

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomas de vector/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Valoctocogén roxaparvovec es un medicamento de terapia génica que expresa la variante SQ del factor de coagulación humano VIII (hFVIII-SQ) con el dominio B eliminado. Es un vector vírico adenoasociado de serotipo AAV5 recombinante y que no puede replicarse, que contiene el ADNc de la variante SQ de gen del factor de coagulación humano VIII con el dominio B eliminado bajo el control de un promotor específico del hígado.

Valoctocogén roxaparvovec se produce en un sistema de expresión basado en baculovirus que se deriva de células de *Spodoptera frugiperda* (líneas de células Sf9) mediante tecnología de ADN recombinante.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ml de valoctocogén roxaparvovec solución para perfusión contiene 2×10^{13} genomas de vector.

Cada vial contiene 16×10^{13} genomas de vector de valoctocogén roxaparvovec en 8 ml de solución.

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 29 mg de sodio en cada vial.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Una solución transparente, entre incolora y de color amarillo pálido, con un pH de 6,9 – 7,8 y una osmolaridad de 364 – 445 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ROCTAVIAN está indicado para el tratamiento de la hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) grave en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor VIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado de serotipo 5 (AAV5) detectables.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia u otros trastornos hemorrágicos. Este medicamento debe administrarse en un entorno en el que, en caso de producirse alguna reacción relacionada con la perfusión, tanto el personal como el equipo necesarios para tratar dicha reacción estén inmediatamente disponibles (ver las secciones 4.4 y 4.8).

ROCTAVIAN solo debe administrarse a pacientes que han demostrado ausencia de anticuerpos anti-AAV5 mediante un ensayo validado.

Posología

La dosis recomendada de ROCTAVIAN es 6×10^{13} genomas de vector por kilogramo de peso corporal (vg/kg), administrados en una única perfusión intravenosa .

Cálculo de la dosis del paciente en mililitros (ml) y número de viales necesarios

- Cálculo del volumen de la dosis del paciente en ml:

Peso corporal en kg multiplicado por 3 = dosis en ml

El factor de multiplicación 3 representa la dosis por kilogramo (6×10^{13} vg/kg) dividida entre el número de genomas de vector por ml de solución ROCTAVIAN (2×10^{13} vg/ml).

- Cálculo del número de viales que deben descongelarse:

Volumen de la dosis del paciente (ml) dividido entre 8 = número de viales que deben descongelarse (redondear al número entero superior inmediato).

El factor de división 8 representa el volumen mínimo de ROCTAVIAN que se puede extraer de un vial (8 ml).

Tabla 1: Ejemplo de volumen de la dosis y número de viales que deben descongelarse

Peso del paciente	Volumen de la dosis del paciente (ml) (peso corporal multiplicado por 3)	Número de viales que deben descongelarse (volumen de la dosis dividido entre 8 y redondeado al número entero superior inmediato)
70 kg	210 ml	27 viales (después de redondear el resultado 26,25)

Suspensión del uso de concentrados de factor VIII/agentes hemostáticos

Al suspender el uso de concentrados de factor VIII/agentes hemostáticos, los médicos deben tener en cuenta lo siguiente:

- Los niveles de actividad de factor VIII del paciente son suficientes para prevenir episodios de sangrado espontáneo.
- La duración del efecto de concentrados de factor VIII/agentes hemostáticos.

Poblaciones especiales

Deterioro hepático

No se ha establecido la seguridad y eficacia de valoctocogén roxaparvovec en pacientes con deterioro hepático. No se recomienda el uso de valoctocogén roxaparvovec en pacientes con infecciones hepáticas agudas o crónicas no controladas; tampoco en pacientes con fibrosis hepática significativa

conocida o cirrosis (ver sección 4.3). No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con otros trastornos hepáticos (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. En cuanto a los pacientes de 65 años de edad en adelante, los datos disponibles son limitados.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ROCTAVIAN en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

ROCTAVIAN debe administrarse mediante perfusión por vía intravenosa. No perfundir como pulso intravenoso o bolo.

Este medicamento debe administrarse en un entorno en el que, en caso de producirse alguna reacción relacionada con la perfusión, tanto el personal como el equipo necesarios para tratar dicha reacción estén inmediatamente disponibles (ver las secciones 4.4 y 4.8).

La administración de ROCTAVIAN se puede iniciar a una velocidad de perfusión de 1 ml/min, que puede aumentarse en 1 ml/min cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 4 ml/min. En caso de que se produzca una reacción relacionada con la perfusión en el paciente, se puede disminuir o detener la velocidad de la perfusión (ver sección 4.4).

Para obtener información detallada sobre la preparación, administración y eliminación del medicamento, consulte la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas, ya sean agudas o crónicas no controladas; o pacientes con fibrosis hepática significativa conocida o cirrosis (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Pacientes con anticuerpos preexistentes contra la cápside del vector AAV5

La experiencia en pacientes con anticuerpos preexistentes contra la cápside del vector AAV5 es limitada. En los estudios 270-201 y 270-301, se excluyó a los pacientes con anticuerpos anti AAV5 detectables en el momento de la selección (ver sección 5.1).

La formación de anticuerpos anti AAV5 puede darse después de exposición natural. Todavía se desconoce si y, en su caso, en qué condiciones es posible administrar valoctocogén roxaparovec de forma segura y eficaz en presencia de anticuerpos anti AAV5, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con anticuerpos anti AAV5 detectables. Antes de la administración, es preciso haber demostrado la ausencia de anticuerpos anti AAV5 mediante un ensayo validado apropiado (ver secciones 4.1 y 4.2).

Reacciones hepáticas y posible efecto de los trastornos hepáticos o las sustancias hepatotóxicas

Trastornos hepáticos y sustancias hepatotóxicas

La experiencia en pacientes con trastornos hepáticos o en tratamiento con medicamentos potencialmente hepatotóxicos es limitada (ver sección 5.1). No se ha establecido la seguridad y eficacia de ROCTAVIAN en estas circunstancias. La eficacia de valoctocogén roxaparvevec radica en la expresión hepatocelular de hFVIII-SQ. Se desconoce la medida del efecto que un número reducido de células hepáticas transducibles (p. ej., debido a la cirrosis) o la pérdida a lo largo del tiempo de células hepáticas transducidas (p. ej., debido a hepatitis activa o exposición a agentes hepatotóxicos) pueden ejercer en el efecto terapéutico de valoctocogén roxaparvevec.

Valoctocogén roxaparvevec está contraindicado en pacientes con infecciones hepáticas agudas o crónicas no controladas, también en pacientes con fibrosis hepática significativa conocida o cirrosis (ver sección 4.3). No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con otros trastornos hepáticos, anomalías hepáticas en las pruebas de laboratorio (valores de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma-glutamil transferasa (GGT) o bilirrubina total superiores a 1,25 veces el límite superior normal (LSN) de acuerdo con al menos 2 mediciones o el cociente internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) de 1,4 o superior) tampoco en pacientes con antecedentes de neoplasia hepática (ver Supervisión de función hepática y de factor VIII). La selección de pacientes para neoplasia hepática debe hacerse antes de prescribir valoctocogén roxaparvevec.

Antes de usar este medicamento en pacientes con un trastorno hepático o en tratamiento con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, los médicos deben considerar la probabilidad de reducción del efecto terapéutico y de reacciones hepáticas más graves, así como la posible necesidad de cambiar los medicamentos concomitantes, dando tiempo para un periodo de lavado según sea necesario (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Se desconoce el efecto del consumo de alcohol en la medida y la duración del efecto terapéutico. En los ensayos clínicos, algunas elevaciones de ALT se atribuyeron al consumo de alcohol. Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol como mínimo durante un año después de la administración de este medicamento y que, posteriormente, limiten el consumo de alcohol.

Reacciones hepáticas

Después de la administración de valoctocogén roxaparvevec, la mayoría de los pacientes (80 %) experimentaron reacciones hepáticas caracterizadas por un aumento de la ALT (ver sección 4.8); algunas de estas reacciones guardaban una relación temporal con la disminución de la expresión de la proteína del transgén del factor VIII. Todavía no se ha establecido el mecanismo de estas reacciones.

Los niveles de actividad de factor VIII y ALT deben supervisarse después de la administración de valoctocogén roxaparvevec (ver Supervisión de función hepática y de factor VIII) y se debe iniciar el tratamiento con corticoesteroides en respuesta a las elevaciones de ALT según sea necesario, para controlar las reacciones hepáticas y prevenir o mitigar la posible reducción de la expresión del transgén.

A la hora de determinar la indicación de uso y el momento para la administración de valoctocogén roxaparvevec para un paciente en particular, los médicos deben asegurarse de que el paciente estará disponible para someterse a una supervisión estrecha de los parámetros de laboratorio hepáticos y de la actividad de factor VIII después de la administración, así como verificar que dicho paciente puede tolerar los riesgos relacionados con el régimen de corticoesteroides. La experiencia con regímenes que incluyen otros agentes inmunosupresores es limitada (ver sección 4.8).

Ensayos de factor VIII

La actividad de factor VIII producida por ROCTAVIAN en plasma humano es mayor cuando se mide con ensayos de coagulación de una fase (OSA, por sus siglas en inglés) que cuando se mide con ensayos de sustrato cromogénico (CSA, por sus siglas en inglés). En los estudios clínicos, se observó una elevada correlación entre los niveles de actividad de factor VIII de los ensayos OSA y CSA en el intervalo completo de los resultados de cada ensayo. Por tanto, para la supervisión clínica sistemática de los niveles de actividad de factor VIII, puede utilizarse cualquiera de los dos ensayos. El factor de conversión entre los ensayos, según los resultados de los estudios clínicos, puede establecerse aproximadamente en: $OSA = 1,5 \times CSA$. Por ejemplo, un nivel de actividad de factor VIII de 50 UI/dl con CSA calcula un nivel de 75 UI/dl con OSA. Las pruebas de laboratorio central a continuación se utilizaron en estudios clínicos: ácido eláxico para OSA (se obtuvieron resultados similares para sílice y caolín) y factor IX de la coagulación para CSA (se obtuvieron resultados similares para el factor IX humano).

Al hacer el cambio de agentes hemostáticos (p. ej., emicizumab) antes del tratamiento con valoctocogén roxaparvovec, los médicos deben consultar la información correspondiente del medicamento para evitar las posibilidades de interferencia del ensayo de actividad de factor VIII durante el periodo de transición.

