

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomuri de vector/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Valoctocogene roxaparvovec este un medicament de terapie genică, care exprimă varianta SQ a factorului de coagulare uman VIII cu domeniul B eliminat (hFVIII SQ). Este un vector recombinant, nereplicant, bazat pe serotipul virusului adeno-asociat AAV5 care conține ADNc al variantei SQ a factorului de coagulare uman VIII cu domeniul B eliminat, aflat sub controlul unui agent promotor hepatic specific.

Valoctocogene roxaparvovec este produs într-un sistem de expresie bazat pe baculovirus derivat din celule de *Spodoptera frugiperda* (linia de celule Sf9) cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare ml de soluție perfuzabilă de valoctocogene roxaparvovec conține 2×10^{13} genomuri de vector.

Fiecare flacon conține 16×10^{13} genomuri de vector de valoctocogene roxaparvovec în 8 ml de soluție.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 29 mg sodiu pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

O soluție limpede, incoloră până la galben pal, cu un pH de 6,9 - 7,8 și o osmolaritate de 364 – 445 mOsm/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ROCTAVIAN este indicat pentru tratamentul hemofiliei A severe (deficit congenital de factor VIII) la pacienți adulți fără antecedente de prezență a inhibitori de factor VIII și fără anticorpi împotriva serotipului 5 al virusului adeno-asociat (AAV5) detectabili.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și/sau al tulburărilor hematologice. Acest medicament trebuie administrat într-un mediu în care există personal și echipamente disponibile imediat pentru tratarea reacțiilor asociate cu perfuzia (vezi pct. 4.4 și 4.8).

ROCTAVIAN trebuie administrat doar pacienților la care a fost demonstrată absența anticorpilor anti-AAV5 cu ajutorul unor analize validate.

Doze

Doza recomandată de ROCTAVIAN este de 6×10^{13} genomuri de vector per kilogram (vg/kg) de greutate corporală, administrată ca perfuzie intravenoasă unică.

Calcularea dozei pentru pacient în mililitri (ml) și a numărului de flacoane necesare

- Calcularea volumului dozei pentru pacient în ml:

Greutatea corporală în kg multiplicată cu 3 = doză în ml

Factorul de multiplicare 3 reprezintă doza per kilogram (6×10^{13} vg/kg) împărțită la cantitatea de genomuri de vector per ml de soluție ROCTAVIAN (2×10^{13} vg/ml).

- Calcularea numărului de flacoane care trebuie decongelate:

Volumul dozei pentru pacient (ml) împărțit la 8 = numărul de flacoane care trebuie decongelate (rotunjit la următorul număr întreg de flacoane).

Factorul de împărțire 8 reprezintă volumul minim de ROCTAVIAN care poate fi extras dintr-un flacon (8 ml).

Tabelul 1: Exemplu de volum al dozei și numărul de flacoane care trebuie decongelate

Greutate pacient	Volumul dozei pentru pacient (ml) (greutate corporală multiplicată cu 3)	Numărul de flacoane care trebuie decongelate (volumul dozei împărțit la 8 și apoi rotunjit)
70 kg	210 ml	27 flacoane (rotunjit de la 26,25)

Oprirea tratamentului cu concentrate/medicamente hemostatice cu factor VIII

Atunci când opresc tratamentul cu concentrate/medicamente hemostatice cu factor VIII, medicii trebuie să ia în considerare următoarele:

- Nivelurile de activitate a factorului VIII al pacientului sunt suficiente pentru a preveni episoadele de hemoragie spontană.
- Durata sau efectul tratamentului cu concentrate/medicamente hemostatice cu factor VIII.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea valoctocogene roxaparovec la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost stabilite. Valoctocogene roxaparovec este contraindicat la pacienții cu infecții hepatice acute sau cronice necontrolate ori cu ciroză (vezi pct. 4.3). Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu alte afecțiuni hepatice (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu sunt recomandate ajustări ale dozei.

Vârstnici

La pacienții vârstnici nu sunt recomandate ajustări ale dozei. Pentru pacienții cu vârsta de cel puțin 65 de ani sunt disponibile date limitate.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ROCTAVIAN la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

ROCTAVIAN trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă. A nu se administra ca injecție intravenoasă sau în bolus.

A se administra acest medicament într-un mediu în care există personal și echipamente disponibile imediat pentru tratarea reacțiilor asociate cu perfuzia (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Administrarea ROCTAVIAN poate începe cu o viteză de perfuzare de 1 ml/min, care poate fi crescută la interval de 30 de minute cu câte 1 ml/min, până la o viteză de perfuzare maximă de 4 ml/min. Viteza de perfuzare poate fi redusă sau perfuzia poate fi întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată cu perfuzia (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, administrarea și eliminarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții active, acute sau cronice necontrolate sau pacienți cu fibroză hepatică semnificativă diagnosticată sau ciroză (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pacienții cu anticorpi preexistenți împotriva capsidului vectorului AAV5

Datele de la pacienții cu anticorpi preexistenți împotriva capsidului vectorului AAV5 sunt limitate. Studiile 270-201 și 270-301 au exclus la triere pacienții cu anticorpi anti-AAV5 detectabili (vezi pct. 5.1).

Anticorpii anti-AAV5 se pot forma după expunerea naturală. Deoarece încă nu se cunoaște dacă sau în ce condiții valocitogene roxaparvec poate fi administrat în siguranță și eficient în prezența anticorpilor anti-AAV5, acest medicament nu este indicat pentru utilizarea la pacienții cu anticorpi anti-AAV5 detectabili. Absența anticorpilor anti-AAV5 trebuie demonstrată înainte de administrare, cu ajutorul unei analize validate corespunzător (vezi pct. 4.1 și 4.2).

Reacțiile hepatice și impactul posibil al tulburărilor hepatice sau al substanțelor hepatotoxice

Tulburări hepatice și substanțe hepatotoxice

Datele provenind de la pacienții cu tulburări hepatice sau care urmează un tratament cu un medicament cu potențial hepatotoxic sunt limitate (vezi pct. 5.1). Siguranța și eficacitatea ROCTAVIAN în aceste circumstanțe nu au fost stabilite. Eficacitatea valoctocogene roxaparovec se bazează pe expresia hepatocelulară a hFVIII-SQ. Nu se cunoaște măsura în care un număr redus de celule hepatice transductibile (de exemplu, din cauza cirozei) sau pierderea în timp a celulelor hepatice transduse (de exemplu, din cauza hepatitei active sau a expunerii la substanțe hepatotoxice) poate influența efectul terapeutic al valoctocogene roxaparovec.

Valoctocogene roxaparovec este contraindicat la pacienții cu infecții hepatice acute sau cronice necontrolate sau la pacienții cu fibroză hepatică semnificativă diagnosticată sau ciroză confirmată (vezi pct. 4.3). Acest medicament nu este recomandat la pacienții cu alte tulburări hepatice, cu valori anormale ale investigațiilor hepatice (valori serice ale ALT, AST, GGT sau ale bilirubinei totale de peste 1,25 de ori LSVN, bazate pe cel puțin 2 măsurători, sau INR de 1,4 sau mai mare) sau la pacienții cu antecedente de malignitate hepatică (vezi Monitorizarea funcției hepatice și a factorului VIII). Pacienții trebuie evaluați pentru a detecta malignitatea hepatică, înainte de a prescrie valoctocogene roxaparovec.

Înainte de a administra acest medicament la pacienții cu o afecțiune hepatică sau care urmează tratament cu medicamente cu potențial hepatotoxic, medicii trebuie să ia în considerare efectul terapeutic posibil redus, reacțiile mai grave la nivel hepatic și eventualitatea utilizării de medicamente concomitente, lăsând să treacă o perioadă de eliminare, după caz (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Efectul consumului de alcool asupra magnitudinii și duratei efectului terapeutic nu se cunoaște. În cadrul studiilor clinice, unele valori mari ale ALT au fost atribuite consumului de alcool. Este recomandat ca pacienții să se abțină de la consumul de alcool pentru o perioadă de cel puțin un an după administrarea acestui medicament și, ulterior, să limiteze consumul de alcool.

Reacții hepatice

În urma administrării de valoctocogene roxaparovec, majoritatea pacienților (82 %) au prezentat reacții hepatice, indicate de o creștere a valorii serice a ALT (vezi pct. 4.8); unele dintre aceste reacții au fost asociate temporal cu reducerea expresiei proteinei transgenei factorului VIII. Mecanismul acestor reacții nu a fost încă stabilit.

Valorile serice ale ALT și nivelurile activității factorului VIII trebuie monitorizate după administrarea de valoctocogene roxaparovec (vezi Monitorizarea funcției hepatice și a factorului VIII) și, dacă este necesar, în cazul creșterii valorilor ALT trebuie început tratamentul cu corticosteroizi, pentru a controla reacțiile hepatice și pentru a preveni sau diminua posibilitatea de reducere a expresiei transgenei.

Când stabilesc indicațiile și calendarul de administrare a valoctocogene roxaparovec pentru un anumit pacient, medicii trebuie să se asigure că pacientul este disponibil pentru monitorizarea îndeaproape a parametrilor hepatici de laborator și a activității factorului VIII după administrare și să verifice dacă riscurile asociate cu utilizarea schemei terapeutice cu corticosteroizi sunt acceptabile pentru pacientul respectiv. Datele privind utilizarea schemelor terapeutice cu alți agenți imunosupresori sunt limitate (vezi pct. 4.8).

Analize pentru evaluarea factorului VIII

Activitatea factorului VIII produsă de ROCTAVIAN în plasma umană este mai intensă dacă se măsoară cu analize de coagulare cu o singură fază (OSA), comparativ cu analizele cu substrat cromogen (CSA). În studiile clinice, s-a observat o corelare strânsă între nivelurile de activitate a factorului VIII în analizele OSA și CSA, în întregul interval al rezultatelor fiecărei analize.

Oricare dintre analize poate fi folosită pentru monitorizarea de rutină a nivelurilor de activitate a factorului VIII. Factorul de conversie dintre analize poate fi aproximat pe baza rezultatelor studiilor clinice la valoarea: $OSA = 1,5 \times CSA$. De exemplu, un nivel de activitate a factorului VIII de 50 UI/dl utilizând CSA este calculat la un nivel de 75 UI/dl utilizând OSA. Următoarele analize efectuate la nivel de laborator central au fost utilizate în studii clinice: acid elagic pentru OSA (rezultate similare au fost obținute pentru silica și caolin) și factor IX bovin pentru CSA (rezultate similare au fost obținute pentru factorul IX uman).

Când fac trecerea de la administrarea de medicamente hemostatice (de exemplu, emicizumab), înainte de terapia cu valoctocogene roxaparvec, medicii trebuie să consulte informațiile referitoare la produs relevante, pentru a evita posibilitatea de interferență cu analiza activității factorului VIII în timpul perioadei de tranziție.

Monitorizarea funcției hepatice și a factorului VIII

În primul an după administrarea tratamentului cu ROCTAVIAN, scopul monitorizării activității hepatice și a factorului VIII este de a detecta creșteri ale valorilor serice ale ALT, care ar putea fi însoțite de o scădere a activității factorului VIII și pot indica necesitatea începerii tratamentului cu corticosteroizi (vezi pct. 4.2 și 4.8). După primul an de administrare, monitorizarea activității hepatice și a factorului VIII are scopul de a face o evaluare de rutină a statusului hepatic și, respectiv, a riscului de sângerare.

Înainte de administrarea de ROCTAVIAN trebuie efectuată o evaluare a statusului hepatic la momentul inițial (inclusiv teste ale funcției hepatice din ultimele 3 luni și o evaluare recentă a fibrozei, cu ajutorul unor mijloace de imagistică, precum elastografia cu ultrasunete, sau al unor evaluări de laborator, din ultimele 6 luni). Se va lua în calcul obținerea a cel puțin două rezultate ale valorilor serice ALT înainte de administrare sau se va lua în calcul o medie a măsurătorilor valorilor serice ale ALT anterioare pentru a stabili valoarea serică a ALT a pacientului la momentul inițierii terapiei. Se recomandă evaluarea funcției hepatice printr-o abordare multidisciplinară, cu implicarea unui hepatolog, pentru a asigura o ajustare optimă a monitorizării la starea pacientului.

Se recomandă (dacă este posibil) utilizarea aceluiași laborator pentru testarea hepatică, atât la momentul inițierii terapiei, cât și pentru monitorizarea în timp, în special în cadrul procesului de luare a deciziei cu privire la tratamentul cu corticosteroizi, pentru a minimiza impactul variabilității dintre laboratoare.

După administrare, valorile serice ale ALT și nivelurile activității factorului VIII specifice pacientului trebuie monitorizate conform Tabelului 2. Pentru interpretarea mai facilă a rezultatelor cu privire la valorile serice ale ALT, monitorizarea ALT trebuie să fie însoțită de monitorizarea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (AST) și ale creatine creatinfosfokinaza (CPK), pentru a facilita eliminarea cauzelor alternative ale valorilor serice mari ale ALT (inclusiv utilizarea de medicamente sau substanțe cu potențial hepatotoxic, consumul de alcool sau exercițiile fizice intense). Pe baza creșterii valorilor serice ale ALT ale pacientului, este posibil să fie indicat tratamentul cu corticosteroizi (vezi Tratamentul cu corticosteroizi). Se recomandă monitorizarea săptămânală și conform indicațiilor clinice pe durata reducerii dozei de corticosteroizi.

Trebuie asigurat faptul că pacientul este disponibil în vederea monitorizării frecvente a parametrilor hepatici de laborator și a activității factorului VIII după administrare.

