este medicamento antes de a solução atingir a temperatura ambiente.
- Efetue a perfusão da solução através de uma veia periférica adequada, utilizando um cateter de perfusão e uma bomba de seringa programável.
- Inicie a perfusão a uma velocidade de 1 ml/min. Se for tolerável, a velocidade pode ser aumentada 1 ml/min a cada 30 minutos até uma velocidade máxima de 4 ml/min. Caso seja indicado clinicamente como resposta a uma reação relacionada com a perfusão, diminua a velocidade ou pare a perfusão e, conforme necessário, efetue a administração de medicamentos adicionais, como anti-histamínicos sistémicos, corticosteroides e/ou fluidos intravenosos para tratar a reação à perfusão ou antes de reiniciar a perfusão. Quando reiniciar a perfusão, utilize uma velocidade inicial de 1 ml/min e considere manter a velocidade a um nível previamente tolerado durante o resto da perfusão.
- Para assegurar que o doente recebe a totalidade da dose, depois da perfusão do volume da última seringa com ROCTAVIAN, efetue a perfusão de um volume suficiente de solução injetável de cloreto de sódio com concentração de 9 mg/ml (0,9%) através da mesma tubagem e filtro, à mesma velocidade de perfusão.
- Mantenha o acesso venoso durante o período de observação subsequente (ver secção 4.4).

Medidas a tomar em caso de exposição accidental

Quaisquer derrames de valoctocogene roxaparvovec têm de ser limpos com gaze absorvente e a zona onde ocorreu o derrame tem de ser desinfetada com uma solução de lixívia seguida por toalhetes com álcool.

Precavações a ter em conta na eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado ou resíduos que tenham estado em contacto com ROCTAVIAN (resíduos sólidos e líquidos) têm de ser eliminados em conformidade com as diretrizes locais para os resíduos farmacêuticos.