Supervisión de función hepática y de factor VIII

En el primer año después de la administración de ROCTAVIAN, la finalidad de la supervisión de parámetros hepáticos y de factor VIII es detectar aumentos en ALT, que pueden estar acompañados de una disminución de la actividad de factor VIII y es posible que sea necesario iniciar un tratamiento con corticoesteroides (ver secciones 4.2 y 4.8). Después del primer año de administración, la finalidad de la supervisión de parámetros hepáticos y de factor VIII es evaluar de forma sistemática la salud hepática y el riesgo de sangrado, respectivamente.

Es necesario obtener una evaluación inicial de la salud hepática (incluidas pruebas de función hepática a los 3 meses y una evaluación reciente de la fibrosis mediante modalidades de imágenes, como elastografía ecográfica o evaluaciones de laboratorio a los 6 meses) antes de la administración de ROCTAVIAN. Considere obtener al menos dos mediciones de ALT antes de la administración o bien utilice una media de mediciones de ALT previas (por ejemplo, a los 4 meses) para establecer la ALT inicial del paciente. Se recomienda evaluar la función hepática mediante un enfoque multidisciplinario donde haya un hepatólogo para que la supervisión se adapte mejor a la situación específica del paciente.

Se recomienda (cuando sea posible) utilizar el mismo laboratorio para las pruebas hepáticas al inicio y una supervisión continuada, especialmente durante el periodo para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento con corticoesteroides y así reducir la repercusión de la diferencia de resultados obtenidos en laboratorios distintos.

Después de la administración, los niveles de actividad de factor VIII y ALT del paciente deben supervisarse conforme a la Tabla 2. Como ayuda en la interpretación de los resultados de ALT, la supervisión del nivel de ALT debe complementarse con la supervisión de los niveles de aspartato aminotransferasa (ALT) y creatinfosfoquinasa (CPK), para poder descartar causas alternativas de las elevaciones de ALT (incluidos medicamentos o agentes potencialmente hepatotóxicos, consumo de alcohol o práctica de ejercicio enérgico). El tratamiento con corticoesteroides se debe prescribir según las elevaciones de ALT del paciente (ver Tratamiento con corticoesteroides). Se recomienda supervisión semanal durante la reducción de corticoesteroides, tal y como se indica clínicamente.

Se debe garantizar la disponibilidad del paciente para someterse a supervisiones frecuentes de los parámetros de laboratorio hepáticos y de la actividad de factor VIII después de la administración.

Tabla 2: Supervisión de función hepática y de la actividad de factor VIII

	Mediciones	Periodo	Frecuencia de supervisión^a
Antes de la administración	Pruebas de función hepática	En 3 meses antes de la perfusión	Medición inicial
	Evaluación reciente de fibrosis	En 6 meses antes de la perfusión	
Después de la administración	ALT y actividad de factor VIII ^b	Primeras 26 semanas	Semanal
		Semanas 26 a 52 (Año 1)	De 2 a 4 semanas
		Año 1 al final del Año 2	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 3 meses para pacientes con niveles de actividad de factor VIII > 5 UI/dl • Considerar una supervisión más frecuente en pacientes con niveles de actividad de factor VIII ≤ 5 UI/dl y tener en cuenta la estabilidad de los niveles de factor VIII y la evidencia de sangrado.
		Después del Año 2	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 6 meses para pacientes con actividad de factor VIII > 5 UI/dl • Considerar una supervisión más frecuente en pacientes con niveles de actividad de factor VIII ≤ 5 UI/dl y tener en cuenta la estabilidad de los niveles de factor VIII y la evidencia de sangrado.

^a Se recomienda supervisión semanal o tal y como se indica clínicamente, durante la reducción de corticoesteroides. Es posible que, en función de la situación concreta, el ajuste de la frecuencia de supervisión también esté indicado.

^b La supervisión del nivel de ALT debe complementarse con la supervisión de los niveles de AST y CPK, para poder descartar causas alternativas de las elevaciones de ALT (incluidos medicamentos o agentes potencialmente hepatotóxicos, consumo de alcohol o práctica de ejercicio enérgico).

Si el paciente vuelve al tratamiento profiláctico de concentrados de factor VIII/agentes hemostáticos para el control hemostático, considere seguir la supervisión y el control conforme a las instrucciones para esos agentes. Un control médico anual debe incluir pruebas de función hepática.

Fluctuación de la actividad de factor VIII

La fluctuación del nivel de actividad de factor VIII entre pacientes se observó después de la administración sin factores de variabilidad potenciales identificados. En el estudio 270-301, los datos demográficos, las características iniciales del paciente u otros factores de predicción no podían explicar las diferencias entre pacientes. Puede que algunos pacientes presenten niveles bajos de actividad de factor VIII tras el tratamiento con ROCTAVIAN, pero de todas formas podrían obtener un beneficio clínico en cuanto a una reducción del requisito de factor VIII exógeno y tasas anualizadas de sangrados. Se observó una tendencia de niveles de actividad de factor VIII inferiores en pacientes de raza negra dentro de la población del estudio. Teniendo en cuenta el tamaño pequeño de la muestra, el número limitado de centros donde se incluyen pacientes de raza negra pertenecientes a la población total, la existencia de posibles factores de confusión y varios análisis post hoc, esta tendencia no fue suficiente para dar paso a conclusiones significativas sobre las diferencias en las tasas de respuesta basadas en la raza u otros factores relacionados influyentes en la expresión de factor VIII después de la perfusión de valoctocogén roxaparvovec. Al margen de las diferencias en los niveles de actividad de factor VIII, el uso anualizado de factor VIII y la tasa anualizada de sangrados (TAS) era el mismo en todas las razas.

Tratamiento con corticoesteroides

En el estudio 270-301, los corticoesteroides se iniciaron tras la observación de elevaciones de ALT para atenuar las respuestas inflamatorias potenciales y las posibles reducciones asociadas en la expresión de factor VIII. Se proporciona el régimen de corticoesteroides recomendado en función de la experiencia clínica actual. Se recomienda consultar la información sobre los corticoesteroides para conocer los riesgos y las precauciones necesarias.

Si la ALT de un paciente aumenta por encima de $1,5 \times$ inicial (ver definición anterior de inicial en Supervisión de función hepática y de factor VIII) o por encima del LSN, se recomienda evaluar las causas alternativas de la elevación de ALT (incluidos medicamentos o agentes potencialmente hepatotóxicos, consumo de alcohol o práctica de ejercicio enérgico). Se debe considerar repetir las pruebas de laboratorio de ALT en un plazo de 24 a 48 horas y, si está indicado clínicamente y llevar a cabo pruebas adicionales para descartar etiologías alternativas, (ver sección 4.5). Si no existe una causa alternativa para la elevación de ALT, se debe iniciar de inmediato un régimen de corticoesteroides con una dosis diaria de 60 mg de prednisona (o la dosis equivalente de otro corticoesteroide) durante 2 semanas. La dosis diaria de corticoesteroides se puede reducir gradualmente de forma progresiva conforme a la Tabla 3. Se recomienda que los pacientes que presenten niveles iniciales de ALT entre $> \text{LSN}$ y $1,25 \times \text{LSN}$ inicien el régimen de corticoesteroides que se indica en la Tabla 3 si su ALT aumenta por encima de $1,5 \times$ inicial.

En pacientes que no hayan alcanzado niveles de actividad de factor VIII de al menos 5 UI/dl a los 5 meses, la administración de corticoesteroides no mejoró la expresión de factor VIII. Existe un beneficio limitado al iniciar o prolongar un ciclo de corticoesteroides después de 5 meses en esta población, a menos que sea para tratar elevaciones de ALT significativas o problemas de salud hepática.

No hay mucha información disponible sobre el beneficio que conlleva iniciar un nuevo ciclo de corticoesteroides después del primer año de administración de ROCTAVIAN.

Tabla 3: Régimen de corticoesteroides recomendado en respuesta a las elevaciones de ALT

	Régimen (prednisona o dosis equivalente de otro corticoesteroide)
Dosis inicial^a	60 mg al día durante 2 semanas
Reducción^b	40 mg al día durante 3 semanas 30 mg al día durante 1 semana 20 mg al día durante 1 semana 10 mg al día durante 1 semana

^a Si la ALT sigue aumentando o no ha mejorado después de 2 semanas, aumentar la dosis de corticoesteroide hasta un máximo de 1,2 mg/kg, después de descartar causas alternativas para la elevación de ALT.

^b La reducción de corticoesteroides puede iniciarse después de 2 semanas si los niveles de ALT permanecen estables o con anterioridad cuando los niveles de ALT empiecen a disminuir. La reducción puede personalizarse en función del curso de la función hepática, teniendo en cuenta el estado de salud del paciente, la tolerancia a los corticoesteroides y la posibilidad de presentar síntomas de abstinencia.

Si los corticoesteroides están contraindicados, se puede considerar otro tratamiento con inmunosupresores. Se recomienda establecer una consulta multidisciplinar donde haya un hepatólogo, para así adaptar mejor la alternativa a los corticoesteroides y la supervisión a la situación específica del paciente. Los médicos también deben considerar suspender los corticoesteroides en casos en los que no sean efectivos o no se toleren bien. La experiencia en el tratamiento con inmunosupresores alternativos es limitada (ver sección 4.8). Si la ALT no ha mejorado a pesar de estar 4 semanas con la dosis máxima de corticoesteroides y está por encima de $3 \times \text{LSN}$, se considerarán inmunosupresores alternativos y además, pruebas adicionales para causas alternativas de elevación de ALT.

Existen exploraciones complementarias en curso para determinar el régimen óptimo de corticoesteroides.

Es necesario evaluar la idoneidad del paciente para recibir corticoesteroides que pueda requerirse durante un periodo de tiempo prolongado. Se debe garantizar que los riesgos asociados con el régimen descrito en principio son aceptables para el paciente concreto.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión de valoctocogén roxaparvovec pueden tener numerosas manifestaciones (por ejemplo, manifestaciones cutáneas, de las mucosas, respiratorias, gastrointestinales y cardiovasculares, además de pirexia) y es posible que requieran medidas como la reducción de la velocidad de perfusión, la interrupción de la perfusión, una intervención farmacológica y observación prolongada (ver secciones 4.2 y 4.8).

Los pacientes se deben supervisar durante y después de la perfusión, para detectar posibles reacciones a la perfusión agudas (ver sección 4.8). Se debe proporcionar información cuando vaya a dar el alta al paciente para buscar atención médica en caso de experimentar una reacción nueva o recurrente.