Tabelul 2: Monitorizarea funcției hepatice și a factorului VIII

	Măsurători	Interval de timp	Frecvența monitorizării^a
Înainte de administrare	Teste ale funcției hepatice	Cu maximum 3 luni înainte de perfuzie	Măsurătoare la momentul inițial
	Evaluare recentă a fibrozei	Cu maximum 6 luni înainte de perfuzie	
După administrare	ALT și activitatea factorului VIII ^b	Primele 26 de săptămâni	Săptămânal
		Săptămânile 26 până la 52 (Anul 1)	La interval de 2 până la 4 săptămâni
		Anul 1 până la sfârșitul anului 2	<ul style="list-style-type: none"> La interval de 3 luni la pacienții cu niveluri ale activității factorului VIII > 5 UI/dl Se va lua în calcul monitorizarea mai frecventă a pacienților cu niveluri ale activității factorului VIII ≤ 5 UI/dl și se va ține cont de stabilitatea nivelurilor activității factorului VIII și de dovezile de sângerare.
		După anul 2	<ul style="list-style-type: none"> La interval de 6 luni la pacienții cu niveluri ale activității factorului VIII > 5 UI/dl Se va lua în calcul monitorizarea mai frecventă a pacienților cu niveluri ale activității factorului VIII ≤ 5 UI/dl și se va ține cont de stabilitatea nivelurilor activității factorului VIII și de dovezile de sângerare.

^a Se recomandă monitorizarea săptămânală și conform indicațiilor clinice pe durata reducerii dozei de corticosteroizi. Ajustarea frecvenței de monitorizare poate fi indicată, de asemenea, în funcție de fiecare situație în parte.

^b Monitorizarea ALT trebuie să fie însoțită de monitorizarea AST și CPK, pentru a elimina cauzele alternative ale valorilor serice mari ale ALT (inclusiv utilizarea de medicamente sau substanțe cu potențial hepatotoxic, consumul de alcool sau exercițiile fizice intense).

Dacă pentru controlul hemostatic un pacient revine la utilizarea profilactică de concentrate/medicamente hemostatice cu factor VIII, se vor lua în considerare monitorizarea și abordarea terapeutică ulterioare, în conformitate cu instrucțiunile pentru medicamentele respective. Examinarea anuală a sănătății trebuie să includă teste ale funcției hepatice.

Variabilitatea activității factorului VIII

A fost observată o variabilitate a nivelului activității factorului VIII între pacienți după administrare, fără să fie identificați factori de variabilitate potențiali. În cadrul studiului 270-301, variabilitatea între pacienți nu a putut fi explicată în funcție de caracteristicile de referință, de datele demografice sau de alți factori predictivi ai pacienților. Este posibil ca unii pacienți să aibă niveluri reduse ale activității factorului VIII în urma tratamentului cu ROCTAVIAN, însă pot avea în continuare un beneficiu clinic pe baza reducerii necesității de factor VIII exogen și a scăderii incidențelor anuale ale episoadelor de sângerare. O tendință a scăderii nivelurilor de activitate a factorului VIII a fost observată la pacienții aparținând rasei negre din populația de studiu. Dat fiind eșantionul mic, numărul limitat de centre care au înscris pacienți aparținând rasei negre în raport cu populația totală, existența unor factori de confuzie potențiali și a mai multor analize post-hoc, această tendință a fost insuficientă pentru a permite tragerea unor concluzii semnificative cu privire la diferențele dintre ratele de răspuns în funcție de rasă sau alți factori care ar influența expresia factorului VIII în urma perfuziei cu valoctocogene roxaparvevec. În ciuda diferențelor dintre nivelurile activității factorului VIII, incidențele RSA și utilizarea anuală de factor VIII au fost similare pentru toate rasele.

Tratamentul cu corticosteroizi

În cadrul studiului 270-301 a fost inițiată administrarea de corticosteroizi în urma observării creșterii valorilor serice ale ALT, pentru a diminua potențialele răspunsuri inflamatorii și posibilă reducere asociată a expresiei factorului VIII. Se administrează schema terapeutică cu corticosteroizi recomandată pe baza experienței clinice actuale. Se recomandă consultarea informațiilor referitoare la medicamentele care conțin corticosteroizi pentru detalii privind riscurile și precauțiile necesare.

Dacă valoarea serică a ALT al unui pacient depășește $1,5 \times$ valoarea de referință (vezi definiția valorii de referință mai sus, în secțiunea Monitorizarea funcției hepatice și a factorului VIII) sau LSVN, este recomandată evaluarea cauzelor alternative ale creșterii valorii serice a ALT (inclusiv utilizarea de medicamente sau substanțe cu potențial hepatotoxic, consumul de alcool sau exercițiile fizice intense). Trebuie luate în considerare repetarea testării valorii serice a ALT în laborator în decurs de 24 până la 48 de ore și, dacă există o indicație clinică, efectuarea de teste suplimentare pentru a exclude etiologiile alternative (vezi pct. 4.5). În absența unei cauze alternative pentru creșterea valorii serice a ALT, trebuie inițiată cu promptitudine administrarea unei scheme terapeutice cu corticosteroizi, cu o doză zilnică de 60 mg de prednison (sau o doză echivalentă din alt corticosteroid) timp de 2 săptămâni. Doza zilnică de corticosteroizi poate fi redusă treptat, în etape, conform Tabelului 3. La pacienții cu valori serice ale ALT la momentul inițial cuprinse între $> \text{LSVN}$ până la $1,25 \times \text{LSVN}$ trebuie inițiată administrarea schemei terapeutice cu corticosteroizi descrise în Tabelul 3 dacă valoarea serică a ALT crește peste $1,5 \times$ valoarea de referință.

La pacienții care nu au atins niveluri de activitate a factorului VIII de cel puțin 5 UI/dl după 5 luni, administrarea de corticosteroizi nu a îmbunătățit expresia factorului VIII. Există un beneficiu limitat în inițierea sau prelungirea unui tratament cu corticosteroizi dincolo de 5 luni pentru această populație, cu excepția cazului în care este necesară abordarea terapeutică a unor creșteri semnificative ale valorilor serice ale ALT sau există îngrijorări cu privire la statusul hepatic.

Informațiile cu privire la beneficiile începerii unui nou tratament cu corticosteroizi după primul an de administrare de ROCTAVIAN sunt limitate.

Tabelul 3: Schema terapeutică cu corticosteroizi recomandată în urma creșterii valorilor serice ale ALT

	Schema terapeutică (prednison sau o doză echivalentă din alt corticosteroid)
Doza inițială	60 mg zilnic, timp de 2 săptămâni
Reducerea dozei^b	40 mg zilnic, timp de 3 săptămâni 30 mg zilnic, timp de 1 săptămână 20 mg zilnic, timp de 1 săptămână 10 mg zilnic, timp de 1 săptămână

^a Dacă valoarea serică a ALT continuă să crească sau dacă nu s-a îmbunătățit după 2 săptămâni, se crește doza de corticosteroizi până la maximum 1,2 mg/kg, după eliminarea cauzelor alternative pentru creșterea valorii serice a ALT.

^b Reducerea dozei de corticosteroizi poate începe după 2 săptămâni, dacă valorile serice ale ALT rămân stabile și/sau mai devreme, dacă valorile serice ale ALT încep să scadă. Reducerea dozei poate fi individualizată în funcție de evoluția funcției hepatice, ținând cont de statusul medical al pacientului, de toleranța la corticosteroizi și de simptomele sindromului de întrerupere posibile.

În cazul în care administrarea de corticosteroizi este contraindicată, poate fi luată în considerare o altă terapie imunosupresoare. Se recomandă efectuarea unui consult multidisciplinar, cu implicarea unui hepatolog pentru a asigura o ajustare optimă a terapiei alternative la tratamentul cu corticosteroizi și a monitorizării adecvate a stării pacientului. Medicii trebuie să ia în considerare, de asemenea, oprirea tratamentului cu corticosteroizi în cazurile în care terapia cu corticosteroizii este ineficientă sau nu este tolerată. Datele privind utilizarea unor terapii imunosupresoare alternative sunt limitate (vezi pct. 4.8). Dacă valoarea serică a ALT nu s-a îmbunătățit, în ciuda unui tratament de 4 săptămâni cu doza maximă de corticosteroizi și este mai mare decât $3 \times \text{LSVN}$, pot fi luate în considerare terapii imunosupresoare alternative și, în plus, pot fi efectuate investigații suplimentare, pentru a detecta cauze alternative ale creșterii valorilor serice ale ALT.

Sunt în desfășurare investigații pentru stabilirea schemei terapeutice cu corticosteroizi optime.

Trebuie evaluată capacitatea pacientului de a urma terapia cu corticosteroizi pentru o perioadă extinsă de timp. Trebuie asigurat faptul că riscurile asociate cu schema terapeutică descrisă sunt acceptabile pentru pacient, într-o anumită măsură.

Reacții asociate cu perfuzia

Reacțiile asociate cu perfuzia cu valoctocogene roxaparvovec pot avea multe manifestări (incluzând efecte la nivelul pielii, mucoaselor, sistemului respirator, sistemului gastrointestinal și sistemului cardiovascular și pirexia) și pot necesita reducerea vitezei de perfuzare, întreruperea perfuziei, intervenții farmacologice și prelungirea perioadei de observație (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pe durata perfuziei și ulterior acesteia pentru eventuale reacții acute la perfuzie (vezi pct. 4.8). La externare, pacientul trebuie instruit să solicite consult medical în cazul unei reacții noi sau recurente.

Riscul de evenimente trombotice

Creșterea activității factorului VIII poate spori riscul de evenimente trombotice venoase și arteriale, în funcție de diverși factori specifici pacientului. Nu există date despre pacienții cu antecedente relevante de evenimente trombotice/tromboembolice venoase sau arteriale sau cu antecedente cunoscute de trombofilie.

Unii pacienți au prezentat creșteri ale activității factorului VIII la niveluri mai mari decât LSVN (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie evaluați înainte și după administrarea valoctocogene roxaparvec în privința factorilor de risc asociați cu tromboza și factorilor generali de risc cardiovascular. În funcție de nivelurile de activitate a factorului VIII atinse, pacienții trebuie să primească indicații pe baza stării lor individuale. Pacienții trebuie să solicite imediat consult medical dacă observă semne sau simptome care pot indica un eveniment trombotic.

Măsuri contraceptive în legătură cu trecerea ADN-ului transgenic în spermă

Pacienții de sex masculin trebuie să fie informați în legătură cu necesitatea măsurilor contraceptive pentru ei și partenerii lor de sex feminin aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 4.6).

Donarea de sânge, organe sau țesut

Nu există date privind donarea de sânge sau organe, țesuturi și celule pentru transplant în urma terapiei genice bazată pe vector AAV. În consecință, pacienții tratați cu acest medicament nu trebuie să doneze sânge sau organe, țesut sau celule pentru transplant. Aceste informații sunt furnizate în cardul pentru pacient, care trebuie oferit pacientului după tratament.

Pacienții imunocompromiși

În studiile clinice de pre-înregistrare nu au fost înrolați pacienți imunocompromiși, incluzând pacienți care au urmat un tratament imunosupresor în intervalul de 30 de zile anterior administrării perfuziei cu valoctocogene roxaparvec. Siguranța și eficacitatea acestui medicament la acești pacienți nu au fost stabilite. Utilizarea la pacienții imunocompromiși se bazează pe raționamentul medicului curant, ținând cont de starea generală de sănătate a pacientului și de posibilitatea de utilizare a corticosteroizilor după tratamentul cu valoctocogene roxaparvec.

Pacienții HIV-pozitivi

Doar câțiva pacienți infectați cu HIV au fost tratați cu valoctocogene roxaparvec în cadrul studiilor clinice. Dintre aceștia, un pacient a dezvoltat o creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice care indica interacțiunea cu efavirenz – parte a schemei terapeutice pentru HIV a pacientului. Având în vedere riscul de hepatotoxicitate și/sau efectul asupra expresiei factorului VIII, schema terapeutică anti-retrovirală existentă a unui pacient cu HIV trebuie evaluată cu atenție înainte de a iniția tratamentul, cât și după tratamentul cu valoctocogene roxaparvec. Medicul care tratează infecția cu HIV trebuie consultat pentru a evalua dacă un regim terapeutic anti-retroviral mai puțin hepatotoxic este potrivit pentru pacient și disponibil și, dacă este cazul, acesta trebuie să treacă pacientul la noua schemă terapeutică anti-retrovirală, dacă este fezabil (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu infecții active

Nu există date asociate cu administrarea de ROCTAVIAN la pacienții cu infecții acute (precum infecțiile respiratorii acute sau hepatita acută) sau infecții cronice necontrolate (precum hepatita B cronică activă). Este posibil ca aceste infecții să influențeze răspunsul la valoctocogene roxaparvec și să îi reducă eficacitatea și/sau să cauzeze reacții adverse. În consecință, acest medicament este contraindicat la pacienții cu astfel de infecții (vezi pct. 4.3). Dacă există semne sau simptome de infecții acute sau infecții cronice active necontrolate, tratamentul trebuie amânat până când infecția a dispărut sau este sub control.

Pacienții cu inhibitori de factor VIII, monitorizarea inhibitorilor

Pacienții care au sau au avut inhibitori (anticorpi neutralizanți) ai factorului VIII nu au fost incluși în studiile clinice. Nu se cunoaște dacă sau măsura în care acești inhibitori influențează siguranța sau eficacitatea valoctocogene roxaparvec.

Toți pacienții au avut rezultate negative ale testelor pentru inhibitorii de factor VIII la toate momentele de evaluare cronologice post-perfuzie.

ROCTAVIAN nu este indicat pentru utilizare la pacienții cu antecedente de prezență a inhibitorilor factorului VIII.

După administrarea de valoctocogene roxaparvec pacienții trebuie monitorizați privind dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII, conform procedurilor de observație clinică și folosind analizele de laborator adecvate.

Utilizarea de concentrate sau medicamente hemostatice cu factor VIII după tratamentul cu valoctocogene roxaparvec

După administrarea de valoctocogene roxaparvec:

- Concentratele/medicamentele hemostatice cu factor VIII trebuie utilizate în cazul unor intervenții invazive, chirurgicale, traume sau hemoragii, în conformitate cu indicațiile de tratament actuale privind abordarea terapeutică a hemofiliei și pe baza nivelurilor actuale de activitate a factorului VIII specifice pacientului.
- Dacă nivelurile de activitate a factorului VIII ale pacientului sunt sub 5 UI/dl în mod consecvent și pacientul a avut episoade de hemoragie spontană recurente, medicii trebuie să ia în calcul utilizarea de concentrate/medicamente hemostatice cu factor VIII pentru a minimiza astfel de episoade, în conformitate cu indicațiile de tratament privind abordarea terapeutică a hemofiliei. Articulațiile țintă trebuie tratate în conformitate cu indicațiile terapeutice relevante.