Riesgo de acontecimientos trombóticos

Un aumento de la actividad de factor VIII puede contribuir al riesgo multifactorial individual de un paciente de experimentar acontecimientos trombóticos venosos y arteriales. No hay experiencia en pacientes con antecedentes importantes de acontecimientos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales ni con antecedentes conocidos de trombofilia.

Algunos pacientes han experimentado elevaciones de la actividad de factor VIII que han alcanzado niveles por encima del LSN (ver sección 4.8).

Se debe evaluar a los pacientes antes y después de la administración de valoctocogén roxaparvovec para identificar factores de riesgo de trombosis y factores de riesgo cardiovascular general. En función de los niveles de actividad de factor VIII alcanzados, se debe advertir a los pacientes según la situación específica de cada uno de ellos. Los pacientes deben buscar atención médica inmediata en caso de observar signos o síntomas que puedan indicar un acontecimiento trombótico.

Medidas anticonceptivas en relación con la excreción del ADN del transgén en el líquido seminal

Se debe informar a los pacientes masculinos sobre la necesidad de emplear medidas anticonceptivas para ellos y sus compañeras en edad fértil (ver sección 4.6).

Donación de sangre, de órganos, tejidos y células

No hay experiencia en lo que respecta a la donación de sangre ni de órganos, tejidos y células para trasplante después de la terapia génica basada en un vector AAV. Por este motivo, los pacientes tratados con este medicamento en ningún caso pueden donar sangre, ni órganos, tejidos o células para trasplante. Esta información se proporciona en la Tarjeta del paciente que debe darse al paciente después del tratamiento.

Pacientes inmunodeprimidos

En los estudios clínicos para el registro, no se inscribió a ningún paciente inmunodeprimido, incluidos los pacientes en tratamiento con inmunosupresores en los 30 días anteriores a la perfusión de valoctocogén roxaparvovec. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en estos pacientes. El uso en pacientes inmunodeprimidos se basa en el criterio médico, teniendo en cuenta el estado de salud general del paciente y la posibilidad de usar corticoesteroides después del tratamiento de valoctocogén roxaparvovec.

Pacientes VIH positivos

Únicamente algunos pacientes infectados con VIH recibieron tratamiento con valoctocogén roxaparvovec como parte de los estudios clínicos. De entre ellos, un paciente experimentó aumento de enzimas hepáticas que apuntaba a una interacción con efavirenz incluido en el régimen de tratamiento del VIH. Dado el riesgo de hepatotoxicidad o el efecto en la expresión de factor VIII, el régimen de tratamiento antirretroviral existente de un paciente con VIH debe evaluarse con cuidado antes de iniciar el tratamiento con valoctocogén roxaparvovec y después del mismo. Se debe consultar al médico que trata la infección por VIH para valorar si se puede disponer de un régimen de tratamiento antirretroviral menos hepatotóxico y adecuado para el paciente y si se indica, cambiar al paciente al nuevo régimen de tratamiento antirretroviral siempre que sea posible (ver la sección 4.5).

Pacientes con infecciones activas

No hay experiencia en lo que respecta a la administración de ROCTAVIAN en pacientes con infecciones agudas (como infecciones respiratorias agudas o hepatitis aguda) o crónicas no controladas (como hepatitis B activa crónica). Es posible que tales infecciones afecten a la respuesta a valoctocogén roxaparvovec y reduzcan su eficacia o causen reacciones adversas. Por lo tanto, este medicamento está contraindicado en pacientes con infecciones como las mencionadas anteriormente (ver sección 4.3). Si hay signos o síntomas de infecciones activas, ya sean agudas o crónicas no controladas, el tratamiento debe posponerse hasta que la infección haya remitido o se haya controlado.

Pacientes con inhibidores del factor VIII; monitorización de inhibidores

A los pacientes que tenían o habían tenido inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor VIII no se les permitió participar en los estudios clínicos. Se desconoce si o en qué medida tales inhibidores afectan a la seguridad o la eficacia de valoctocogén roxaparvovec.

Todos los pacientes seguían dando un resultado negativo para inhibidores del factor VIII en todos los puntos temporales evaluados después de la perfusión.

No se recomienda el uso de ROCTAVIAN en pacientes con antecedentes de inhibidores del factor VIII.

Después de la administración de valoctocogén roxaparvovec se debe supervisar a los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas.

Uso de concentrados de factor VIII o agentes hemostáticos después del tratamiento con valoctocogén roxaparvovec

Después de la administración de valoctocogén roxaparvovec:

- Los concentrados de factor VIII/agentes hemostáticos deben usarse en caso de procedimientos invasivos, cirugía, traumatismo o sangrados, de conformidad con las guías actuales para el tratamiento de la hemofilia y en función de los niveles actuales de actividad de factor VIII del paciente.
- Si los niveles de actividad de factor VIII del paciente siguen estando por debajo de 5 UI/dl y el paciente ha experimentado episodios recurrentes de sangrado espontáneo, los médicos deben considerar el uso de concentrados de factor VIII/agentes hemostáticos para minimizar dichos episodios, de conformidad con las guías actuales para el tratamiento de la hemofilia. Las articulaciones previstas deben tratarse de conformidad con las guías de tratamiento correspondientes.

Repetición del tratamiento e impacto en otras terapias mediadas con AAV

Todavía se desconoce si y, en su caso, en qué condiciones el tratamiento con valoctocogén roxaparvovec se puede repetir, así como la medida en que estos anticuerpos con reactividad cruzada pueden interactuar con las cápsidas de los vectores de AAV usados en otras terapias génicas, posiblemente afectando a su eficacia.

Riesgo de neoplasia como resultado de la integración del vector

El análisis del sitio de integración se llevó a cabo en muestras hepáticas de 5 pacientes tratados con ROCTAVIAN en ensayos clínicos. Las muestras se recogieron aproximadamente 0,5-4,1 años posteriores a la dosis. Se observó integración del vector en ADN genómico humano en todas las muestras.

ROCTAVIAN también puede insertarse en el ADN de otras células del organismo humanas (como se observó en muestras de ADN de la glándula parótida de un paciente tratado con ROCTAVIAN en un ensayo clínico). La importancia clínica de los acontecimientos individuales de integración se desconoce hasta el momento, pero se ha señalado que dichos acontecimientos podrían contribuir potencialmente a un riesgo de neoplasia (ver sección 5.3).

No se han notificado casos de neoplasias asociadas con el tratamiento de ROCTAVIAN hasta la fecha. En caso de que se produzca una neoplasia, se debe contactar con el titular de la autorización de comercialización para obtener instrucciones sobre la recogida de muestras del paciente para el análisis del sitio de integración.

Seguimiento a largo plazo

Está previsto que los pacientes se inscriban en un registro para hacer un seguimiento de pacientes con hemofilia durante 15 años, para corroborar la seguridad y eficacia a largo plazo de esta terapia génica.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 29 mg de sodio en cada vial, equivalente al 1,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antes de la administración de valoctocogén roxaparvovec, es preciso revisar los medicamentos actuales del paciente a fin de determinar si deben modificarse y así evitar interacciones anticipadas que se describen en esta sección.

Se debe supervisar los medicamentos concomitantes del paciente después de la administración de valoctocogén roxaparvec, especialmente durante el primer año, así como valorar la necesidad de cambiarlos en función del estado y el riesgo hepáticos del paciente. Siempre que se inicia un tratamiento con un medicamento nuevo, se recomienda supervisar estrechamente tanto los niveles de actividad de factor VIII como la ALT (p. ej., 1 o 2 veces a la semana durante el primer mes) para evaluar posibles efectos en ambos niveles.

No se han realizado estudios de interacciones *in vivo*.

Isotretinoína

En un paciente, se detectó disminución de la actividad de factor VIII sin elevación de ALT después del inicio del tratamiento con isotretinoína sistémica después de la perfusión de valoctocogén roxaparvec; la actividad de factor VIII fue de 75 UI/dl en la semana 60 y disminuyó temporalmente a < 3 UI/dl la semana 64, después de iniciar el tratamiento con isotretinoína. Después de la suspensión del tratamiento con isotretinoína en la semana 72, la actividad de factor VIII volvió a 46 UI/dl la semana 122. La isotretinoína puede modificar la expresión de algunos genes. El tratamiento con isotretinoína no se recomienda en pacientes que obtienen un beneficio de ROCTAVIAN, ya que puede afectar a la expresión de factor VIII. Se debe considerar el uso de tratamientos sin isotretinoína.

Sustancias o medicamentos hepatotóxicos

La experiencia en el uso de este medicamento en pacientes que reciben medicamentos hepatotóxicos o consumen sustancias hepatotóxicas es limitada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de valoctocogén roxaparvec en estas circunstancias (ver sección 4.4).

Un paciente VIH positivo al que se trató con un régimen de tratamiento antirretroviral con efavirenz, lamivudina y tenofovir experimentó elevaciones asintomáticas de ALT, AST y GGT de Grado 3 ($> 5,0 \times \text{LSN}$) según los Criterios terminológicos comunes de acontecimientos adversos (CTCAE) y elevación de bilirrubina en suero de Grado 1 ($> \text{LSN}$ y hasta $1,5 \times \text{LSN}$) en la semana 4, lo que apunta a una interacción con efavirenz (ver sección 4.4). La reacción no respondió al tratamiento con corticoesteroides, pero sí a la retirada de efavirenz y remitió una vez que el tratamiento antirretroviral combinado se cambió a un régimen sin efavirenz. El paciente posteriormente volvió al tratamiento profiláctico con concentrados de factor VIII/agentes hemostáticos.

Antes de administrar valoctocogén roxaparvec en pacientes en tratamiento con medicamentos potencialmente hepatotóxicos o que consumen otros agentes hepatotóxicos (como alcohol, productos herbarios y suplementos nutricionales potencialmente hepatotóxicos) y en la determinación de la idoneidad de dichos agentes después del tratamiento con valoctocogén roxaparvec, los médicos deben considerar que todos ellos pueden reducir la eficacia de valoctocogén roxaparvec y aumentar el riesgo de reacciones hepáticas más graves, sobre todo durante el primer año después de la administración de valoctocogén roxaparvec (ver sección 4.4).

Interacciones con agentes que pueden reducir o aumentar las concentraciones de plasma de corticoesteroides

Los agentes que pueden reducir o aumentar la concentración plasmática de corticoesteroides (p. ej., los que inducen o inhiben el citocromo P450 3A4) pueden reducir la eficacia del régimen de corticoesteroides o aumentar los efectos secundarios de este (ver sección 4.4).

Vacunaciones

Antes de la perfusión de valoctocogén roxaparvec, asegúrese de que el paciente esté al día con sus vacunaciones. Es posible que deba ajustarse la pauta de vacunación del paciente para que se adapte a la terapia inmunomoduladora concomitante (ver sección 4.4). Las vacunas vivas no deben administrarse a los pacientes mientras estén siguiendo la terapia inmunomoduladora.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se han realizado estudios especializados en fertilidad en animales/embrionaria y fetal que prueben si el uso en mujeres en edad fértil o durante el embarazo puede ser perjudicial para el recién nacido (riesgo teórico de integración del vector viral en células fetales a través de transmisión vertical). Además, no hay datos disponibles para recomendar una duración específica de medidas anticonceptivas en mujeres en edad fértil. Por lo tanto, no se recomienda utilizar ROCTAVIAN en mujeres en edad fértil.

Anticoncepción después de la administración a hombres

En los estudios clínicos, después de la administración de ROCTAVIAN, el ADN del transgén era temporalmente detectable en semen (ver secciones 4.4 y 5.2).

Durante los 6 meses posteriores a la administración de ROCTAVIAN

- los pacientes tratados con potencial reproductivo y sus compañeras en edad fértil deben evitar o posponer cualquier embarazo usando un método anticonceptivo de barrera doble, y
- los hombres no pueden donar semen.

Embarazo

La experiencia relacionada con el uso de este medicamento durante el embarazo no está disponible. No se han realizado estudios de reproducción en animales con ROCTAVIAN. Se desconoce si este medicamento puede causar daños en el feto si se administra a una mujer embarazada o si puede afectar a la capacidad reproductiva. No debe utilizarse ROCTAVIAN durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si valoctocogén roxaparovec se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. No debe utilizarse ROCTAVIAN durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios, ni preclínicos ni clínicos, para evaluar el efecto de valoctocogén roxaparovec en la fertilidad (ver Anticoncepción después de la administración a hombres).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la perfusión de valoctocogén roxaparovec sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puesto que ha habido casos de algunas de las posibles reacciones adversas, como presíncope temporal, mareo, fatiga y cefalea que se han producido justo después de la administración de valoctocogén roxaparovec, es necesario advertir a los pacientes que deben conducir o utilizar máquinas con prudencia hasta que tengan la certeza de que este medicamento no les afecta de forma adversa (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a ROCTAVIAN más frecuentes fueron aumentos de los niveles de ALT (80 %), AST (67 %), LDH (54 %), náuseas (37 %) y cefalea (35 %).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas que se describen se basan en un total de 141 pacientes de los estudios 270-201 y 270-301, todas las dosis a 6×10^{13} vg/kg (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia de MedDRA. Las frecuencias se definen en los siguientes términos: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Tabla de reacciones adversas a valoctocogén roxaparvovec

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Síntomas de tipo gripal	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Niveles de actividad de factor VIII por encima del LSN ^a	Muy frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad ^b	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareo ^b	Frecuentes
	Presíncope ^b	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Tensión arterial alta ^b	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ^b	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea	Muy frecuentes
	Dispepsia	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares ^c	ALT elevada, AST elevada, GGT elevada, bilirrubina elevada y LDH aumentada	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^d , prurito ^b	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	CPK elevada	Muy frecuentes
	Mialgia	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga ^e	Muy frecuentes
	Reacciones relacionadas con la perfusión ^f	Frecuentes

^a Uno o más casos de niveles de actividad de factor VIII > 170 UI/dl (LSN del CSA utilizado) o > 150 UI/dl (LSN del OSA utilizado). Ver la descripción de reacciones adversas seleccionadas.

^b Considerada una reacción adversa solo durante las primeras 48 horas después de la perfusión.

^c Refleja anomalías en las pruebas de laboratorio por encima del LSN.

^d Erupción que incluye erupción maculopapular y urticaria.

^e Fatiga que incluye letargo y malestar.

^f Reacciones relacionadas con la perfusión que incluyen manifestaciones de la piel, las mucosas y las vías respiratorias (como urticaria, prurito, erupción maculopapular, estornudos, tos, disnea, rinorrea, ojos llorosos y hormigueo en la garganta), gastrointestinales (como náuseas y diarrea), cardiovasculares (como presión arterial elevada, hipotensión, taquicardia y presíncope) y musculoesqueléticas (como mialgia y dolor lumbar), así como pirexia, rigores y escalofríos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

Once pacientes (8 %; 11/141) experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión con síntomas durante o en las 6 horas posteriores a la finalización de la perfusión; los síntomas incluían uno o varios de los siguientes: manifestaciones de la piel, las mucosas y las vías respiratorias (como urticaria, prurito, erupción maculopapular, estornudos, tos, disnea, rinorrea, ojos llorosos y hormigueo en la garganta), manifestaciones gastrointestinales (como náuseas y diarrea), manifestaciones cardiovasculares (como presión arterial elevada, hipotensión, taquicardia y presíncope) y manifestaciones musculoesqueléticas (como mialgia y dolor lumbar), así como pirexia, rigores y escalofríos. La mediana de tiempo hasta el inicio fue 1 hora (intervalo: 0,25; 5,87) desde el inicio de la perfusión, y la mediana de duración de 1 hora. Cuatro pacientes experimentaron reacciones durante la perfusión. Tres de estos pacientes experimentaron reacciones de hipersensibilidad de Grado 3 según CTCAE y fue necesaria la interrupción temporal de la perfusión, que se reinició después a una velocidad menor. Todos los pacientes que experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión finalizaron sus perfusiones. A siete de los 11 pacientes les administraron uno o más de los siguientes medicamentos: antihistamínicos sistémicos, corticoesteroides o antieméticos. Además, 1 paciente recibió líquidos intravenosos y epinefrina. Todos los acontecimientos de reacciones relacionadas con la perfusión remitieron sin secuelas.

Anomalías hepáticas en las pruebas de laboratorio

En la Tabla 5 se describen las anomalías hepáticas en las pruebas de laboratorio después de la administración de ROCTAVIAN. Los aumentos en ALT se describen en más detalle, ya que pueden estar acompañados de una disminución de la actividad de factor VIII y es posible que sea necesario iniciar un tratamiento con corticoesteroides (ver sección 4.4).

Tabla 5: Anomalías hepáticas en las pruebas de laboratorio en pacientes a los que se administró 6×10^{13} vg/kg ROCTAVIAN en los estudios 270-201 y 270-301

	Número de pacientes (%) N = 141
Aumentos de ALT > LSN	113 (80%)
Grado 2 según CTCAE ^a	28 (20%)
Grado 3 según CTCAE ^b	12 (9%)
Aumentos de AST > LSN^c	95 (67%)
Grado 2 según CTCAE ^a	15 (11%)
Grado 3 según CTCAE ^b	9 (6%)
Aumentos de GGT > LSN^c	19 (13%)
Grado 2 según CTCAE ^a	1 (1%)
Grado 3 según CTCAE ^b	1 (1%)
Aumentos de bilirrubina > LSN^{c,d}	17 (12%)
Grado 2 según CTCAE ^e	5 (4%)
Aumentos de LDH > LSN	76 (54%)

^a CTCAE Grado 2: > 3,0 y hasta $5,0 \times$ LSN

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

^c Los valores después del inicio se basan en el Grado de CTCAE más alto

^d Ningún paciente presentó elevaciones de Grado 3 según CTCAE

^e CTCAE Grado 2: > 1,5 y hasta $3,0 \times$ LSN

Aumentos de ALT

La mayoría de los aumentos de ALT por encima del LSN (50 %) se produjeron las primeras 26 semanas; el 34 % de los aumentos de ALT en la semana 27 a 52, el 16 % de los aumentos de ALT se produjeron 52 semanas después de la administración. La mediana de duración de los aumentos de ALT por encima del LSN fue de 2 semanas. Noventa y uno de los 141 pacientes (65 %) presentaron dos o más episodios de aumentos de ALT por encima del LSN.

Doce (9 %) pacientes experimentaron elevaciones de ALT de Grado 3 (15 episodios en total). El intervalo de las elevaciones de ALT de Grado 3 fue 216 UI/dl a 623 UI/dl. La mayoría de las elevaciones de ALT de Grado 3 (73 %) se produjeron las primeras 26 semanas, 3 (20 %) en la semana 27 a 52 y 1 (7 %) se produjo 52 semanas después de la administración. Todas las elevaciones de ALT de Grado 3 remitieron con corticoesteroides, incluidos 2 pacientes que recibieron metilprednisolona IV.

En los pacientes que presentaron aumentos de ALT por encima del LSN, la mediana (intervalo) de tiempo para la reducción inicial en la ALT (definida como primera reducción de al menos 10 U/l o $ALT \leq LSN$) después de un ciclo nuevo de corticoesteroides o un aumento en la dosis de corticoesteroides fue de 8 (2, 71) días.

Uso de inmunosupresores para prevenir o atenuar las elevaciones de ALT

En el estudio 270-301, 106 de los 134 pacientes (79 %) recibieron tratamiento con corticoesteroides (prednisona o prednisolona) en respuesta a las elevaciones de ALT comenzando con una mediana de 8 semanas después de la administración con ROCTAVIAN. La mayoría de estos pacientes (93%; 99 de 106) iniciaron el tratamiento con corticoesteroides las primeras 26 semanas, 6 pacientes (4 %) iniciaron el tratamiento con corticoesteroides entre las semanas 26 y 52, y 1 paciente inició el tratamiento con corticoesteroides después de 52 semanas. El intervalo de tiempo para iniciar el tratamiento con corticoesteroides se basó en la fluctuación en el tiempo de la primera elevación de ALT en los pacientes y los diferentes criterios en el umbral definido de ALT a la hora de iniciar los corticoesteroides que cambiaron durante el estudio. La mediana (intervalo) de duración total del tratamiento con corticoesteroides (incluida la repetición del tratamiento) fue de 33 (3, 86) semanas. Asimismo, se observó un régimen de corticoesteroides prolongado en pacientes que no alcanzan el nivel de actividad de factor VIII > 5 IU/dl (pacientes con baja respuesta). La prolongación del tratamiento con corticoesteroides no dio lugar a un beneficio significativo en los niveles de factor VIII (ver sección 4.4).