Repetarea tratamentului și impactul asupra altor terapii mediate cu AAV

Încă nu se știe dacă sau în ce condiții este posibilă repetarea terapiei cu valoctocogene roxaparvec și în ce măsură anticorpii cu acțiune încrucișată pot interacționa cu capsidul vectorilor AAV utilizate în alte terapii genice, putând influența eficacitatea acestora.

Riscul de malignitate ca rezultat al integrării vectorului

Analiza locului de integrare a fost efectuată pe probe hepatice provenite de la 5 pacienți tratați cu ROCTAVIAN în cadrul unor studii clinice. Probele au fost recoltate la aproximativ 0,5 – 4,1 ani după administrarea dozei. În toate probele a fost observată integrarea vectorului în ADN-ul genomic uman.

ROCTAVIAN poate pătrunde, de asemenea, în ADN-ul altor celule ale corpului uman (după cum s-a observat în probele de ADN provenit din glanda parotidă recoltate de la un pacient tratat cu ROCTAVIAN în cadrul unui studiu clinic). Până în prezent nu este cunoscută relevanța clinică a evenimentelor de integrare individuale, însă este recunoscut faptul că evenimentele de integrare individuale pot avea o posibilă contribuție la un risc de malignitate (vezi pct. 5.3).

Până în prezent nu au fost raportate cazuri de malignități asociate tratamentului cu ROCTAVIAN. În cazul apariției unei malignități, trebuie contactat deținătorul autorizației de punere pe piață pentru a obține instrucțiuni cu privire la recoltarea probelor de la pacienți pentru analiza locului de integrare.

Monitorizarea pe termen lung

Este de așteptat ca pacienții să fie înscrși într-un registru pentru a monitoriza pacienții cu hemofilie timp de 15 ani, pentru a fundamenta eficacitatea și siguranța acestei terapii genice pe termen lung.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține 29 mg sodiu per flacon, echivalent cu 1,5 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Înainte de administrarea de valoctocogene roxaparvec, schemele terapeutice existente ale pacientului trebuie revizuite cu scopul de a stabili dacă trebuie modificate, pentru a preveni interacțiunile anticipate descrise în această secțiune.

Schemele terapeutice ale pacientului utilizate concomitent trebuie monitorizate după administrarea de valoctocogene roxaparvec, în special pe durata primului an și trebuie evaluată necesitatea de schimbare a medicamentelor utilizate concomitent, în funcție de statusul și riscul hepatic al pacientului. Când se inițiază o terapie nouă, este recomandată monitorizarea strictă a valorilor serice ale ALT și a activității factorului VIII (de exemplu, săptămânal sau la intervale de 2 săptămâni în prima lună), pentru a evalua posibilele efecte asupra ambelor valori.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile *in vivo*.

Medicamente sau substanțe hepatotoxice

Se recomandă prudență la utilizarea medicamentelor hepatotoxice sau a substanțelor hepatotoxice din cauza experienței limitate. Siguranța și eficacitatea valoctocogene roxaparvec în aceste circumstanțe nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4).

Înainte de a administra valoctocogene roxaparvec la pacienții cărora li se administrează medicamente cu potențial hepatotoxic sau care utilizează alte substanțe hepatotoxice (inclusiv alcool etilic, medicamente din plante cu potențial hepatotoxic și suplimente alimentare) și, pentru a decide cu privire la acceptabilitatea unor astfel de substanțe după tratamentul cu valoctocogene roxaparvec, medicii trebuie să aibă în vedere că acestea pot reduce eficacitatea valoctocogene roxaparvec și pot crește riscul apariției unor reacții mai grave la nivel hepatic, în special în primul an după administrarea valoctocogene roxaparvec (vezi pct. 4.4).

Isotretinoin

La un pacient s-a detectat scăderea activității factorului VIII, fără creșterea valorilor serice ale ALT după începerea tratamentului sistemic cu isotretinoin ulterior perfuziei cu valoctocogene roxaparvec; activitatea factorului VIII a fost de 75 UI/dl în săptămâna 60 și a scăzut temporar la < 3 UI/dl în săptămâna 64, după inițierea tratamentului cu isotretinoin. După întreruperea tratamentului cu isotretinoin în săptămâna 72, activitatea factorului VIII a revenit la 46 UI/dl în săptămâna 122. Un studiu *in vitro* realizat pe hepatocite primare umane a indicat că isotretinoin a suprimat expresia factorului VIII independent de hepatotoxicitate. Nu se recomandă administrarea isotretinoin la pacienții cu beneficiu terapeutic la administrarea valoctocogene roxaparvec.

Efavirenz

Un pacient HIV-pozitiv tratat cu o schemă terapeutică anti-retrovirală constând în efavirenz, lamivudină și tenofovir a prezentat creșteri asimptomatice de gradul 3 conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCAE) ale valorilor serice ale ALT, AST și GGT (> 5,0 × LSVN) și o creștere de gradul 1 a bilirubinei serice (> LSVN și până la 1,5 × LSVN) în săptămâna 4, indicând o interacțiune cu efavirenz (vezi pct. 4.4). Reacția nu a răspuns la tratamentul cu corticosteroizi, dar a răspuns la întreruperea administrării de efavirenz și s-a remis după ce schema terapeutică anti-retrovirală a fost schimbată cu o schemă terapeutică fără efavirenz. Pacientul a revenit ulterior la utilizarea profilactică de concentrate/medicamente hemostatice cu factor VIII. Un studiu *in vitro* realizat pe hepatocite primare umane a indicat faptul că efavirenz a suprimat expresia factorului VIII independent de hepatotoxicitate. Nu se recomandă administrarea de efavirenz la pacienții cu beneficiu terapeutic la utilizarea de valoctocogene roxaparvec. Trebuie luată în considerare utilizarea de tratamente care nu conțin efavirenz.

Interacțiunile cu substanțe care pot reduce sau crește concentrațiile plasmatice ale corticosteroidelor

Substanțele care pot reduce sau crește concentrația plasmatică a corticosteroidelor (de exemplu, substanțele care induc sau inhibă citocromul P450 3A4) pot reduce eficacitatea schemei terapeutice cu corticosteroizi sau pot amplifica reacțiile adverse asociate (vezi pct. 4.4).

Vaccinări

Înainte de perfuzia cu valoctocogene roxaparvovec, se va asigura faptul că pacientul este cu vaccinurile la zi. Este posibil ca schema de vaccinare a pacientului să necesite ajustare, pentru a permite terapia imunomodulatoare concomitentă (vezi pct. 4.4). Nu trebuie administrate vaccinuri cu virusuri vii pacienților în timp ce aceștia urmează terapia imunomodulatoare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Nu au fost efectuate studii dedicate embrion-fetale/privind fertilitatea la animale pentru a stabili dacă utilizarea la femei aflate la vârsta fertilă și în timpul sarcinii ar putea dăuna copilului nou-născut (risc teoretic de integrare a vectorului viral în celulele fetale prin transmisie verticală). Mai mult, nu sunt disponibile date pentru a recomanda o durată specifică pentru măsurile contraceptive la femeile aflate la vârsta fertilă. Prin urmare, ROCTAVIAN nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă.

Măsuri contraceptive după administrarea la persoane de sex masculin

În studiile clinice, după administrarea ROCTAVIAN, ADN-ul transgenic a fost detectabil temporar în spermă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Timp de 6 luni după administrarea ROCTAVIAN

- pacienții cu potențial reproductiv tratați și partenerii lor de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să prevină sau să amâne o sarcină folosind măsuri contraceptive cu dublă barieră, iar
- bărbații nu trebuie să doneze spermă.

Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii. Nu au fost efectuate studii cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale cu ROCTAVIAN. Nu se știe dacă acest medicament poate pune fătul în pericol dacă este administrat unei femei gravide sau dacă poate afecta capacitatea reproductivă. ROCTAVIAN nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă valoctocogene roxaparvovec se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. ROCTAVIAN nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii non-clinice sau clinice de evaluare a efectului valoctocogene roxaparvovec asupra fertilității (consultați Măsuri contraceptive după administrarea la persoane de sex masculin).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Perfuzia cu valoctocogene roxaparvovec poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Date fiind posibilele reacții adverse, precum presincopa temporară, amețeala, fatigabilitatea și cefaleea, care s-au manifestat la scurt timp după administrarea de valoctocogene roxaparvovec, pacienții trebuie instruiți să fie atenți privind conducerea autovehiculelor

și folosirea de utilaje, până când sunt siguri că acest medicament nu îi afectează negativ în această privință (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la ROCTAVIAN au fost creșterea valorilor serice ale ALT (82 %), AST (69 %), LDH (57 %) și CPK (44 %), greața (37 %) și cefaleea (35 %).

Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse descrise se bazează pe un total de 141 de pacienți din Studiile 270-201 și 270-301, tuturor fiindu-le administrate doze de 6×10^{13} vg/kg timp de până la 275 de săptămâni (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse sunt listate în funcție de categoria de aparate, sisteme și organe MedDRA și de frecvență. Frecvențele sunt categorisite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4: Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse la valoctocogene roxaparvovec

Categoria de aparate, sisteme și organe MedDRA	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Simptome asociate cu gripa	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatic	Niveluri de activitate a factorului VIII peste LSVN ^a	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție de hipersensibilitate ^b	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
	Amețeală ^b	Frecvente
	Presincopă ^b	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Tensiune arterială crescută ^b	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee ^b	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături, durere abdominală, diaree	Foarte frecvente
	Dispepsie	Frecvente
Tulburări hepatobiliare ^c	Valori serice ale ALT crescute, valori serice ale AST crescute, valori serice ale GGT crescute, valori ale bilirubinei crescute și valori serice ale LDH crescute	Foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate ^d , prurit ^b	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Valori serice crescute ale CPK	Foarte frecvente
	Mialgie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate ^e	Foarte frecvente
	Reacție asociată cu perfuzia ^f	Frecvente

^a Una sau mai multe determinări ale nivelurilor de activitate a factorului VIII > 170 UI/dl (s-a folosit LSVN a CSA) sau > 150 UI/dl (s-a folosit LSVN a OSA). Vezi Descrierea anumitor reacții adverse.

^b Este considerată reacție adversă doar în primele 48 de ore după perfuzie.

^c Reflectă modificări ale parametrilor de laborator peste LSVN.

^d Erupțiile cutanate includ erupțiile maculopapulare și urticaria.

^e Fatigabilitatea include letargia și starea generală de rău.

^f Reacțiile asociate cu perfuzia includ manifestări la nivelul pielii, mucoaselor și aparatului respirator (inclusiv urticarie, prurit, erupții maculopapulare, strănut, tuse, dispnee, rinoree, lăcrimare și senzație de mâncărime în gât), la nivel gastrointestinal (inclusiv greață și diaree), la nivel cardiovascular (inclusiv tensiune arterială crescută, hipotensiune arterială, tahicardie și presincopă) și la nivel musculo-scheletic (inclusiv mialgie și dureri de spate), precum și pirexie, convulsii și frisoane.

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții asociate cu perfuzia

11 pacienți (8 %; 11/141) au prezentat reacții asociate cu perfuzia, cu simptome în timpul administrării perfuziei sau în decurs de 6 ore după terminarea acesteia, care au inclus una sau mai multe dintre următoarele: manifestări la nivelul pielii, mucoaselor, aparatului respirator (inclusiv urticarie, prurit, erupție maculopapulară, strănut, tuse, dispnee, rinoree, lăcrimare și senzație de mâncărime în gât), manifestări gastro-intestinale (inclusiv greață și diaree), manifestări cardiovasculare (inclusiv tensiune arterială crescută, hipotensiune arterială, tahicardie și presincopă) și manifestări musculo-scheletice (inclusiv mialgie și dureri de spate), precum și pirexie, convulsii și frisoane. Intervalul mediu de timp până la declanșare a fost de 1 oră (intervalul: 0,25; 5,87) de la începerea perfuziei și durata medie a fost de 1 oră. 4 pacienții au avut reacții pe durata perfuziei. Trei dintre acești pacienți au prezentat reacție de hipersensibilitate CTCAE de gradul 3 și perfuzia a fost întreruptă temporar, după care a fost reluată cu o viteză redusă. Toți pacienții care au prezentat reacții asociate cu perfuzia au terminat perfuzia. La șapte dintre cei 11 pacienți s-au administrat unul sau mai multe dintre medicamentele următoare: antihistaminice cu utilizare sistemică, corticosteroizi și/sau antiemetice. În plus, la 1 pacient s-au administrat intravenos lichide și adrenalină. Toate evenimentele de reacții asociate cu perfuzia s-au remis fără sechele.

Modificări ale testelor hepatice

Tabelul 5 descrie modificările testelor hepatice după administrarea de ROCTAVIAN. Creșterile valorilor serice ale ALT sunt descrise mai în detaliu, deoarece fi însoțite de o scădere a activității factorului VIII și ar putea indica necesitatea inițierii tratamentului cu corticosteroizi (vezi pct. 4.4).