En el estudio 270-301, los pacientes recibieron inmunosupresores alternativos (AIS, por sus siglas en inglés) distintos a la prednisona o prednisolona, debido a que los corticoesteroides no fueron efectivos o bien no pudieron tolerarlos. Diecisiete (13 %) pacientes presentaron niveles de ALT superiores al LSN antes de recibir AIS. Estos medicamentos incluían uno o más de los siguientes: tacrolimus, micofenolato y budesonida. La metilprednisolona IV se administró en 2 pacientes para elevaciones de ALT de Grado 3.

Niveles de actividad de factor VIII por encima del LSN

En los estudios 270-301 y 270-201 se observaron uno o más casos de niveles de actividad de factor VIII por encima del LSN (ver la Tabla 6 y la sección 4.4). Dos pacientes presentaron niveles pasajeros de actividad de factor VIII por encima del límite de cuantificación de los ensayos (> 463 UI/dl para CSA y > 500 UI/dl para OSA). Un paciente recibió enoxaparín para profilaxis de tromboembolismo venoso según los factores individuales de riesgo de ese paciente. Cuatro de 38 (11 %) pacientes en el estudio 270-301 y ninguno de los pacientes en el estudio 270-201 presentó niveles de actividad de factor VIII por encima del LSN en el momento del corte de los datos.

Tabla 6: Niveles de actividad de factor VIII por encima del LSN^a

	Estudio 270-301		Estudio 270-201	
	Población ITT (N = 134)		Cohorte 6 × 10¹³ vg/kg (N = 7)	
	OSA	CSA	OSA	CSA
Porcentaje de pacientes n (%)	38 (28%)	16 (12%)	4 (57%)	2 (29%)
Tiempo para la primera medición de factor VIII > LSN (semanas)				
Media (DE)	15,2 (7,8)	18,1 (6,0)	22,4 (8,5)	24,7 (4,9)
Mediana (intervalo)	13,4 (6,1; 44,1)	18,1 (8,3; 29,1)	20,1 (15,3; 34,1)	24,7 (21,3; 28,1)
Duración de mediciones de factor VIII > LSN (semanas)				
Media (DE)	27,4 (29,6)	20,2 (20,6)	34,8 (33,0)	2,4 (0,5)
Mediana (intervalo)	11,8 (0,7; 97,7)	13,5 (0,7; 62,9)	31,2 (2,3; 74,6)	2,4 (2,0; 2,7)

^a LSN de > 150 UI/dl para OSA y LSN de > 170 UI/dl para CSA.

Inmunogenicidad

En los estudios 270-201, y 270-301, todos los pacientes que recibieron tratamiento debían tener un resultado negativo para anticuerpos anti AAV5 y negativo (<0,6 BU) para inhibidores del factor VIII en un ensayo Bethesda con modificación Nijmegen después de una vida mínima de 150 días de exposición a terapia de reemplazo de factor VIII (ver las secciones 4.1 y 4.4).

Después de la perfusión de ROCTAVIAN, en el punto de corte de los datos todos los pacientes seguían dando un resultado negativo para inhibidores del factor VIII en todos los puntos temporales evaluados después de la perfusión.

Todos los pacientes presentaban seroconversión positivos para anticuerpos anti-AAV5 en el plazo de las 8 semanas posteriores a la administración. Los títulos totales medios de anticuerpos anti-AAV5 alcanzaron el nivel máximo antes de transcurridas 36 semanas desde la administración y permanecieron estables hasta el último punto temporal analizado.

Los pacientes tratados con ROCTAVIAN se sometieron a análisis para determinar las respuestas inmunitarias celulares frente a la cápside de AAV5 y el producto del transgén del factor VIII mediante un ensayo ELISpot de IFN- γ . Se detectaron respuestas inmunitarias celulares específicas de la cápside del vector AAV5 comenzando en la semana 2 después de la administración de la dosis y a menudo con una disminución o de nuevo negativas en las primeras 52 semanas en la mayoría de los pacientes con datos disponibles. Las respuestas inmunitarias celulares específicas de la cápside del vector AAV5 se asociaron con valores de ALT medios superiores en periodos que coincidían.

Las respuestas específicas de factor VIII se detectaron en un número menor de sujetos, a menudo esporádicamente en un único punto temporal y de nuevo negativas en la mayoría de los pacientes. No se pudo detectar ninguna asociación entre la respuesta inmunitaria celular de factor VIII y ALT o las mediciones de actividad de factor VIII.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia en lo que respecta a la perfusión accidental de un volumen de dosis demasiado alto. En caso de considerarlo necesario, el tratamiento de una sobredosis debe ser sintomático y de apoyo. El hecho de recibir dosis más altas que las recomendadas puede causar niveles superiores de actividad de factor VIII, lo que en teoría puede asociarse a un riesgo mayor de acontecimientos trombóticos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: <no se ha asignado aún>, código ATC: <no se ha asignado aún>

Mecanismo de acción

Valoctocogén roxaparvovec es una terapia génica basada en el vector vírico adenoasociado de serotipo 5 (AAV5) que, controlado por un promotor específico del hígado, causa la expresión de la variante SQ de un factor de coagulación humano VIII recombinante (hFVIII-SQ) con el dominio B eliminado. El hFVIII-SQ expresado reemplaza el factor de coagulación VIII ausente, necesario para la hemostasia eficaz. Después de la perfusión de valoctocogén roxaparvovec, el ADN del vector se procesa in vivo para formar transgenes episomales de longitud completa que persisten como las formas de ADN estables que respaldan la producción de hFVIII-SQ a largo plazo.

Efectos farmacodinámicos

El efecto farmacodinámico de valoctocogén roxaparvovec se evaluó a partir de los niveles de actividad de factor VIII circulante (ver el apartado Eficacia clínica y seguridad a continuación).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de una única perfusión intravenosa de 6×10^{13} vg/kg de valoctocogén roxaparvovec se evaluó en un estudio de fase 3 abierto y de un solo grupo (estudio 270-301) en hombres adultos (18 años de edad y mayores) con hemofilia A grave (actividad de factor VIII residual ≤ 1 UI/dl). Los pacientes habían recibido terapia profiláctica de reemplazo de factor VIII durante al menos 12 meses antes de la inclusión en el estudio y exposición a concentrados de factor VIII.

En el estudio, se excluyó a los pacientes con infección por hepatitis B o C activa, fibrosis significativa confirmada mediante biopsia hepática (estadio 3 o 4 según la escala de Batts-Ludwig o equivalente), cirrosis hepática conocida o antecedentes de neoplasia hepática. Con excepción de niveles elevados de bilirrubina total en el caso de 2 pacientes con síndrome de Gilbert, los niveles de ALT, AST, GGT, bilirrubina y fosfatasa alcalina eran normales o inferiores a $1,25 \times$ LSN en el estudio 270-301.

Anticuerpos anti AAV5 detectables en el momento de la selección, infecciones activas o antecedentes de acontecimientos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (no perteneciente a trombosis relacionada con cateterismo) o trombofilia conocida eran criterios de exclusión del estudio 270-301. Se excluyó a los pacientes inmunodeprimidos (incluidos los pacientes en tratamiento con inmunosupresores). Ver sección 4.4.

En el estudio 270-301, 134 pacientes (población por intención de tratar; ITT), de edades entre 18 y 70 años (mediana: 30 años; 1 paciente (0,7 %) fue de ≥ 65 años), recibió 6×10^{13} vg/kg de ROCTAVIAN con un seguimiento que oscila entre 66 y 197 semanas (media: 122 semanas). El 72 % de la población era caucásica (96 pacientes), 14 % asiática (19 pacientes), 11 % de raza negra (15 pacientes) y el 3 % otra o no definida. Ciento treinta y dos (132) pacientes eran VIH negativos (población de análisis por intención de tratar modificada; IDTm). Ciento doce (112) pacientes ya habían participado en un estudio observacional (NIS, por sus siglas en inglés) con al menos 6 meses de

datos iniciales recogidos prospectivamente antes de la inscripción en el estudio 270-301. Ciento seis de los 134 pacientes iniciaron el tratamiento con corticoesteroides solo en respuesta a la elevación de ALT (por lo general con una dosis inicial de 60 mg/día y reducción gradual posterior); ver sección 4.8.

La variable principal de eficacia fue el cambio respecto al inicio en la actividad de factor VIII durante la semana 104 después de la perfusión de ROCTAVIAN (atribuido a 1 UI/dl), determinado mediante un ensayo CSA. Las variables secundarias de eficacia fueron el cambio respecto al inicio en la TAS que requiere factor VIII exógeno y uso anualizado de factor VIII exógeno en el periodo posterior a la profilaxis con factor VIII.

Actividad de factor VIII

Los ensayos CSA y OSA notifican los niveles de actividad de factor VIII (UI/dl) en el tiempo después de la perfusión de ROCTAVIAN en la Tabla 7. Las pruebas de laboratorio central a continuación se utilizaron en estudios clínicos: ácido elálgico para OSA (se obtuvieron resultados similares para sílice y caolín) y factor IX de coagulación para CSA (se obtuvieron resultados similares para el factor IX humano). El perfil temporal de la actividad de factor VIII generalmente se caracteriza por una respuesta trifásica con un aumento acelerado en aproximadamente los primeros 6 meses, seguido de una disminución inicial y luego otra más gradual posterior.

Tabla 7: Niveles de actividad de factor VIII (UI/dl) en el tiempo en pacientes con hemofilia A grave^a (población ITT; N = 134)

Periodo	Pacientes (n)	Nivel de actividad de factor VIII (UI/dl) ^b	
		CSA	OSA
Mes 6	134		
Media (DE)		52,6 (54,8)	80,8 (79,5)
Mediana (intervalo)		38,1 (0; 367,3)	60,5 (1,8; 483,9)
Mes 12	134		
Media (DE)		42,4 (45,3)	63,4 (64,5)
Mediana (intervalo)		23,9 (0; 231,2)	40,2 (0; 311,1)
Mes 18	134		
Media (DE)		26,1 (30,8)	38,6 (44,1)
Mediana (intervalo)		13,2 (0; 167,9)	21,4 (0; 232,2)
Mes 24	134		
Media (DE)		22,7 (32,8)	35,6 (47,0)
Mediana (intervalo)		11,7 (0; 187,1)	21,4 (0; 271,3)
Mes 36	19		
Media (DE)		15,2 (20,4)	24,6 (29,6)
Mediana (intervalo)		8,4 (0; 62,2)	15,0 (0; 93,4)

^a Pacientes con factor VIII residual ≤ 1 UI/dl, tal como indica el historial médico.

^b Según la mediana de mediciones del nivel de actividad de factor VIII tomadas en las semanas 23 a 26 para el mes 6, durante las semanas 49 a 52 para el mes 12, un periodo de 4 semanas en la semana 76 para el mes 18, un periodo de 4 semanas por la semana 104 para el mes 24 y en la semana 156 para el mes 36.

Los ensayos CSA y OSA presentan el porcentaje de pacientes que alcanzan los límites de nivel de actividad de factor VIII por año en la Tabla 8. La mayoría de los pacientes (95 %) que alcanzan los niveles de actividad de factor VIII de ≥ 5 UI/dl lo hacen a los 5 meses después de la perfusión.

Tabla 8: Pacientes que alcanzan los límites de actividad de factor VIII en el estudio 270-301 por año (población ITT; N = 134)

Límite de actividad de factor VIII alcanzado por ensayo ^a	Año 1 N = 134 n (%)	Año 2 N = 134 n (%)	Año 3 N = 19 n (%)
CSA			
> 150 UI/dl	7 (5%)	2 (1%)	0 (0%)
40 - ≤ 150 UI/dl	42 (31%)	18 (13%)	3 (16%)
15 - < 40 UI/dl	46 (34%)	35 (26%)	1 (5%)
5 - < 15 UI/dl	23 (17%)	46 (34%)	8 (42%)
3 - < 5 UI/dl	3 (2%)	13 (10%)	2 (11%)
< 3 UI/dl ^b	13 (10%)	20 (15%)	5 (26%)
OSA			
> 150 UI/dl	13 (10%)	5 (4%)	0 (0%)
40 - ≤ 150 UI/dl	55 (41%)	30 (22%)	4 (21%)
15 - < 40 UI/dl	43 (32%)	47 (35%)	6 (32%)
5 - < 15 UI/dl	13 (10%)	32 (24%)	4 (21%)
1 - < 5 UI/dl	8 (6%)	12 (9%)	2 (11%)
< 1 UI/dl ^b	2 (1%)	8 (6%)	3 (16%)

^a Según la mediana de mediciones del nivel de actividad de factor VIII tomadas durante las semanas 49 a 52 para el año 1, un periodo de 4 semanas alrededor de la semana 104 para el año 2 y un periodo de 6 semanas alrededor de la semana 156 para el año 3.

^b 3 UI/dl es el límite más bajo de cuantificación del CSA utilizado y 1 UI/dl es el límite más bajo de cuantificación del OSA utilizado.

Tasa anualizada de sangrados (TAS) y uso anualizado de factor VIII exógeno

En la Tabla 9 se describen los resultados del uso de factor VIII exógeno y TAS después del tratamiento con ROCTAVIAN en el estudio 270-301 para los pacientes que ya se habían inscrito en el estudio observacional.

Tabla 9: TAS y uso anualizado de factor VIII al inicio y después de profilaxis con factor VIII

		Estudio 270-301 Pacientes del estudio observacional (NIS) N = 112	
		Inicio	Periodo después de profilaxis con factor VIII
Duración de la recogida de datos (semana)	Media (DE)	36,5 (9,4)	108,8 (10,4)
	Mediana (intervalo)	32,9 (26; 68)	105,6 (91; 143)
TAS (sangrados/año) para sangrados tratados con reemplazo con factor VIII exógeno			
Total^a	Media (DE)	4,8 (6,5)	0,8 (2,4)
	Mediana (intervalo)	2,8 (0; 33,1)	0 (0; 17,3)
	Cambio respecto al inicio		
	Media (DE)	-4,1 (6,6)	
	IC del 95 %	-5,3; -2,9	
	Pacientes con 0 sangrados	32 %	74 %
Sangrados articulares	Media (DE)	2,8 (4,3)	0,5 (1,8)
	Mediana (intervalo)	1,4 (0; 23,1)	0 (0; 12,3)
	Pacientes con 0 sangrados	44 %	83 %

		Estudio 270-301	
		Pacientes del estudio observacional (NIS) N = 112	
		Inicio	Periodo después de profilaxis con factor VIII
Sangrados articulares diana^b	Media (DE)	0,5 (1,6)	0,1 (0,4)
	Mediana (intervalo)	0 (0; 9,2)	0 (0; 3,2)
	Pacientes con 0 sangrados	88 %	96 %
Sangrados espontáneos	Media (DE)	2,0 (3,5)	0,4 (1,7)
	Mediana (intervalo)	0 (0; 21,3)	0 (0; 12,8)
	Pacientes con 0 sangrados	55 %	83 %
Uso anualizado de factor VIII			
Tasa de perfusión (perfusiones/año)	Media (DE)	135,9 (52,0)	2,6 (8,5)
	Mediana (intervalo)	128,6 (39,5; 363,8)	0 (0; 59,8)
	Cambio respecto al inicio		
	Media (DE)	-133,3 (52,0)	
	IC del 95 %	-143,0; -123,5	
Tasa de utilización (UI/kg/año)	Media (DE)	3 961 (1 751)	70 (209)
	Mediana (intervalo)	3 754 (1 296; 11 251)	0 (0; 1 480)
	Cambio respecto al inicio		
	Media (DE)	-3 891 (1 761)	
	IC del 95 % CI	-4 221; -3 562	
Pacientes con ninguna perfusión de factor VIII		0 %	61 %

^a No se incluyen los sangrados debidos a intervenciones quirúrgicas/procedimientos.

^b Las articulaciones diana iniciales, según la evaluación del Investigador, se identificaron durante la visita de selección.

En el estudio 270-301, los pacientes (población ITT), la TAS para sangrados tratados con reemplazo con factor VIII exógeno [mediana (intervalo): 0 (0; 27,3) de sangrados por año] y uso anualizado de factor VIII [mediana (intervalo): 0 (0; 50,7) de perfusiones por año] fueron similares a los pacientes que ya se habían inscrito previamente en el NIS descrito en la Tabla 9 para el periodo posterior a profilaxis con factor VIII tras el tratamiento con ROCTAVIAN. La mediana (intervalo) de tiempo hasta la suspensión del uso profiláctico de concentrados de factor VIII fue de 4 semanas (0,1; 16,7); con 131 de los 134 pacientes que suspendieron el tratamiento en el plazo de 8 semanas.

Ciento veintiocho de los 134 pacientes (96 %) permanecieron fuera de profilaxis después de ROCTAVIAN; seis pacientes volvieron al uso profiláctico continuo de factor VIII/otros agentes hemostáticos (intervalo: 58, 165 semanas).

Efecto a largo plazo

Los datos sobre la durabilidad del tratamiento siguen siendo limitados en este momento. Hay disponibles al menos 2 años de datos de durabilidad en el estudio 270-301. Además, hay disponibles 5 años de datos de seguimiento de 7 pacientes que reciben la dosis recomendada de 6×10^{13} vg/kg en el estudio 270-201, y los pacientes seguían presentando una respuesta clínicamente significativa al tratamiento.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ROCTAVIAN en uno o más grupos de la población pediátrica sobre el tratamiento de la hemofilia A (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los niveles de ADN del transgén de valoctocogén roxaparvovec (cantidad total de ADN del vector) en varios tejidos (evaluado en estudios que no son clínicos), la sangre y las matrices de excreción se determinaron mediante un ensayo cuantitativo de reacción de polimerasa en cadena (qPCR). Este ensayo es sensible al ADN del transgén, incluidos los fragmentos de ADN degradado. El ensayo no indica la presencia de ADN en la cápside del vector, en las células ni en la fase líquida de la matriz (por ejemplo, plasma sanguíneo o líquido seminal), como tampoco indica la presencia de vector intacto. Las matrices del semen y del plasma se evaluaron más exhaustivamente midiendo el ADN del vector (potencialmente infeccioso) encapsulado mediante pruebas cuantitativas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) de inmunoprecipitación en los estudios 270-201 y 270-301.

Farmacocinética clínica y excreción

La administración de ROCTAVIAN causó la presencia de ADN detectable del vector en la sangre y en todas las matrices de excreción evaluadas, con las concentraciones máximas observadas entre 1 y 9 días después de la administración. Las concentraciones más altas de ADN del vector se observaron en la sangre, seguida de las matrices saliva, semen, heces y orina. La concentración máxima observada hasta la fecha en sangre en los estudios 270-201 y 270-301 fue 2×10^{11} vg/ml. La concentración máxima en cualquier matriz de excreción fue 1×10^{10} vg/ml. Una vez alcanzado el valor máximo en una matriz, la concentración de ADN del transgén disminuye continuamente.

En los 141 pacientes en evaluación de los estudios 270-201 and 270-301, se detectó ADN del vector (potencialmente infeccioso) encapsulado en plasma hasta 10 semanas después de la administración de ROCTAVIAN.

En los 140 pacientes en evaluación de los estudios 270-201 y 270-301, todos los pacientes lograron el aclaramiento de ADN del vector en semen con un tiempo máximo hasta el aclaramiento de 36 semanas. En los 138 pacientes en evaluación de los estudios 270-201 y 270-301, el tiempo máximo hasta el aclaramiento de ADN del vector (potencialmente infeccioso) encapsulado en semen fue de 12 semanas.

En ambos estudios, todos los pacientes habían logrado el aclaramiento en orina, 140 (99 %) pacientes lograron el aclaramiento en saliva y 119 (84 %) pacientes lograron el aclaramiento en heces en el momento del corte de los datos. El tiempo máximo hasta el aclaramiento fue de 8 semanas para orina, 26 semanas para saliva y 88 semanas para heces.

La medida y la duración de la excreción parecen no depender de la actividad de factor VIII alcanzada por el paciente.

Farmacocinética en poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos con valoctocogén roxaparvovec en poblaciones especiales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general

Después de una única administración intravenosa de hasta 2×10^{14} vg/kg de valoctocogén roxaparvovec en ratones macho inmunocompetentes con coagulación intacta (ratones CD1), seguida de un periodo de observación de hasta 26 semanas, se determinó que los niveles plasmáticos de la proteína hFVIII-SQ expresada y la actividad de factor VIII total en plasma dependen de la dosis. Se detectó ADN del transgén predominantemente en el bazo y el hígado; además, se detectaron niveles de ADN inferiores al final del estudio (día 182) en los pulmones, los ganglios linfáticos mesentéricos, los riñones, el corazón, los testículos y el cerebro. Las transcripciones de ARN del vector también se detectaron sobre todo en el hígado con niveles restantes de ARN bajos en los pulmones, el corazón, el cerebro, los riñones, los ganglios linfáticos, el bazo y los testículos al final del estudio (día 182).