Tabelul 5: Modificări ale testelor hepatice la pacienții cărora le-a fost administrat ROCTAVIAN 6×10^{13} vg/kg în cadrul studiilor 270-201 și 270-301

	Număr de pacienți (%) N = 141
Creșteri ale valorilor serice ale ALT > LSVN	116 (82 %)
CTCAE de gradul 2 ^a	29 (21 %)
CTCAE de gradul 3 ^b	12 (9 %)
Creșteri ale valorilor serice ale AST > LSVN^c	97 (69 %)
CTCAE de gradul 2 ^a	16 (11 %)
CTCAE de gradul 3 ^b	9 (6 %)
Creșteri ale valorilor serice ale GGT > LSVN^c	24 (17 %)
CTCAE de gradul 2 ^a	2 (1 %)
CTCAE de gradul 3 ^b	1 (1 %)
Creșteri ale valorilor bilirubinei > LSVN^{c,d}	18 (13 %)
CTCAE de gradul 2 ^e	5 (4 %)
Creșteri ale valorilor serice ale LDH > LSVN	80 (57 %)

^a CTCAE de gradul 2: > 3,0 și până la $5,0 \times$ LSVN

^b CTCAE de gradul 3: > $5,0 \times$ LSVN

^c Valorile evaluate după momentul inițial se bazează pe cel mai ridicat grad CTCAE

^d Niciun pacient nu a prezentat creșteri CTCAE de gradul 3

^e CTCAE de gradul 2: > 1,5 și până la $3,0 \times$ LSVN

Creșteri ale valorilor serice ale ALT

Patruzeci și șase la sută din creșterile valorilor serice ale ALT peste LSVN au apărut în primele 26 de săptămâni; 31 % din creșterile valorilor serice ale ALT au apărut între săptămânile 27 și 52, iar 23 % din creșterile valorilor serice ale ALT au apărut după 52 de săptămâni după administrare. Durata medie a creșterilor valorilor serice ale ALT peste LSVN a fost de 3 săptămâni. Nouăzeci și cinci dintre cei 141 de pacienți (67 %) au prezentat unu sau două episoade de creșteri ale valorilor serice ale ALT peste LSVN.

Doisprezece (9 %) pacienți au prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT de gradul 3 (15 episoade în total). Intervalul valorilor serice crescute ale ALT de gradul 3 a fost de 216 UI/dl până la 623 UI/dl. Majoritatea creșterilor valorilor serice ale ALT de gradul 3 (73 %) au apărut în primele 26 de săptămâni, 3 (20 %) au apărut între săptămânile 27 și 52 și 1 (7 %) a apărut după 52 de săptămâni după administrare. Toate creșterile valorilor serice ale ALT de gradul 3 s-au remis sub terapia cu corticosteroizi, incluzând 2 pacienți la care s-a administrat intravenos metilprednisolon.

În cazul pacienților care au prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT peste LSVN, timpul (intervalul) median până la scăderea inițială a valorilor serice ale ALT (definită ca prima scădere de cel puțin 10 U/l sau $ALT \leq LSVN$) în urma unui tratament cu corticosteroizi nou inițiat sau a unei creșteri a dozei de corticosteroizi a fost de 8 (2, 71) zile.

Utilizarea de imunosupresoare pentru prevenirea sau ameliorarea creșterilor valorilor serice ale ALT

În cadrul studiului 270-301, la 106 dintre cei 134 de pacienți (79 %) s-a administrat tratament cu corticosteroizi (prednison sau prednisolon) ca urmare a creșterilor valorilor serice ale ALT, începând de la o mediană de 8 săptămâni după administrarea de ROCTAVIAN. Majoritatea acestor pacienți (93 %; 99 din 106) a început tratamentul cu corticosteroizi în primele 26 de săptămâni, 6 pacienți (6 %) au început tratamentul cu corticosteroizi între săptămânile 26 și 52 și 1 pacient au început tratamentul cu corticosteroizi după 52 de săptămâni. Intervalul privind momentul inițierii tratamentului cu corticosteroizi a fost determinat de variabilitatea în timp a creșterii valorilor serice ale ALT în rândul pacienților și de diferențele privind criteriile definite pentru pragul valorii serice a ALT pentru inițierea tratamentului cu corticosteroizi, care s-au modificat pe durata studiului. Durata totală mediană (interval) pentru utilizarea corticosteroizilor (inclusiv tratamentul repetat) a fost de 33 (3, 120) de săptămâni. De asemenea, la pacienții care nu au atins un nivel de activitate a factorului VIII > 5 IU/dl (cu răspuns redus) s-a observat utilizarea prelungită a unei scheme terapeutice cu corticosteroizi. Extinderea duratei tratamentului cu corticosteroizi nu a dus la un beneficiu semnificativ pentru nivelurile factorului VIII (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiului 270-301, au existat pacienți cărora li s-au administrat imunosupresoare alternative (ISA), diferite de prednison sau prednisolon, din cauza incapacității acestora de a tolera terapia cu corticosteroizi sau a ineficienței terapiei cu corticosteroizi. Nouăsprezece (14 %) pacienți aveau valori serice ale ALT peste LSVN înainte de a utiliza terapia cu ISA. Aceste scheme terapeutice au inclus cel puțin unul din următoarele medicamente: tacrolimus, micofenolat și budesonidă. Metilprednisolon a fost administrat intravenos în cazul a 2 pacienți pentru creșteri ale valorilor serice ale ALT de gradul 3.

Niveluri ale activității factorului VIII peste LSVN

În cadrul studiilor 270-201 și 270-301 au existat pacienți cu una sau mai multe determinări de niveluri ale activității factorului VIII peste LSVN (vezi Tabelul 6 și pct. 4.4). Doi pacienți au prezentat niveluri ale activității factorului VIII tranzitoriu crescute peste limita de detecție cantitativă (> 463 UI/dl pentru CSA și > 500 UI/dl pentru OSA). La un pacient s-a administrat enoxaparină pentru profilaxia tromboembolismului venos, în funcție de factorii de risc individuali ai aceluși pacient. Șase dintre cei 39 (15 %) de pacienți din studiul 270-301 și zero pacienți din studiul 270-201 au prezentat niveluri ale activității factorului VIII care au rămas peste LSVN în momentul întreruperii colectării datelor.

Tabelul 6: Niveluri ale activității factorului VIII peste LSVN^a

	Studiul 270-301		Studiul 270-201	
	Populație ITT (N = 134)		Cohorta 6 × 10¹³ vg/kg (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Procent de pacienți n (%)	39 (29 %)	16 (12 %)	4 (57 %)	2 (29 %)
Timpul până la prima determinare a factorului VIII > LSVN (săptămâni)				
Medie (DS)	18,9 (24,1)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Mediană (Interval)	13,6 (6,1; 158,0)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
Durata măsurătorilor factorului VIII > LSVN (săptămâni)				
Medie (DS)	31,5 (39,8)	25,8 (34,2)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Mediană (Interval)	11,7 (0,1; 143,7)	13,5 (0,7; 111,9)	31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (2,0; 2,7)

^a LSVN > 150 UI/dl pentru OSA și ULN > 170 UI/dl pentru CSA.

Imunogenitate

În studiile 270-201 și 270-301, s-a cerut ca toți pacienții tratați să aibă un rezultat negativ pentru anticorpi anti-AAV5 și un rezultat negativ (< 0,6 BU) pentru inhibitorii factorului VIII în cadrul unei analize Nijmegen-Bethesda modificate, după minimum 150 de zile de expunere la terapia de înlocuire a factorului VIII pe întreaga durată a vieții (vezi pct. 4.1 și 4.4).

În urma perfuziei cu ROCTAVIAN, toți pacienții au prezentat rezultate negative pentru inhibitorii factorului VIII la toate momentele de evaluare cronologice post-perfuzie, până la momentul încetării colectării datelor.

Toți pacienții au prezentat seroconversie, având teste pozitive pentru anticorpii anti-AAV5 în interval de 8 săptămâni de la administrare. Valoarea mediană a titrurilor totale ale anticorpilor anti-AAV5 a atins valoarea maximă după 36 de săptămâni de la administrare și a rămas stabilă până la ultimul moment cronologic de testare.

Pacienții tratați cu ROCTAVIAN au fost testați pentru răspunsul imun celular împotriva capsidei AAV5 și pentru producerea transgenei de factor VIII cu ajutorul unei analize IFN-γ ELISpot. Au fost detectate răspunsuri imune celulare specifice pentru capsida AAV5 începând cu săptămâna 2 de după administrarea dozei și, adesea, acestea au scăzut sau au revenit la valori negative în primele 52 de săptămâni la majoritatea pacienților cu date disponibile.

Răspunsuri specifice factorului VIII au fost detectate la câțiva subiecți, adesea sporadic, la un singur moment de evaluare, și au revenit la valori negative la majoritatea pacienților. Nu a putut fi stabilită nicio asociere între răspunsul imun celular specific factorului VIII și măsurătorile valorilor serice ale ALT sau ale activității factorului VIII.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există date asociate cu perfuzarea accidentală a unei doze cu volum prea mare. Dacă este necesar, tratamentul în caz de supradozaj trebuie să vizeze simptomele și să includă măsuri de susținere. Administrarea unei doze mai mari decât cea recomandată poate duce la niveluri mai mari de activitate a factorului VIII și poate fi asociată teoretic cu un risc crescut de evenimente trombotice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: <încă nealocat>, codul ATC: <încă nealocat>

Mecanism de acțiune

Valoctocogene roxaparvovec este un vector de terapie genică bazat pe serotipul 5 al virusului adeno-asociat (AAV5), care exprimă varianta SQ a factorului de coagulare uman VIII cu domeniul B eliminat (hFVIII SQ), controlat cu un agent promotor hepatic specific. hFVIII-SQ exprimată înlocuiește factorul VIII de coagulare necesar pentru o hemostază eficientă. În urma perfuziei cu valoctocogene roxaparvovec, ADN-ul vectorului este procesat *in vivo* pentru a forma transgene episomale cu lungime completă, care persistă pe măsură ce se formează ADN stabil, care sprijină producerea pe termen lung de hFVIII-SQ.

Efecte farmacodinamice

Efectul farmacodinamic al valoctocogene roxaparvovec a fost evaluat în baza datelor privind nivelurile de activitate a factorului VIII (consultați subsecțiunea Eficacitate și siguranță clinică de mai jos).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea unei singure perfuzii intravenoase cu doza de 6×10^{13} vg/kg valoctocogene roxaparvovec a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază 3, deschis, cu un singur braț (studiul 270-301) la care au participat adulți de sex masculin (cu vârsta minimă de 18 ani) cu hemofilie A severă (activitate a factorului VIII rezidual ≤ 1 UI/dl). Pacienții au utilizat terapie profilactică de înlocuire a factorului VIII timp de cel puțin 12 luni înainte de intrarea în studiu și au fost expuși la concentrate de factor VIII.

Studiul a exclus pacienții cu hepatită B sau C activă, pacienții aflați înainte de efectuarea unei biopsii hepatice care să indice prezența unei fibroze semnificative (stadiul 3 sau 4 pe scala Batts-Ludwig sau o scală echivalentă), pacienții cu ciroză hepatică confirmată sau pacienții cu antecedente de malignitate hepatică. Cu excepția unei valori crescute a bilirubinei totale la 2 pacienți cu sindromul Gilbert, valorile serice ale ALT, AST, GGT, bilirubinei și fosfatazei alcaline au fost normale sau sub $1,25 \times \text{LSVN}$ în studiul 270-301. Anticorpilor anti-AAV5 detectabili în momentul trierii, infecțiile active și/sau antecedente de evenimente trombotice/tromboembolice venoase sau arteriale (în afara trombozelor asociate cateterelor) sau de trombofilie confirmată au reprezentat criteriile de excludere în studiul 270-301. Pacienții cu status imunocompromis (inclusiv pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare) au fost excluși. Vezi pct. 4.4.

În cadrul studiului 270-301, la 134 de pacienți (populația cu intenție de tratament; ITT), cu vârste între 18 și 70 de ani (mediană: 30 de ani; 1 pacient (0,7 %) a avut ≥ 65 de ani), s-a administrat ROCTAVIAN 6×10^{13} vg/kg, cu o monitorizare care a variat între 66 și 255 de săptămâni (medie: 173 de săptămâni). Populația a inclus 72 % pacienți aparținând rasei albe (96 de pacienți), 14 % pacienți asiatici (19 pacienți), 11 % pacienți aparținând rasei negre (15 pacienți) și 3 % pacienți aparținând altei rase sau nespecificați. O sută treizeci și doi (132) de pacienți erau HIV-negativi (populația cu intenție de tratament modificată; mITT). O sută doisprezece (112) pacienți

au participat anterior la un studiu non-intervențional (NIS) cu cel puțin 6 luni de date de referință colectate prospectiv, înainte de înscrierea în studiul 270-301. O sută șase din cei 134 de pacienți au început tratamentul cu corticosteroizi doar în urma creșterii valorilor serice ale ALT (începând, în general, cu 60 mg/zi și reducând treptat doza ulterior); vezi pct. 4.8.

Criteriul principal privind evaluarea eficacității a fost modificarea activității factorului VIII în săptămâna 104 de după perfuzia cu ROCTAVIAN, în comparație cu momentul de referință (sub forma 1 UI/dl) măsurată prin CSA. Criteriile secundare privind evaluarea eficacității au fost modificarea față de momentul de referință a RSA care necesită administrarea de factor VIII exogen și utilizarea anuală de factor VIII exogen în perioada de profilaxie post-factor VIII.

Activitate factor VIII

Nivelurile de activitate a factorului VIII (UI/dl) în timp, după perfuzia cu ROCTAVIAN, sunt raportate în Tabelul 7, în funcție de CSA și de OSA. Următoarele analize efectuate la laboratorul central au fost utilizate în studii clinice: acid elagic pentru OSA (rezultate similare au fost obținute pentru silica și caolin) și factor IX bovin pentru CSA (rezultate similare au fost obținute pentru factorul IX uman). Profilul legat de timp al activității factorului VIII este caracterizat, în general, de un răspuns trifazic, cu o creștere rapidă pe durata primelor 6 luni, aproximativ, urmată de o descreștere inițială și apoi de o descreștere graduală, ulterior.