No hubo toxicidades asociadas a valoctocogén roxaparvovec en ratones CD1 observadas durante 26 semanas después de dosis únicas de hasta 2×10^{14} vg/kg, con excepción de un patrón de hemorragias, necrosis y fibrosis, que se produce principalmente en el corazón, los pulmones, epidídimo y el timo compatible con una coagulopatía probablemente causada por la formación de anticuerpos dirigidos contra la expresión de hFVIII-SQ, que también tuvo una reactividad cruzada con la proteína murina de factor VIII.

En estudios que no son de BPL realizados en dosis de NHP de hasta 6×10^{13} vg/kg, se observaron una respuesta específica inmunitaria para la cápside de AAV5 y una respuesta inmunitaria específica a la proteína hFVIII-SQ heteróloga, asociadas con la prolongación pasajera del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) en un subgrupo de primates no humanos.

Genotoxicidad

Se encontró integración del vector después de la evaluación de muestras hepáticas en 12 primates no humanos, recogidas hasta 26 semanas después de dosis de hasta 6×10^{13} vg/kg de valoctocogén roxaparvovec (que es el nivel de dosis correspondiente en humanos) (ver sección 4.4 Riesgo de neoplasia como resultado de la integración del vector).

Carcinogenicidad

No se ha realizado ningún estudio sobre carcinogenicidad con valoctocogén roxaparvovec.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

No se han realizado estudios especializados de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, incluidas las evaluaciones de fertilidad, y embrionarias y fetales con ROCTAVIAN, ya que los hombres engloban la mayoría de la población de pacientes en tratamiento con ROCTAVIAN. Dado que se ha calculado que el ADN del hFVIII-SQ perdura alrededor de/hasta 67 semanas en los testículos de ratones CD1 después de la inyección IV de una dosis de 6×10^{13} vg/kg, la posibilidad de transmisión vertical a las crías se estudió en ratones Rag2. No hubo casos de transmisión en la línea germinal a crías engendradas por ratones macho que habían recibido valoctocogén roxaparvovec al evaluar el hígado de las crías de F1 para ADN del hFVIII-SQ mediante qPCR.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato disódico dodecahidratado (E 339)
Manitol (E 421)
Poloxámero 188

Cloruro de sodio
Dihidrogenofosfato sódico dihidratado (E 339)
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

Una vez descongelado: la estabilidad en uso química y física después de la descongelación se ha establecido en 10 horas a 25 °C, incluido el tiempo que la solución permanece en el vial intacto, el tiempo de preparación de la solución en jeringas y el tiempo de perfusión (ver sección 6.6).

En caso necesario, los viales intactos (es decir, los viales cuyo tapón todavía no se ha perforado) descongelados se pueden conservar refrigerados (2 °C a 8 °C) durante un periodo máximo de 3 días, en posición vertical y protegidos de la luz (p. ej., en la caja original).

Desde una perspectiva microbiológica, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes de utilizar el producto son responsabilidad del usuario (ver sección 6.6).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar congelado a ≤ -60 °C. ROCTAVIAN debe permanecer refrigerado hasta que el paciente esté preparado para recibir el tratamiento con el fin de garantizar que el producto viable está disponible para la administración del paciente. Una vez descongelado, no volver a refrigerar.

Conservar en la caja original para protegerlo de la luz. Conservar en posición vertical.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial (resina plástica de polímero de olefinas cíclicas) de 10 ml que integra un tapón (caucho de clorobutilo con revestimiento de fluoropolímero), una cápsula (aluminio) y una cápsula de cierre con lengüeta (polipropileno) que contiene 8 ml de solución para perfusión.

Cada caja contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación y administración del medicamento

Cada vial es de un solo uso.

Este medicamento contiene organismos genéticamente modificados (OGM).

Durante la preparación, administración y eliminación, es preciso utilizar equipo de protección personal (bata, gafas, mascarilla y guantes) al manipular la solución de valoctocogén roxaparvec y los materiales que hayan entrado en contacto con la solución (residuos sólidos y líquidos).

ROCTAVIAN no debe exponerse a la luz emitida por una lámpara de desinfección por radiación ultravioleta.

ROCTAVIAN debe prepararse utilizando una técnica aséptica.

Durante el montaje del sistema de perfusión, es preciso asegurarse de que la superficie de los componentes que entrarán en contacto con la solución ROCTAVIAN está hecha de alguno de los materiales compatibles enumerados en la Tabla 10.

Tabla 10: Materiales compatibles de los componentes del sistema de perfusión

Componente	Materiales compatibles
Jeringas de la bomba de perfusión	Cilindro de polipropileno y punta del émbolo de caucho sintético
Tapa de la jeringa	Polipropileno
Tubo de perfusión ^a	Polietileno
Filtro integrado	Filtro de fluoruro de polivinilideno con cuerpo de cloruro de polivinilo
Catéter de perfusión	Polímero a base de poliuretano
Llaves de paso	Policarbonato
Agujas para la extracción de la solución de los viales	Acero inoxidable

^a En caso de usar tubos alargadores, la longitud de estos no debe superar los 100 cm aproximadamente.

ROCTAVIAN debe perfundirse mediante una bomba de jeringa a una velocidad de flujo controlada.

Deben prepararse las jeringas indicadas a continuación:

- Las jeringas llenas de ROCTAVIAN (el número de jeringas variará en función del volumen de la dosis del paciente determinado).
- Una jeringa con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para lavar la vía de perfusión una vez finalizada la perfusión de ROCTAVIAN.

La perfusión requiere filtros de perfusión integrados de baja unión a proteínas y de alto volumen, con un tamaño de poro de 0,22 micras y una presión de funcionamiento máxima apropiada para la bomba de jeringa o la configuración de la bomba. Es necesario garantizar la disponibilidad de un número suficiente de filtros de sustitución, determinado por la especificación de los filtros relativa al volumen máximo de líquido filtrado.

Descongelación e inspección

- ROCTAVIAN debe descongelarse a temperatura ambiente. No descongele los viales de ninguna otra forma, como calentándolos. El tiempo de descongelación es de 2 horas aproximadamente.
- Mantenga cada vial en la caja original hasta que vaya a descongelarse. ROCTAVIAN es sensible a la luz.
- Extraiga el número de viales necesarios de sus respectivas cajas.
- Inspeccione los viales para detectar posibles daños en el vial o la tapa. No use los viales que presenten daños.
- Coloque los viales en posición vertical. Para una descongelación óptima, despliéuelos separados uniformemente o colóquelos en gradillas mantenidas a temperatura ambiente.
- Confirme visualmente que todos los viales se han descongelado. No debería haber hielo visible. Invierta con mucho cuidado cada vial 5 veces para mezclar su contenido. Es importante reducir en la medida de lo posible la formación de espuma. Deje que la solución se asiente durante 5 minutos aproximadamente antes de continuar.
- A continuación, inspeccione visualmente los viales completamente descongelados. No utilice los viales cuya solución no sea transparente, no sea entre incolora y de color amarillo pálido o contenga partículas visibles.

Por motivos de seguridad microbiológica, mantenga la solución descongelada en los viales hasta que vaya a extraerse a las jeringas de perfusión.

Plazo límite para la preparación final y la administración

Una vez descongelada, la perfusión de la solución debe completarse dentro del límite de estabilidad en uso de 10 horas a 25 °C (ver sección 6.3). El tiempo de perfusión varía en función del volumen que debe perfundirse, la velocidad de perfusión y la respuesta del paciente; este tiempo puede ser, por ejemplo, de 2 a 5 horas o superior en caso de que el paciente pese 100 kg.

Extracción a las jeringas

Con agujas afiladas de calibre 18 a 21, extraiga lentamente el volumen de dosis total calculado de ROCTAVIAN de los viales a las jeringas.

Adición del filtro integrado y purga del sistema de perfusión

- Inserte el filtro integrado cerca del sitio de perfusión.
- Purgue el tubo y el filtro con ROCTAVIAN.
- En caso de tener que sustituir el filtro durante la perfusión, use solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para la purga y el lavado.

Administración

- No administre este medicamento antes de que la solución haya alcanzado la temperatura ambiente.
- Perfunda la solución a través de una vena periférica adecuada, mediante un catéter de perfusión y una bomba de jeringa programable.
- Inicie la perfusión a una velocidad de 1 ml/min. Si el paciente tolera esta velocidad, puede aumentarla en 1 ml/min cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 4 ml/min (ver sección 4.2). En caso de que se produzca una reacción relacionada con la perfusión, siempre que esté clínicamente indicado, disminuya la velocidad o detenga la perfusión y, en caso necesario, administre otros medicamentos como antihistamínicos sistémicos, corticoesteroides o líquidos por vía intravenosa para controlar la reacción a la perfusión o antes de reanudar la perfusión. Para reanudar la perfusión, comience con una velocidad de 1 ml/min y considere la opción de mantenerla durante el resto de la perfusión en un nivel que el paciente haya tolerado anteriormente.
- Para garantizar que el paciente recibe la dosis completa, una vez que se ha perfundido el volumen de la última jeringa de ROCTAVIAN, perfunda un volumen suficiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a través del mismo tubo y filtro y a la misma velocidad de perfusión.
- Mantenga el acceso venoso durante el periodo de observación posterior (ver sección 4.4).

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

Todos los derrames de valoctocogén roxaparvovec deben eliminarse con apósitos absorbentes y la zona de derrame debe desinfectarse con una solución blanqueadora y toallitas en alcohol.