Tabelul 7: Nivelurile de activitate a factorului VIII (UI/dl) în timp la pacienții cu hemofilia A^a (populație ITT; N = 134)

Moment în timp	Pacienți (n)	Nivel activitate a factorului VIII (UI/dl) ^b	
		CSA	OSA
Luna 6	134		
Medie (DS)		52,6 (54,8)	80,8 (79,5)
Mediană (Interval)		38,1 (0; 367,3)	60,5 (1,8; 483,9)
Luna 12	134		
Medie (DS)		42,4 (45,3)	63,4 (64,5)
Mediană (Interval)		23,9 (0; 231,2)	40,2 (0; 311,1)
Luna 18	134		
Medie (DS)		26,1 (30,8)	38,6 (44,1)
Mediană (Interval)		13,2 (0; 167,9)	21,4 (0; 232,2)
Luna 24	134		
Medie (DS)		22,6 (32,9)	35,4 (47,2)
Mediană (Interval)		11,6 (0; 187,1)	21,3 (0; 271,3)
Luna 36	134		
Medie (DS)		18,2 (30,6)	29,3 (43,3)
Mediană (Interval)		8,2 (0; 217,7)	16,0 (0; 291,4)

^a Pacienți cu factor VIII rezidual ≤ 1 UI/dl, conform istoricului medical.

^b Pe baza măsurătorilor nivelului median de activitate a factorului VIII efectuate în săptămânile de la 23 la 26 pentru luna 6, în săptămânile de la 49 la 52 pentru luna 12, o fereastră de 4 săptămâni în jurul săptămânii 76 pentru luna 18, o fereastră de 4 săptămâni în jurul săptămânii 104 pentru luna 24 și o fereastră de 6 săptămâni în jurul săptămânii 156 pentru luna 36.

Proporția pacienților care ating pragurile nivelului de activitate a factorului VIII în funcție de an sunt prezentate în Tabelul 8, în funcție de CSA și de OSA. Majoritatea (95 %) pacienților ating niveluri ale activității factorului VIII ≥ 5 UI/dl în decurs de 5 luni după perfuzie.

Tabelul 8: Pacienții care ating pragurile de activitate a factorului VIII, în funcție de an (populație ITT; N = 134)

Pragul de activitate a factorului VIII atins, în funcție de analiză^a	Anul 1 N = 134 n (%)	Anul 2 N = 134 n (%)	Anul 3 N = 134 n (%)
CSA			
> 150 UI/dl	7 (5%)	2 (1%)	2 (1%)
40 - ≤ 150 UI/dl	42 (31%)	18 (13%)	12 (9%)
15 - < 40 UI/dl	46 (34%)	34 (25%)	26 (19%)
5 - < 15 UI/dl	23 (17%)	45 (34%)	48 (36%)
3 - < 5 UI/dl	3 (2%)	14 (10%)	13 (10%)
< 3 UI/dl ^b	13 (10%)	21 (16%)	33 (25%)
OSA			
> 150 UI/dl	13 (10%)	5 (4%)	4 (3%)
40 - ≤ 150 UI/dl	55 (41%)	31 (23%)	22 (16%)
15 - < 40 UI/dl	43 (32%)	45 (34%)	45 (34%)
5 - < 15 UI/dl	13 (10%)	31 (23%)	36 (27%)
1 - < 5 UI/dl	8 (6%)	14 (10%)	15 (11%)
< 1 UI/dl ^b	2 (1%)	8 (6%)	12 (9%)

^a Pe baza medianeii măsurătorilor nivelului de activitate a factorului VIII efectuate în săptămânile de la 49 la 52 pentru anul 1, o fereastră de 4 săptămâni în jurul săptămânii 104 pentru anul 2 și o fereastră de 6 săptămâni în jurul săptămânii 156 pentru anul 3.

^b 3 UI/dl este limita inferioară a cuantificării CSA utilizate și 1 UI/dl este limita inferioară a cuantificării OSA utilizate.

Rata de sângerare anuală (RSA) și utilizarea anuală exogenă de factor VIII

Tabelul 9 descrie rezultatele privind RSA și utilizarea de factor VIII exogen în urma tratamentului cu ROCTAVIAN în studiul 270-301 pentru pacienții înscriși anterior în studiul non-intervențional.

Tabelul 9: RSA și utilizarea anuală de factor VIII la începutul studiului și profilaxia post-factor VIII

		Studiul 270-301	
		Pacienți din studiul non-intervențional (NIS) N = 112	
		Nivel de referință	Perioadă profilaxie post-factor VIII
Durata colectării datelor (săptămână)	Medie (DS)	36,5 (9,4)	159,7 (13,8)
	Mediană (Interval)	32,9 (26; 68)	157,6 (91; 194)
RSA (sângerări/an) pentru sângerările tratate cu înlocuirea exogenă de factor VIII			
General^a	Medie (DS)	4,8 (6,5)	0,8 (2,3)
	Mediană (Interval)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 15,4)
	Modificare față de nivelul de referință		
	Medie (DS)		-4,0 (6,6)
	Î 95 %		-5,2; -2,8
	Pacienți cu 0 sângerări	32%	61%
Sângerări articulare	Medie (DS)	2,8 (4,3)	0,5 (1,4)
	Mediană (Interval)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 8,3)
	Pacienți cu 0 sângerări	44%	74%

		Studiul 270-301	
		Pacienți din studiul non-intervențional (NIS) N = 112	
		Nivel de referință	Perioadă profilaxie post-factor VIII
Sângerări la nivelul articulațiilor țintă^b	Medie (DS)	0,5 (1,6)	0,1 (0,6)
	Mediană (Interval)	0 (0; 9,2)	0 (0; 6,2)
	Pacienți cu 0 sângerări	88%	94%
Sângerări spontane	Medie (DS)	2,0 (3,5)	0,4 (1,2)
	Mediană (Interval)	0 (0; 21,3)	0 (0; 8,6)
	Pacienți cu 0 sângerări	55%	75%
Utilizare anuală factor VIII			
Incidență perfuzii (perfuzii/an)	Medie (DS)	135,9 (52,0)	4,5 (12,8)
	Mediană (Interval)	128,6 (39,5; 363,8)	0,3 (0; 92,0)
	Modificare față de nivelul de referință		
	Medie (DS) Î 95 %		-131,4 (52,0) -141,1; -121,6
Rată utilizare (UI/kg/an)	Medie (DS)	3 961 (1 751)	125 (316)
	Mediană (Interval)	3 754 (1 296; 11 251)	11 (0; 2 045)
	Modificare față de nivelul de referință		
	Medie (DS) Î 95 %		-3 836 (1 777) -4 169; -3 504
Pacienți cu zero perfuzii cu factor VIII		0%	41%

^a Sângerări provocate de intervenții chirurgicale/proceduri neincluse.

^b Sângerările comune țintă la intrarea în studiu, conform evaluării Investigatorului, au fost identificate în cadrul vizitei de triere.

În studiul 270-301 pentru pacienții înscriși anterior în studiul non-intervențional, 82% (92/112), 84% (94/112) și, respectiv, 75% (82/110) dintre pacienți au avut zero sângerări tratate pe durata anilor 1, 2 și, respectiv, 3. Șaptezeci și șase la sută (76%; 85/112), 73% (82/112) și, respectiv, 58% (64/110) dintre pacienți au avut zero perfuzii cu factor VIII pe durata anilor 1, 2 și, respectiv, 3.

În cazul pacienților din studiul 270-301 (populație ITT), RSA pentru sângerările tratate cu factor VIII exogen [(interval) median: 0 (0; 15,4) sângerări pe an] și utilizarea anuală a factorului VIII [(interval) mediană: 0,6 (0; 92,0) perfuzii pe an] au fost similare la pacienții care fuseseră înscriși anterior în NIS descris în Tabelul 9 pentru perioada de profilaxie post-factor VIII de după tratamentul cu ROCTAVIAN. Timpul (intervalul) median până la întreruperea utilizării profilactice de concentrați de factor VIII a fost de 4 (0,1; 16,7) săptămâni, 130 din cei 134 de pacienți oprind utilizarea după 8 săptămâni.

O sută douăzeci și patru din cei 134 de pacienți (93 %) nu au mai utilizat schema terapeutică profilactică după administrarea de ROCTAVIAN până la finalul anului 3; zece pacienți au revenit la utilizarea profilactică continuă de concentrați de factor VIII/alte medicamente hemostatice în această perioadă. Pe întreaga durată a monitorizării, 17 pacienți au revenit, la un moment dat, la utilizarea profilactică continuă de concentrați de factor VIII/alte medicamente hemostatice, după cum se definește în protocolul studiului (interval: 58, 232 de săptămâni).

Efectul pe termen lung

Datele privind durabilitatea tratamentului sunt în continuare limitate în această etapă. Date privind durabilitatea pentru cel puțin 3 ani sunt disponibile în studiul 270-301. În plus, date de monitorizare pentru 5 ani sunt disponibile de la 7 pacienți tratați cu doza recomandată de 6×10^{13} vg/kg în

studiul 270-201, iar pacienții au continuat să prezinte un răspuns la tratament semnificativ din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ROCTAVIAN la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratarea hemofiliei A (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nivelurile ADN ale transgenei valoctocogene roxaparvovec (cantitatea totală a ADN-ului vectorului) din diferite țesuturi (evaluate în studii non-clinice), sânge și matrice de răspândire au fost determinate cu ajutorul unei analize bazate pe o reacție de polimerizare în lanț cantitativă (qPCR). Această analiză este sensibilă la ADN-ul transgenei, inclusiv la fragmente de ADN degradat. Nu indică prezența ADN-ului în capsida vectorului, în celule sau în faza lichidă a matricei (de exemplu, plasma sanguină, lichidul seminal) sau prezența unui vector intact. Matricele plasmă și spermă au fost evaluate în continuare prin măsurarea ADN-ului vectorului încapsulat (potențial infecțios), utilizând o analiză PCR cantitativă a imunoprecipitației în studiile 270-201 și 270-301.

Farmacocinetica clinică și răspândire

După administrarea ROCTAVIAN, ADN-ul vectorului a fost detectabil în sânge și în toate matricele de răspândire evaluate, cu concentrații maxime observate între ziua 1 și 9 post-administrare. Concentrațiile maxime ale ADN-ului vectorului au fost observate în sânge, urmat de salivă, spermă, materii fecale și urină. Concentrația maximă observată până la această dată în sânge în studiile 270-201 și 270-301 a fost de 2×10^{11} vg/ml. Concentrația maximă în orice matrice de răspândire a fost de 1×10^{10} vg/ml. După ce atinge valoarea maximă într-o matrice, concentrația de ADN al transgenei scade constant.

La cei 141 de pacienți evaluabili din studiile 270-201 și 270-301, ADN-ul vectorului încapsulat (potențial infecțios) a fost detectabil în plasmă până la 10 săptămâni după administrarea ROCTAVIAN.

La cei 140 de pacienți evaluabili din studiile 270-201 și 270-301, la toți pacienții s-a observat clearance-ul ADN-ului vectorului în spermă, cu un timp maxim până la eliminare de 36 de săptămâni. La cei 138 de pacienți evaluabili din studiile 270-201 și 270-301, timpul maxim până la eliminarea ADN-ului vectorului încapsulat (potențial infecțios) din spermă a fost de 12 săptămâni.

În ambele studii, la toți pacienții s-a observat clearance-ul ADN-ului vectorului în urină și în salivă și la 126 (89 %) pacienți s-a observat clearance-ul ADN-ului vectorului în materiile fecale, până la momentul încetării colectării datelor. Timpul maxim până la eliminare a fost de 8 săptămâni pentru urină, 69 de săptămâni pentru salivă și 131 pentru materiile fecale.

Magnitudinea și durata răspândirii par să fie independente de activitatea factorului VIII atinsă de pacient.

Farmacocinetica la grupele speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii de farmacocinetică cu valoctocogene roxaparvovec la grupe speciale de pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate generală

O administrare intravenoasă unică a unei doze de până la 2×10^{14} vg/kg de valoctocogene roxaparvovec la șoareci masculi imunocompetenți, cu coagulare intactă (șoarece CD1), urmată de o perioadă de observație de până la 26 de săptămâni, a indicat dependența de doză a nivelurilor plasmatică ale proteinei hFVIII-SQ exprimate și a activității generale a factorului VIII în plasmă. ADN-ul transgenei a fost detectat cu preponderență în splină și ficat, cu niveluri ale ADN-ului mai mici detectate în continuare la sfârșitul studiului (ziua 182) în plămâni, ganglionii mezenterici, rinichi, inimă, testicule și creier. Copii ale ARN-ului vectorului au fost, de asemenea, detectate predominant în ficat, cu niveluri ARN scăzute persistente în plămâni, inimă, creier, rinichi, ganglioni, splină și testicule la sfârșitul studiului (ziua 182).

Nu există toxicități asociate cu valoctocogene roxaparvovec la șoarecele CD1 observate în perioada de 26 de săptămâni ulterioară administrării de doze unice de până la 2×10^{14} vg/kg, cu excepția unui model de hemoragii, necroză și fibroză, care apare în principal în inimă, plămâni, epididim și timus, care a fost consecvent cu coagulopatia cauzată cel mai probabil de formarea de anticorpi îndreptați împotriva hFVIII-SQ exprimat, care au reacționat, de asemenea, încrucișat cu proteina factorului VIII murin.

În studiile non-GLP efectuate la primate non-umanoide, cu doze de până la 6×10^{13} vg/kg, au fost observate un răspuns imun specific pentru capsida AAV5 și un răspuns imun specific pentru proteina hFVIII-SQ heterologă, asociate cu prelungirea APTT tranzitorie la un subset de primate non-umanoide.

Genotoxicitate

Integrarea vectorului a fost detectată în urma evaluării probelor hepatice de la 12 primate non-umanoide, prelevate în decurs de maximum 26 de săptămâni după administrarea unor doze de până la 6×10^{13} vg/kg de valoctocogene roxaparvovec (care este valoarea corespunzătoare dozei recomandate la om) (vezi pct. 4.4 Riscul de malignitate ca rezultat al integrării vectorului).

Carcinogenitate

Nu s-a desfășurat niciun studiu despre carcinogenitate cu valoctocogene roxaparvovec.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Nu au fost efectuate studii dedicate privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării, nici evaluări embrio-fetale și de fertilitate cu ROCTAVIAN, deoarece majoritatea populației de pacienți eligibile pentru tratamentul cu ROCTAVIAN este formată din pacienți de sex masculin. Deoarece s-a estimat că ADN-ul hFVIII-SQ persistă circa/până la 67 de săptămâni în testiculele șoarecilor CD1 după administrarea intravenoasă a unei doze de 6×10^{13} vg/kg, posibilitatea de transmisie verticală la pui a fost studiată la șoarecele Rag2. La evaluarea ficatului puilor F1 pentru ADN-ul hFVIII-SQ prin qPCR nu au existat cazuri de transmisie a liniilor germinale la puii procreați de masculii de șoarece cărora li s-au administrat doze de valoctocogene roxaparvovec.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic dodecahidrat (E339)
Manitol (E421)
Poloxamer 188
Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat (E339)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După decongelare: stabilitatea chimică și fizică după decongelare este demonstrată pentru o perioadă de 10 ore, la 25 °C, incluzând timpul de păstrare în flaconul sigilat, timpul de preparare în seringi și perioada de perfuzare (vezi pct. 6.6).

Dacă este necesar, flacoanele sigilate (al căror dop nu a fost încă perforat) care au fost decongelare pot fi păstrate la frigider (la temperaturi între 2 °C până la 8 °C) timp de cel mult 3 zile, în poziție verticală și protejate de lumină (de exemplu, în cutia originală).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, utilizatorul este răspunzător de perioadele de timp de păstrare în timpul utilizării și de condițiile anterioare utilizării (vezi pct. 6.6).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta congelat la ≤ -60 °C. ROCTAVIAN trebuie să rămână congelat până când pacientul este gata de tratament, pentru a asigura disponibilitatea unui produs viabil în vederea administrării. După decongelare, a nu se recongela.

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină. A se păstra în poziție verticală.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 10 ml (rășină plastică din copolimer de olefină ciclică) cu dop (cauciuc clorobutlic cu înveliș fluoropolimeric), sigiliu sertizat (aluminiu) și capac detașabil (polipropilenă) care conține 8 ml de soluție perfuzabilă.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții necesare înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Fiecare flacon este pentru o singură utilizare.

Acest medicament conține organisme modificate genetic (OMG).

În timpul preparării, administrării și eliminării, trebuie purtate echipamente de protecție personală (inclusiv halat, ochelari de protecție, măști și mănuși) la manipularea soluției de valoctocogene roxaparvovec și a materialelor care au intrat în contact cu soluția (deșeuri solide și lichide).

ROCTAVIAN nu trebuie expus la lumina lămpilor de dezinfectare cu radiații ultraviolete.

ROCTAVIAN trebuie preparat folosind o tehnică aseptică.

La asamblarea sistemului de perfuzie, trebuie să vă asigurați că suprafața componentelor care intră în contact cu soluția ROCTAVIAN este confecționată din materialele compatibile prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10: Materiale compatibile ale componentelor sistemului de perfuzie

Componentă	Materiale compatibile
Seringi cu pompă pentru perfuzie	Corp din polipropilenă cu piston cu vârf din cauciuc sintetic
Capacul seringii	Polipropilenă
Tub de perfuzie ^a	Polietilenă
Filtru în linie	Filtru din fluorură de poliviniliden cu corp din clorură de polivinil
Cateter de perfuzie	Polimer pe bază de poliuretan
Valve	Policarbonat
Ace pentru extracție din flacoane	Oțel inoxidabil

^a Extensiile tubulaturii nu trebuie să depășească lungimea aproximativă de 100 cm.

ROCTAVIAN trebuie perfuzat utilizând o seringă cu pompă cu debit controlat.

Trebuie pregătite următoarele seringi:

- Seringi care conțin ROCTAVIAN (numărul de seringi va depinde de volumul dozei care trebuie administrat pacientului).
- O seringă care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru spălarea liniei de perfuzare după finalizarea perfuziei de ROCTAVIAN.

Perfuzia necesită filtre de perfuzie de mare volum, în linie, cu fixare proteică scăzută, cu pori de 0,22 microni și o presiune de funcționare maximă adecvată pentru seringă cu pompă sau pentru setările pompei. Trebuie să fie disponibil un număr suficient de filtre de schimb, în funcție de specificațiile filtrului privind volumul maxim de lichid filtrat.

Decongelare și inspecție

- ROCTAVIAN trebuie lăsat la decongelat la temperatura camerei. Nu decongețați sau nu încălziți flacoanele în nicio altă manieră. Timpul de decongelare este de aproximativ 2 ore.
- Păstrați fiecare flacon în cutia sa, până când sunt efectuate toate pregătirile pentru decongelare. ROCTAVIAN este sensibil la lumină.
- Scoateți numărul necesar de flacoane din cutii.
- Verificați dacă flacoanele sau capacul acestora prezintă urme de deteriorare. Nu utilizați flacoanele deteriorate.
- Așezați flacoanele în poziție verticală. Pentru o decongelare optimă, distribuiți-le uniform sau așezați-le în rastele păstrate la temperatura camerei.
- Confirmați vizual faptul că toate flacoanele au fost decongelate. Nu trebuie să existe gheață vizibilă. Întoarceți foarte încet fiecare flacon de 5 ori pentru amestecarea conținutului. Este important să minimizați formarea de spumă. Lăsați soluția să se așeze timp de aproximativ 5 minute, înainte de a continua.
- Inspectați apoi vizual flacoanele complet decongelate. Nu utilizați flaconul dacă soluția nu este limpede, incoloră până la galben pal sau conține particule vizibile.

Din motive de siguranță microbiologică, păstrați soluția decongelată în flacoane până când trebuie extrasă în seringi pentru perfuzie.

Fereastra de timp pentru preparare și administrare

După decongelare, perfuzarea soluției trebuie realizată în intervalul limită de utilizare de 10 ore, la o temperatură de 25 °C (vezi pct. 6.3). Intervalul de timp pentru perfuzare depinde de volumul perfuzabil, de viteza de perfuzare și de răspunsul pacientului și poate fi, de exemplu, de 2 până la 5 ore sau mai îndelungat dacă pacientul are o greutate de 100 kg.

Extragerea în seringi

Folosind ace ascuțite, de calibru 18 până la 21, extrageți încet din flacoane în seringi întregul volum al dozei de ROCTAVIAN calculate .

Adăugarea filtrului în linie și amorsarea sistemului de perfuzie

- Introduceți filtrul în linie aproape de locul perfuziei.
- Amorsați tubul și filtrul cu ROCTAVIAN.
- La înlocuirea filtrelor în timpul perfuziei, folosiți soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru amorsare și spălare.

Administrare

- Nu administrați acest medicament înainte ca soluția să ajungă la temperatura camerei.
- Perfuzati soluția într-o venă periferică adecvată, cu un cateter de perfuzie și cu o seringă cu pompă cu debit controlat.
- Porniți perfuzia cu o viteză de 1 ml/min. Dacă aceasta este tolerată, puteți mări viteza la intervale de 30 de minute, cu câte 1 ml/min, până se atinge viteza maximă de 4 ml/min (vezi pct. 4.2). Dacă este indicat din punct de vedere clinic pentru o reacție asociată cu perfuzia, reduceți viteza sau opriți perfuzia și, dacă este necesar, administrați medicamente suplimentare, precum antihistaminice sistemice, corticosteroizi și/sau lichide intravenoase, pentru a aborda terapeutic reacția asociată cu perfuzia sau înainte de reluarea perfuziei. La reluarea perfuziei, începeți cu o viteză de 1 ml/min și încercați să o mențineți la nivelul tolerat anterior, până la finalizarea perfuziei.
- Pentru a vă asigura că pacientului i se administrează doza completă, după perfuzarea volumului ultimei seringi cu ROCTAVIAN, perfuzati un volum suficient de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), prin același tub și filtru, cu o viteză de perfuzare identică.
- Mențineți accesul venos pe perioada de observație ulterioară (vezi pct. 4.4).

Măsuri necesare în caz de expunere accidentală

Toate deversările de valoctocogene roxaparvec trebuie șterse cu un tampon de tifon absorbant, iar zona deversării trebuie dezinfectată cu soluție de înălbitor, urmată de șervețele cu alcool.

Precauții necesare pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și deșeurile care au fost în contact cu ROCTAVIAN (deșeuri solide și lichide) trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1668/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 august 2022
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea ROCTAVIAN în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să stabilească conținutul și formatul programului educațional, inclusiv cu privire la mass-media de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului, de comun acord cu autoritatea națională competentă.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este pus pe piață ROCTAVIAN, toți profesioniștii din domeniul sănătății, pacienții, persoanele care au grijă de pacienți și observatorii care urmează să prescrie, să utilizeze sau să supravegheze administrarea de ROCTAVIAN au acces la/au la dispoziție următorul pachet educațional. Aceste documente vor fi traduse în limba locală, pentru a asigura înțelegerea de către medici și pacienți a măsurilor de diminuare a riscurilor propuse:

- Material educațional pentru medici
- Pachet informativ pentru pacient

Materialul educațional pentru medici trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Ghidul pentru pacient
- Cardul pentru pacient

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- Selecția pacienților: pacienții trebuie selectați pentru tratamentul cu ROCTAVIAN pe baza absenței anticorpilor anti-AAV5 cu ajutorul unei analize validate corespunzător și a statusului hepatic, pe baza datelor de laborator și de imagistică.
- Pentru a informa cu privire la riscul important identificat de hepatotoxicitate și riscurile importante posibile de transmitere orizontală și a liniilor germinale, de dezvoltare a inhibitorilor factorului VIII, malignitate în legătură cu integrarea genomului vectorului și tromboembolism și despre detaliile privind modul de minimizare a acestor riscuri.
- Înainte de a lua o decizie cu privire la tratament, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să discute cu pacientul despre riscurile, beneficiile și incertitudinile asociate cu ROCTAVIAN, atunci când prezintă ROCTAVIAN ca opțiune de tratament, inclusiv:
 - că au fost identificați factori predictivi pentru non-respondenți sau pacienți cu răspuns redus. Pacienții care nu răspund la terapie sunt în continuare expuși riscurilor pe termen lung.
 - că efectele pe termen lung ale tratamentului nu pot fi anticipate.
 - că nu există planuri de a repeta administrarea medicamentului în cazul pacienților care nu răspund sau care nu mai răspund la tratament.
 - reamintirea pacienților despre importanța înscrierii într-un registru pentru monitorizarea efectelor pe termen lung.
 - că utilizarea de ROCTAVIAN va necesita, în majoritatea cazurilor, administrarea concomitentă de corticosteroizi pentru a aborda terapeutic afectarea hepatică pe care o poate induce acest medicament. Acest lucru necesită monitorizarea adecvată a pacienților și luarea în considerare cu atenție a altor medicamente administrate concomitent, pentru a minimiza riscul de hepatotoxicitate și potențialul unui efect terapeutic redus al ROCTAVIAN.

Pachetul informativ pentru pacient trebuie să conțină:

- Broșura cu informații pentru pacient
- Ghidul pentru pacient
- Cardul pentru pacient

Ghidul pentru pacient:

- Importanța de a înțelege pe deplin beneficiile și riscurile asociate tratamentului cu ROCTAVIAN, ce se știe și ce nu se știe încă despre efectele pe termen lung, legate atât de siguranță, cât și de eficacitate.
- Prin urmare, înainte de a lua o decizie cu privire la începerea terapiei, medicul va discuta cu pacientul următoarele:
 - că este posibil ca nu toți pacienții să beneficieze de pe urma tratamentului cu ROCTAVIAN și că motivele pentru care se întâmplă acest lucru nu au fost încă stabilite. Pacienții care nu răspund la tratament vor fi în continuare expuși la riscurile pe termen lung.
 - că utilizarea de ROCTAVIAN va necesita, în majoritatea cazurilor, administrarea concomitentă de corticosteroizi, pentru a aborda terapeutic afectarea hepatică pe care o poate produce acest medicament și că medicul se va asigura că pacienții sunt disponibili pentru efectuarea de analize de sânge regulate, pentru a verifica răspunsul la ROCTAVIAN și pentru a evalua statusul hepatic. Pacienții trebuie să informeze profesionistul din domeniul sănătății despre utilizarea curentă de corticosteroizi sau alte imunosupresoare. Dacă pacientul nu poate lua corticosteroizi, este posibil ca medicul să recomande medicamente alternative, pentru a aborda terapeutic problemele hepatice.
 - că ROCTAVIAN conține o componentă cu vector viral și poate fi asociat cu un risc sporit de tumoare malignă.
 - detalii despre felul în care riscul important identificat de hepatotoxicitate și riscurile importante posibile de transmitere orizontală și a liniilor germinale, de dezvoltare a inhibitorilor factorului VIII, malignitate în legătură cu integrarea genomului vectorului și tromboembolism pot fi recunoscute și minimizate prin monitorizare regulată, conform recomandării medicului.
 - că pacientul va primi un card pentru pacient care trebuie arătat oricărui medic sau asistent medical, ori de câte ori pacientul are o programare la medic.
 - importanța de a fi inclus în registrul pacienților, pentru o urmărire pe termen lung, de 15 ani.

Cardul pentru pacient:

- Acest card are rolul de a informa profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că pacientul este tratat cu ROCTAVIAN pentru hemofilia A.
- Pacientul trebuie să arate cardul pentru pacient unui medic sau unui asistent medical, ori de câte ori are o programare.
- Cardul trebuie să menționeze măsurile de atenuare specifice pentru a minimiza riscurile legate de hepatotoxicitate, transmitere orizontală și a liniilor germinale, dezvoltare a inhibitorilor factorului VIII, malignitate în legătură cu integrarea genomului vectorului și tromboembolism.
- Cardul trebuie să avertizeze profesioniștii din domeniul sănătății că pacientul se află probabil sub tratament cu corticosteroizi pentru minimizarea riscului de hepatotoxicitate asociat ROCTAVIAN.
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea și siguranța pe termen lung a ROCTAVIAN la adulți cu hemofilie A severă (deficit congenital de factor VIII) fără antecedente de prezență a inhibitorilor factorului VIII și fără anticorpi detectabili anti-AAV5, DAPP trebuie să desfășoare și să transmită rezultatele finale ale studiului 270-401, un studiu de monitorizare a pacienților înscriși în studiile clinice.	31 iulie 2038

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea și siguranța pe termen lung a ROCTAVIAN la adulți cu hemofilie A severă (deficit congenital de factor VIII) fără antecedente de prezență a inhibitorilor factorului VIII și fără anticorpi detectabili anti-AAV5, DAPP trebuie să desfășoare și să transmită rezultatele finale ale studiului 270-801, un studiu retrospectiv de cohortă cu pacienți tratați cu valoctocogene roxaparvovec, pe baza datelor dintr-un registru, conform unui protocol agreat.	30 iunie 2044
Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea pe termen lung și pentru a oferi în continuare informații despre raportul risc-beneficiu al ROCTAVIAN la adulții cu hemofilie A severă (deficit congenital de factor VIII) în cadrul unei populații mai largi, DAPP trebuie să desfășoare și să transmită rezultatele finale ale studiului 270-601.	30 septembrie 2042

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a(4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța ROCTAVIAN la adulți cu hemofilie A severă (deficit congenital de factor VIII) fără antecedente de prezență a inhibitorilor factorului VIII și fără anticorpi detectabili anti-AAV5, DAPP trebuie să transmită rezultatele finale, inclusiv monitorizarea de 5 ani, ale studiului de fază 3, cu un singur braț, 270-301.	30 iunie 2025
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța ROCTAVIAN și schema terapeutică cu corticosteroizi adecvată și pentru a identifica factorii predictivi pentru non-respondenți sau pacienți cu răspuns redus la adulți cu hemofilie A severă (deficit congenital de factor VIII), DAPP trebuie să transmită rezultatele finale ale studiului de fază 3, cu un singur braț, 270-303 la pacienți care utilizează terapie profilactică cu corticosteroizi. De asemenea, trebuie furnizate date intermediare din studiile în regim deschis 270-203 și 270-205.	30 septembrie 2027

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomuri de vector/ml soluție perfuzabilă
valoctocogene roxaparvovec

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 16×10^{13} genomuri de vector de valoctocogene roxaparvovec în 8 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: E339, E421, poloxamer 188, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta congelat la ≤ -60 °C.
A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.
A se păstra în poziție verticală.
După decongelare, a nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține organisme modificate genetic.
A se elimina în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1668/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomuri de vector/ml soluție perfuzabilă
valoctocogene roxaparvovec
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomuri de vector/ml soluție perfuzabilă valoctocogene roxaparvovec

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Medicul dumneavoastră vă va înmâna un Card de pacient. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ROCTAVIAN și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze ROCTAVIAN
3. Cum se administrează ROCTAVIAN
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ROCTAVIAN
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ROCTAVIAN și pentru ce se utilizează

Ce este ROCTAVIAN

ROCTAVIAN este un produs de terapie genică care conține substanța activă valoctocogene roxaparvovec. Un produs de terapie genică funcționează prin livrarea unei gene în corp, pentru a corecta o deficiență genetică.

Pentru ce se utilizează ROCTAVIAN

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul hemofiliei A severe la adulții care nu au inhibitori ai factorului VIII sau nu au avut anterior inhibitori ai factorului VIII, care nu au anticorpi împotriva vectorului viral AAV5.

Hemofilia A este o afecțiune în care oamenii moștenesc o formă modificată a unei gene necesare pentru a produce factorul VIII, o proteină esențială din sânge, necesară pentru coagulare și oprirea hemoragiei. Persoanele cu hemofilie A nu pot produce factorul VIII și sunt predispuse la episoade de sângerare internă sau externă.

Cum acționează ROCTAVIAN

Substanța activă din ROCTAVIAN are la bază un virus care nu cauzează boală la oameni. Acest virus a fost modificat, astfel încât să nu se poată răspândi în corp, dar să poată livra o copie funcțională a genei factorului VIII la nivelul celulelor ficatului. Aceasta permite celulelor ficatului să producă proteina factor VIII și să crească nivelurile de factor VIII funcțional în sânge. La rândul său, acest lucru ajută sângele să se coaguleze mai normal și previne hemoragia sau reduce episoadele de hemoragie.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze ROCTAVIAN

Nu vi se va administra ROCTAVIAN

- dacă sunteți alergic la valoctocogene roxaparvec sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți o infecție activă sau dacă aveți o infecție cronică (de durată) necontrolată printr-un tratament curent, sau dacă aveți afecțiuni ale ficatului (fibroză sau ciroză hepatică semnificativă) deoarece acestea pot influența răspunsul inițial al organismului la ROCTAVIAN.
- dacă aveți anticorpi la tipul de virus utilizat pentru fabricarea acestui medicament. Medicul vă va testa în prealabil pentru a stabili acest lucru.

Dacă vreuna dintre situațiile menționate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur(ă) de oricare dintre situațiile de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de administrarea ROCTAVIAN.

Atenționări și precauții

Importanța sănătății ficatului

- Ficatul este organul care produce factorul VIII după tratamentul cu ROCTAVIAN. Trebuie să aveți grijă de sănătatea ficatului, pentru ca acesta să funcționeze cât mai optim posibil, iar dumneavoastră să puteți produce factor VIII și să continuați să produceți factor VIII în permanență.
- Discutați cu medicul dumneavoastră despre ce puteți face pentru a îmbunătăți și a menține starea de sănătate a ficatului (citiți și **Nu vi se va administra ROCTAVIAN**, mai sus, și **ROCTAVIAN împreună cu alte medicamente și ROCTAVIAN împreună cu alcool**, mai jos).
- Este posibil ca medicul dumneavoastră să nu recomande administrarea de ROCTAVIAN dacă aveți o afecțiune hepatică ce poate împiedica efectul corect al tratamentului cu ROCTAVIAN.

Poate fi necesară administrarea de medicamente suplimentare

- Poate fi necesară utilizarea unor alte medicamente (corticosteroidi), pentru o perioadă de timp extinsă (2 luni sau mai mult), după ce vi se administrează ROCTAVIAN, pentru a aborda terapeutic problemele cu ficatul evidențiate în analize. Corticosteroidii pot cauza reacții adverse pe durata tratamentului. Este posibil ca medicul dumneavoastră să recomande evitarea sau amânarea tratamentului cu ROCTAVIAN dacă nu vi se pot administra în siguranță corticosteroidi și, de asemenea, vă poate recomanda anumite măsuri pe care le puteți lua pentru administrarea în siguranță sau vă poate da un medicament alternativ. Citiți și pct. 3.

Reacții adverse care pot să apară în timpul perfuziei cu ROCTAVIAN sau la scurt timp după aceasta

- Reacțiile adverse asociate cu perfuzia pot să apară în timp ce vi se administrează perfuzia (picurare) cu ROCTAVIAN sau la scurt timp după aceasta. Simptomele acestor reacții adverse sunt descrise la pct. 4. **Reacții adverse posibile.** Anunțați **imediat** medicul sau asistenta dacă resimțiți oricare dintre aceste simptome în timpul perfuziei sau la scurt timp după aceasta. În funcție de simptomele prezentate, viteza de perfuzare poate fi încetinită sau perfuzia poate fi întreruptă temporar sau vi se pot administra medicamente pentru tratarea simptomelor. Înainte să fiți externat(ă), medicul vă va furniza informații cu privire la ce trebuie să faceți în caz că resimțiți reacții adverse noi sau reacții adverse care revin după ce ați părăsit unitatea medicală.

Posibilitatea de formare de cheaguri de sânge nedorite după ameliorarea concentrațiilor de factor VIII

- După tratamentul cu ROCTAVIAN, concentrațiile proteinei factor VIII pot să crească. La anumiți pacienți, concentrațiile pot depăși limitele normale, o anumită perioadă de timp.

Factorul VIII este proteina necesară pentru formarea de cheaguri stabile în sângele dumneavoastră. În funcție de factorii dumneavoastră de risc individuali, ameliorarea concentrațiilor de factor VIII poate duce la creșterea posibilității de formare a cheagurilor de sânge nedorite (denumite „tromboze”, în vene sau artere). Discutați cu medicul dumneavoastră despre factorii de risc generali asociați cu formarea de cheaguri nedorite, despre bolile

cardiovasculare și despre măsurile pe care le puteți lua în privința lor. De asemenea, întrebați cum puteți recunoaște simptomele asociate cu cheagurile nedorite și ce trebuie să faceți dacă suspectați prezența acestora.

Evitarea donării de sânge și de organe pentru transplant

- Nu donați sânge, organe, țesut sau celule pentru transplant.

Pacienții imunocompromiși sau pacienții care utilizează tratament imunosupresor

- Dacă sunteți imunocompromis(ă) (atunci când capacitatea sistemului dumneavoastră imunitar de a se lupta cu infecțiile este redusă) sau vi se administrează tratament imunosupresor, contactați medicul înainte de a începe tratamentul cu ROCTAVIAN. Este posibil să necesitați o monitorizare mai atentă dacă sistemul dumneavoastră imunitar nu funcționează corect, pentru a se asigura faptul că vi se poate administra tratamentul și alte medicamente, precum corticosteroizi, sau dacă trebuie să schimbați medicamentele curente.

Administrarea ulterioară de terapii genice

- După tratamentul cu ROCTAVIAN, sistemul imunitar va produce anticorpi împotriva capsidei vectorului AAV. Încă nu se știe dacă sau în ce condiții se poate repeta terapia cu ROCTAVIAN. De asemenea, încă nu se știe dacă sau în ce condiții este posibilă administrarea ulterioară a unei terapii genice diferite.

Utilizarea altor tratamente pentru hemofilie

- După utilizarea de ROCTAVIAN, discutați cu medicul dumneavoastră pentru a stabili dacă sau când ar trebui să opriți celelalte tratamente pentru hemofilie și pentru a elabora un plan de tratament cu ce este de făcut în cazul unor intervenții chirurgicale, traume, hemoragii sau orice proceduri care ar putea crește riscul de sângerare. Este foarte important să continuați monitorizarea și vizitele la medic, pentru a stabili dacă trebuie să luați alte tratamente pentru a aborda terapeutic hemofilia.

Analize de monitorizare

Înainte de tratamentul cu ROCTAVIAN, medicul dumneavoastră va efectua analize pentru a vă evalua sănătatea ficatului.

După tratamentul cu ROCTAVIAN vor fi efectuate analize de sânge pentru a verifica:

- dacă ficatul începe să producă factorul VIII, pentru a afla când puteți întreprinde tratamentul regulat cu medicamente care conțin factorul VIII,
- cantitatea de factor VIII produsă de ficat în mod constant,
- cum reacționează celulele ficatului la tratamentul cu ROCTAVIAN și
- dacă dezvoltați inhibitori (anticorpi neutralizanți) ai factorului VIII.

Frecvența efectuării analizelor de sânge depinde de răspunsul dumneavoastră la ROCTAVIAN. În general, în primele 26 de săptămâni după tratament, analizele de sânge se vor efectua săptămânal, apoi la intervale de 2 până la 4 săptămâni, până la finalul primului an. După primul an, analizele de sânge se vor efectua mai rar, confirm indicațiilor medicului dumneavoastră. **Este important să discutați cu medicul dumneavoastră programul acestor analize de sânge, astfel încât acestea să poată fi efectuate atunci când este necesar.**

Deoarece nu toți pacienții vor răspunde la ROCTAVIAN, iar motivele pentru care se întâmplă acest lucru nu au fost stabilite, medicul dumneavoastră nu va putea să anticipeze dacă veți răspunde complet la tratament sau nu. Există posibilitatea să nu beneficiați de pe urma tratamentului cu ROCTAVIAN și să fiți în continuare expus(ă) la riscurile pe termen lung.

Dacă răspundeți la tratament, nu se știe cât de mult va avea efect tratamentul. La unii pacienți a fost raportat un efect pozitiv al tratamentului de până la cinci ani.

Nu există planuri pentru administrarea medicamentului a doua oară pacienților care nu răspund sau care nu mai răspund la tratament.

Analizele de monitorizare pe termen lung pot fi necesare pentru a verifica răspunsul continuu, sigur și eficace la ROCTAVIAN.

Riscurile de malignitate potențial asociate cu ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN poate pătrunde în ADN-ul celulelor ficatului și există posibilitatea să poată pătrunde, de asemenea, în ADN-ul altor celule ale corpului. În consecință, ROCTAVIAN ar putea contribui la un risc de cancer. Deși nu există dovezi în acest sens din studiile clinice până în prezent, acest lucru rămâne posibil, din cauza naturii medicamentului. Prin urmare, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră. După tratamentul cu ROCTAVIAN vi se va recomanda să vă înscrieți într-un registru, pentru a ajuta la studierea siguranței pe termen lung a tratamentului timp de 15 ani, a măsurii în care acesta continuă să funcționeze și a reacțiilor adverse care ar putea fi asociate cu tratamentul. În cazul apariției cancerului, este posibil ca medicul dumneavoastră să colecteze o probă pentru evaluare suplimentară.

Copii și adolescenți

ROCTAVIAN se utilizează exclusiv la adulți. ROCTAVIAN nu a fost încă testat pentru utilizarea la copii sau adolescenți.

ROCTAVIAN împreună cu alte medicamente

Înainte și după tratamentul cu ROCTAVIAN, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente din plante sau suplimente alimentare. În acest fel, veți evita în cea mai mare măsură administrarea de substanțe care pot afecta ficatul sau ar putea avea un impact asupra răspunsului la corticosteroizi sau ROCTAVIAN (precum isotretinoin, un medicament utilizat pentru tratarea acneei) sau unele medicamente pentru tratarea HIV (citiți punctul de mai sus cu privire la pacienții imunocompromiși sau pacienții care utilizează tratament imunosupresor). Acest lucru este extrem de important pe durata primului an după tratamentul cu ROCTAVIAN (citiți și **Atenționări și precauții**).

Deoarece corticosteroizi pot afecta sistemul imunitar (de apărare) al corpului, este posibil ca medicul dumneavoastră să modifice programul de vaccinare și să vă recomande să nu vă vaccinați cu anumite vaccinuri în timpul tratamentului cu corticosteroizi. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări.

ROCTAVIAN împreună cu alcool

Consumul de alcool poate afecta abilitatea ficatului de a produce factorul VIII după tratamentul cu ROCTAVIAN. Consumul de alcool trebuie evitat cel puțin un an după tratament. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cantitatea de alcool acceptabilă după primul an (consultați și **Atenționări și precauții**).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

ROCTAVIAN nu este recomandat femeilor care pot rămâne gravide. Încă nu se cunoaște dacă ROCTAVIAN poate fi folosit în siguranță la aceste paciente deoarece efectele asupra sarcinii și fătului sunt necunoscute. De asemenea, nu se cunoaște dacă ROCTAVIAN poate ajunge în laptele matern.

Nu există informații privind efectul ROCTAVIAN asupra fertilității la bărbați și femei.

Utilizare contraceptivelor și evitarea sarcinii partenerei pentru o perioadă de timp

- După ce un pacient de sex masculin a fost tratat cu ROCTAVIAN, pacientul și orice parteneră de sex feminin trebuie să evite sarcina timp de **6 luni**. Trebuie să folosiți măsuri contraceptive eficiente (de exemplu contracepție cu barieră dublă, precum prezervativul și diafragma). Aceasta are rolul de a preveni riscul teoretic de transmitere la copil a genei factorului VIII din tratamentul cu ROCTAVIAN administrat tatălui, cu consecințe necunoscute. Din același motiv pacienții de sex masculin trebuie să nu doneze spermă timp de 6 luni. Discutați cu medicul dumneavoastră ce măsuri contraceptive sunt potrivite.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Senzația de confuzie temporară (stare asemănătoare leșinului), amețeala, oboseala și durerea de cap au fost observate după perfuzia cu ROCTAVIAN. Dacă aveți aceste simptome, trebuie să acționați cu precauție până când sunteți sigur(ă) că ROCTAVIAN nu are un efect advers asupra capacității de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest aspect.

ROCTAVIAN conține sodiu

Acest medicament conține 29 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 1,5 % din maximumul recomandat. Cantitatea de sodiu pe care o veți primi depinde de numărul de flacoane de ROCTAVIAN utilizate pentru perfuzie.

3. Cum se administrează ROCTAVIAN

ROCTAVIAN va fi administrat de un medic specialist în abordarea terapeutică a afecțiunii dumneavoastră.

Medicul va determina doza corectă pentru dumneavoastră, în funcție de greutatea corporală.

Tratamentul cu ROCTAVIAN constă dintr-o **singură perfuzie (picurare) în venă**. Durata de administrare a perfuziei poate fi de câteva ore.

Perfuzia va fi administrată într-un centru medical. Pe durata și în urma perfuziei, veți fi monitorizat(ă) pentru a detecta eventualele reacții adverse.

Veți putea părăsi unitatea medicală (de obicei în aceeași zi) după ce s-a decis că nu mai este nevoie să fiți ținut(ă) sub observație.

Medicamente suplimentare de care puteți avea nevoie

Este posibil să fie necesară utilizarea unor alte medicamente (corticosteroizi), pentru o perioadă de timp extinsă (de exemplu, 2 luni sau mai mult) după tratamentul cu ROCTAVIAN, pentru a ameliora răspunsul la terapie. Este important să luați medicamentul suplimentar în conformitate cu indicațiile primite. Trebuie să citiți prospectul medicamentului suplimentar prescris și să discutați cu medicul dumneavoastră despre eventualele reacții adverse și monitorizarea necesară.

Dacă vi se administrează mai mult ROCTAVIAN decât trebuie

Deoarece acest medicament este administrat în spital, iar doza este determinată și verificată de echipa medicală, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Dacă vi se administrează o cantitate prea mare de ROCTAVIAN este posibil să dezvoltăți concentrații de factor VIII mai mari decât este necesar, acest lucru sporind, teoretic, posibilitatea de formare a cheagurilor nedorite. În caz că se întâmplă acest lucru, medicul vă poate trata, după cum este necesar.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse asociate cu perfuzia pot să apară în timpul perfuziei sau la scurt timp după aceasta (în mod normal, afectează cel mult 1 din 10 persoane). Anunțați **imediat** medicul dumneavoastră sau asistenta dacă prezentați oricare dintre simptomele următoare în timpul perfuziei sau la scurt timp după aceasta:

- Urticarie sau alt fel de erupție, mâncărime
- Respirație îngreunată, strănut, tuse, secreție nazală, lăcrimare, senzația de mâncărime în gât
- Greață (senzație de rău), diaree
- Tensiunea arterială mare sau mică, bătaii rapide ale inimii, senzație de confuzie (stare asemănătoare leșinului)
- Dureri musculare, dureri de spate
- Febră, frisoane, tremurături

Aceste simptome se pot manifesta fie individual, fie împreună. În funcție de simptomele prezentate, viteza de perfuzare poate fi încetinită sau perfuzia poate fi întreruptă temporar sau vi se pot administra medicamente pentru tratarea simptomelor. Înainte de externare, medicul dumneavoastră vă va furniza informații cu privire la ce trebuie să faceți în caz că aveți o reacție adversă nouă sau recurentă după ce ați părăsit unitatea medicală.

Valori crescute ale proteinelor hepatice au apărut în urma perfuziei cu ROCTAVIAN. În unele cazuri, această creștere a fost însoțită de o reducere a concentrațiilor de factor VIII. Creșterea valorilor proteinelor hepatice detectate în analizele de sânge poate fi motivul începerii tratamentului cu un corticosteroid.

ROCTAVIAN poate produce următoarele reacții adverse. Unele dintre aceste reacții adverse pot să apară în timpul perfuziei sau la scurt timp după aceasta.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Valori crescute ale proteinelor hepatice, detectate în analizele de sânge
- Greață (senzație de rău)
- Durere de cap
- Concentrație de factor VIII peste nivelurile normale
- Oboseală
- Diaree
- Durere abdominală (de burtă)
- Vărsături
- Creșterea valorilor proteinei numite creatinfosfokinaza (CPK) (o enzimă eliberată în sânge atunci când mușchiul este lezat), detectate în analizele de sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Erupții pe piele (inclusiv urticarie sau alte forme de erupție)
- Arsuri la stomac (dispepsie)
- Dureri musculare
- Simptome asociate cu gripa
- Amețeală
- Mâncărime
- Tensiune arterială crescută
- Reacție alergică

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Senzație de confuzie (stare asemănătoare leșinului)
- Respirație îngreunată

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ROCTAVIAN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

ROCTAVIAN va fi păstrat de profesioniștii din domeniul sănătății, în unitatea medicală. Trebuie păstrat în poziție verticală, în cutia originală (pentru a fi protejat de lumină).

Trebuie păstrat și transportat congelat sau la temperaturi mai mici de -60 °C. După decongelare, trebuie utilizat în interval de 10 ore, la 25 °C (acesta include perioada în care se află în flacon și seringă și durata perfuziei), în caz contrar trebuie eliminat. Dacă este necesar, flacoanele sigilate (al căror dop nu a fost încă perforat) care au fost decongelate pot fi păstrate la frigider (la temperaturi între 2 până la 8 °C) timp de cel mult 3 zile, în poziție verticală și protejate de lumină (de exemplu, în cutia originală).

Medicamentul ROCTAVIAN decongelat nu trebuie utilizat dacă soluția nu este limpede și incoloră până la galben pal.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ROCTAVIAN

- Substanța activă este valoctocogene roxaparvovec.
- Celelalte componente sunt: fosfat disodic dodecahidrat (E339), manitol (E421), poloxamer 188, clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat (E339) și apă pentru preparate injectabile. Citiți finalul pct. 2 **ROCTAVIAN conține sodiu** pentru informații despre conținutul total de sodiu.

Acest medicament conține organisme modificate genetic (OMG).

Cum arată ROCTAVIAN și conținutul ambalajului

După decongelare, ROCTAVIAN este o soluție perfuzabilă limpede, incoloră până la galben pal. Este livrat într-un flacon.

Mărimea ambalajului: 1 flacon de 8 ml

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Important: Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) înainte de a utiliza ROCTAVIAN.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Fiecare flacon este pentru o singură utilizare.

Acest medicament conține organisme modificate genetic (OMG).

În timpul preparării, administrării și eliminării, trebuie purtate echipamente de protecție personală (inclusiv halat, ochelari de protecție, măști și mănuși) pentru manipularea soluției de valoctogene roxaparovec și a materialelor care au intrat în contact cu soluția (deșeuri solide și lichide).

ROCTAVIAN nu trebuie expus la lumina lămpilor de dezinfectare cu radiații ultraviolete.
ROCTAVIAN trebuie preparat folosind o tehnică aseptică.

La asamblarea sistemului de perfuzie, trebuie să vă asigurați că suprafața componentelor care intră în contact cu soluția ROCTAVIAN este confecționată din materialele compatibile prezentate în RCP.

Materiale compatibile ale componentelor sistemului de perfuzie

Componentă	Materiale compatibile
Seringi cu pompă pentru perfuzie	Corp din polipropilenă cu piston cu vârf din cauciuc sintetic
Capacul seringii	Polipropilenă
Tub de perfuzie ^a	Polietilenă
Filtru în linie	Filtru din fluorură de poliviniliden cu corp din clorură de polivinil
Cateter de perfuzie	Polimer pe bază de poliuretan
Valve	Policarbonat
Ace pentru extracție din flacoane	Oțel inoxidabil

^a Extensiile tubulaturii nu trebuie să depășească lungimea aproximativă de 100 cm.

ROCTAVIAN trebuie perfuzat utilizând o seringă cu pompă cu debit controlat.

Trebuie pregătite următoarele seringi:

- Seringi care conțin ROCTAVIAN (numărul de seringi va depinde de volumul dozei care trebuie administrat pacientului).
- O seringă care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru spălarea liniei de perfuzare după finalizarea perfuziei de ROCTAVIAN.

Perfuzia necesită filtre de perfuzie de mare volum, în linie, cu fixare proteică scăzută, cu pori de 0,22 microni și o presiune de funcționare maximă adecvată pentru seringă cu pompă sau cu setările pompei. Trebuie să fie disponibil un număr suficient de filtre de schimb, în funcție de specificațiile filtrului privind volumul maxim de lichid filtrat.

Decongelare și inspecție

- ROCTAVIAN trebuie decongelat la temperatura camerei. Nu decongelați sau nu încălziți flacoanele în nicio altă manieră. Timpul de decongelare este de aproximativ 2 ore.
- Păstrați fiecare flacon în cutia sa, până când sunt efectuate toate pregătirile pentru decongelare. ROCTAVIAN este sensibil la lumină.
- Scoateți numărul necesar de flacoane din cutii.
- Verificați dacă flacoanele sau capacul acestora prezintă urme de deteriorare. Nu utilizați flacoanele deteriorate.
- Așezați flacoanele în poziție verticală. Pentru o decongelare optimă, distribuiți-le uniform sau așezați-le în rastele păstrate la temperatura camerei.
- Confirmați vizual faptul că toate flacoanele au fost decongelate. Nu trebuie să existe gheață vizibilă. După decongelare, întoarceți foarte încet fiecare flacon de 5 ori pentru amestecarea conținutului. Este important să minimizați formarea de spumă. Lăsați soluția să se așeze timp de aproximativ 5 minute, înainte de a continua.
- Inspectați apoi vizual flacoanele complet decongelate. Nu utilizați flaconul dacă soluția nu este limpede, incoloră până la galben pal sau conține particule vizibile.

Din motive de siguranță microbiologică, păstrați soluția decongelată în flacoane, până când trebuie extrasă în seringi pentru perfuzie.

Fereastra de timp pentru preparare și administrare

După decongelare, perfuzarea soluției trebuie realizată în intervalul limită de utilizare de 10 ore, la o temperatură de 25 °C. Intervalul de timp pentru administrarea perfuziei depinde de volumul perfuzabil, de viteza de perfuzare și de răspunsul pacientului și poate fi, de exemplu, de 2 până la 5 ore sau mai îndelungat dacă pacientul are o greutate de 100 kg.

Extragerea în seringi

Folosind ace ascuțite, de calibru 18 până la 21, extrageți încet din flacoane în seringi întregul volum al dozei de ROCTAVIAN calculate .

Adăugarea filtrului în linie și amorsarea sistemului de perfuzie

- Introduceți filtrul în linie aproape de locul perfuziei.
- Amorsați tubul și filtrul cu ROCTAVIAN.
- La înlocuirea filtrelor în timpul perfuziei, folosiți soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru amorsare și spălare.

Administrare

- Nu administrați acest medicament înainte ca soluția să ajungă la temperatura camerei.
- Perfuzăți soluția într-o venă periferică adecvată, cu un cateter de perfuzie și o seringă cu pompă cu debit controlat.
- Porniți perfuzia cu o viteză de 1 ml/min. Dacă aceasta este tolerată, puteți mări viteza la intervale de 30 de minute, cu câte 1 ml/min, până se atinge viteza maximă de 4 ml/min. Dacă este indicat din punct de vedere clinic pentru o reacție asociată cu perfuzia, reduceți viteza sau opriți perfuzia și, dacă este necesar, administrați medicamente suplimentare, precum antihistaminice sistemice, corticosteroizi și/sau lichide intravenoase, pentru a aborda terapeutic reacția asociată cu perfuzia sau înainte de reluarea perfuziei. La reluarea perfuziei, începeți cu o viteză de 1 ml/min și încercați să o mențineți la nivelul tolerat anterior, până la finalizarea perfuziei.

- Pentru a vă asigura că pacientului i se administrează doza completă, după perfuzarea volumului ultimei seringi cu ROCTAVIAN, perfuzați un volum suficient de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), prin același tub și filtru, cu o viteză de perfuzare identică.
- Mențineți accesul venos pe perioada de observație ulterioară.

Măsuri necesare în caz de expunere accidentală

Toate deversările de valoctogene roxaparvec trebuie șterse cu un tampon de tifon absorbant, iar zona deversării trebuie dezinfectată cu soluție de înălbitor, urmată de șervețele cu alcool.

Precauții necesare pentru eliminarea medicamentului

Orice medicament neutilizat și deșeurile care au fost în contact cu ROCTAVIAN (deșeuri solide și lichide) trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.