Precauciones que deben tomarse para la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y los residuos, cuando hayan entrado en contacto con ROCTAVIAN (residuos sólidos y líquidos), deben eliminarse de acuerdo con la guía local para residuos farmacológicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1668/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de la comercialización de ROCTAVIAN en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato del programa educativo, incluidos aspectos como las vías de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El TAC debe garantizar que en cada Estado miembro en que se comercialice ROCTAVIAN, todos los profesionales sanitarios y los pacientes, cuidadores y observadores que vayan a prescribir, usar o supervisar la administración de ROCTAVIAN tendrán acceso a o se les proporcionará el paquete educativo desglosado a continuación. Estos documentos se traducirán al idioma local correspondiente para garantizar que tanto médicos como pacientes comprenden las medidas de minimización de riesgos propuestas:

- Material informativo para el profesional sanitario
- Material de información para el paciente

El material informativo para el profesional sanitario debe incluir:

- La Ficha técnica o Resumen de las características del producto
- Guía para profesionales sanitarios
- La guía del paciente
- La tarjeta del paciente

La guía para profesionales sanitarios:

- Selección de pacientes: la selección de pacientes para el tratamiento con ROCTAVIAN debe basarse en la ausencia de anticuerpos anti AAV5, confirmada mediante un ensayo validado apropiado y estado de la salud hepática según los datos de imágenes y de los análisis de laboratorio.
- Para informar de la importancia del riesgo de hepatotoxicidad identificado, así como de los posibles riesgos importantes de transmisión horizontal y de la línea germinal, el desarrollo de los inhibidores de factor VIII, neoplasia relacionada con la integración del genoma de vector, y tromboembolismo y la información detallada sobre cómo minimizar estos riesgos.
- Antes de tomar una decisión sobre el tratamiento, el profesional sanitario debe valorar los riesgos, beneficios y dudas sobre ROCTAVIAN con el paciente al presentar ROCTAVIAN como una opción de tratamiento, que incluye:
 - Que no se han identificado factores de predicción para pacientes con baja respuesta o que no responden al tratamiento. Los pacientes que no responden al tratamiento siguen expuestos a riesgos a largo plazo.
 - Que el efecto del tratamiento a largo plazo no puede anticiparse.
 - Que no se prevé volver a administrar el medicamento para pacientes que no responden al tratamiento o que hayan perdido la respuesta.
 - Recordar a los pacientes la importancia que tiene inscribirse en un registro para el seguimiento de los efectos a largo plazo.
 - Que el tratamiento con ROCTAVIAN requerirá en la mayoría de los casos la administración conjunta de corticoesteroides para tratar el daño hepático que este medicamento pueda inducir. Esto requiere una supervisión adecuada de los pacientes y especial consideración de otros medicamentos concomitantes, para reducir el riesgo de hepatotoxicidad y la probabilidad de reducción del efecto terapéutico de ROCTAVIAN.

El material de información para el paciente debe incluir:

- El prospecto de información para el paciente
- La guía del paciente
- La tarjeta del paciente

La guía del paciente:

- Es fundamental comprender plenamente los beneficios y riesgos del tratamiento con ROCTAVIAN, lo que ya conoce o no sobre los efectos a largo plazo, relacionados con la seguridad y la eficacia.
- Por lo tanto, antes de tomar una decisión sobre el inicio del tratamiento, el médico hablará con el paciente sobre lo siguiente:
 - Que puede que no todos los pacientes obtengan un beneficio del tratamiento con ROCTAVIAN y los motivos todavía no se han establecido. Los pacientes que no responden al tratamiento seguirán expuestos a riesgos a largo plazo.
 - Que ROCTAVIAN requerirá, en la mayoría de los casos, la administración conjunta de corticoesteroides para superar el daño hepático que puede producir este medicamento, y que el médico se asegurará de que los pacientes estén disponibles para análisis de sangre regulares para comprobar la respuesta a ROCTAVIAN y evaluar la salud hepática. Los pacientes deberán informar al profesional sanitario sobre el uso actual de corticoesteroides u otros inmunosupresores. Si el paciente no puede tomar corticoesteroides, el médico recomendará medicamentos alternativos para tratar los problemas con el hígado.
 - Que ROCTAVIAN contiene un componente de vector viral y puede estar relacionado con un aumento del riesgo de neoplasia.
 - Información sobre cómo se pueden reconocer y reducir el riesgo significativo identificado de hepatotoxicidad y los posibles riesgos significativos de la transmisión horizontal y de la línea germinal, el desarrollo de inhibidores de factor VIII, neoplasia relacionada con la integración del genoma de vector y tromboembolismo mediante supervisión continua según la recomendación de los médicos.
 - Que el paciente recibirá una tarjeta del paciente que deberá mostrar a cualquier médico o enfermera siempre que tenga una consulta médica.
 - La importancia que tiene participar en el registro de pacientes para la supervivencia a largo plazo de 15 años.

La tarjeta del paciente:

- Esta tarjeta es para informar a los profesionales sanitarios de que el paciente ha recibido ROCTAVIAN para la hemofilia A.
- El paciente deberá mostrar la tarjeta del paciente a un médico o enfermera siempre que tenga una consulta.
- La tarjeta deberá mencionar las medidas específicas de mitigación para reducir los riesgos relacionados con la hepatotoxicidad, la transmisión de línea germinal y horizontal, el desarrollo de inhibidores de factor VIII, neoplasia relacionada con la integración del genoma de vector y tromboembolismo.
- La tarjeta deberá avisar a los profesionales sanitarios de la posibilidad de que el paciente pueda someterse a un tratamiento con corticoesteroides para reducir el riesgo de hepatotoxicidad con ROCTAVIAN.
- **Obligación para llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de describir mejor la seguridad y eficacia a largo plazo de ROCTAVIAN en adultos con hemofilia A grave (deficiencia congénita de factor VIII) sin antecedentes de inhibidores de factor VIII y sin anticuerpos contra AAV5 detectables, el TAC deberá llevar a cabo y presentar los resultados finales del estudio 270-401, un estudio de seguimiento de pacientes inscritos en los estudios clínicos.	31 de julio de 2038
Con el fin de describir mejor la seguridad y eficacia a largo plazo de ROCTAVIAN en adultos con hemofilia A grave (deficiencia congénita de factor VIII) sin antecedentes de inhibidores de factor	30 de junio de 2044

Descripción	Fecha límite
VIII y sin anticuerpos contra AAV5 detectables, el TAC deberá llevar a cabo y presentar los resultados finales del estudio 270-801, un Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes tratados con valoctocogén roxaparvovec basado en datos de un registro, según un protocolo establecido.	
Con el fin de describir mejor la eficacia a largo plazo y para informar mejor sobre el equilibrio de riesgo beneficio de ROCTAVIAN en adultos con hemofilia A grave (deficiencia congénita de factor VIII) en una población más amplia, el TAC deberá llevar a cabo y presentar los resultados finales del estudio 270-601.	30 de septiembre de 2042

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a(4) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para confirmar la eficacia y seguridad de ROCTAVIAN en adultos con hemofilia A grave (deficiencia congénita de factor VIII) sin antecedentes de inhibidores de factor VIII y sin anticuerpos contra AAV5 detectables, el TAC deberá presentar los resultados finales incluyendo 5 años de seguimiento del estudio 270-301 de fase 3 y de un solo grupo.	30 de junio de 2025
Para confirmar la eficacia y seguridad de ROCTAVIAN, el régimen de corticoesteroides adecuado y para identificar los factores de predicción para pacientes con baja respuesta o que no responden al tratamiento en adultos con hemofilia A grave (deficiencia congénita de factor VIII), el TAC deberá presentar los resultados finales del estudio 270-303 de fase 3 y de un solo grupo en pacientes que reciben un régimen profiláctico de corticoesteroides. Asimismo, deberán proporcionarse los datos provisionales de los estudios abiertos 270-203 y 270-205.	30 de septiembre de 2027

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomas de vector/ml solución para perfusión
valoctocogén roxaparvovec

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 16×10^{13} genomas de vector de valoctocogén roxaparvovec en 8 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: E339, E421, poloxámero 188, cloruro de sodio y agua para inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar congelado a ≤ -60 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
Conservar en posición vertical.

Una vez descongelado, no volver a congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene organismos genéticamente modificados.
La eliminación debe llevarse a cabo de acuerdo con la guía local para residuos farmacológicos.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1668/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomas de vector/ml solución para perfusión
valoctocogén roxaparvovec
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

8 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

ROCTAVIAN 2×10^{13} genomas de vector/ml solución para perfusión valoctocogén roxaparovec

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Su médico le dará una Tarjeta del paciente. Léala detenidamente y siga las instrucciones que figuran en ella.

Contenido del prospecto

1. Qué es ROCTAVIAN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de la administración de ROCTAVIAN
3. Cómo se administrará ROCTAVIAN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ROCTAVIAN
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ROCTAVIAN y para qué se utiliza

Qué es ROCTAVIAN

ROCTAVIAN es un medicamento de terapia génica que contiene el principio activo denominado valoctocogén roxaparovec. Un medicamento de terapia génica funciona liberando un gen en el organismo para corregir una deficiencia genética.

Para qué se utiliza ROCTAVIAN

Este medicamento se utiliza para el tratamiento de la hemofilia A grave en adultos que no tienen ni han tenido inhibidores del factor VIII y que tampoco tienen anticuerpos contra el vector del virus AAV5.

La hemofilia A es una enfermedad en la que las personas heredan una forma de un gen alterada necesaria para producir factor VIII, una proteína fundamental necesaria para que la sangre coagule y, por tanto, los sangrados remitan. Las personas con hemofilia A no pueden producir factor VIII y son propensas a experimentar episodios de sangrado internos o externos.

Cómo funciona ROCTAVIAN

El principio activo de ROCTAVIAN está formado por un virus que no causa enfermedad en humanos. Este virus se ha modificado, por lo que no puede diseminarse en el organismo, pero sí liberar una copia funcional del gen de factor VIII en células del hígado. Esto permite que las células del hígado produzcan la proteína factor VIII y que aumenten los niveles de factor VIII funcional en la sangre. A su vez, esto ayuda a que la sangre coagule mejor y evita o reduce los episodios de sangrado.

2. Qué necesita saber antes de la administración de ROCTAVIAN

No se le administrará ROCTAVIAN

- si es alérgico a valoctocogén roxaparvec o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una infección activa o una infección crónica (de larga duración) que no se logra controlar con los medicamentos que toma o si tiene cicatrización del hígado (fibrosis hepática significativa o cirrosis), ya que esto podría afectar a la respuesta inicial de su cuerpo a ROCTAVIAN.
- si tiene anticuerpos contra el tipo de virus utilizado para fabricar este medicamento. Su médico le examinará previamente para ver si este es su caso.

Si alguno de los criterios anteriores se aplica en su caso o si no está seguro de ello, consulte a su médico antes de recibir ROCTAVIAN.

Advertencias y precauciones

Importancia de la salud del hígado

- El hígado es el órgano que produce factor VIII después del tratamiento con ROCTAVIAN. Debe cuidar la salud de su hígado para que funcione lo mejor posible y pueda producir factor VIII y siga produciéndolo regularmente.
- Consulte a su médico sobre lo que puede hacer para mejorar y mantener la salud de su hígado (ver también, más arriba **No se le administrará ROCTAVIAN** y al final de esta sección **Otros medicamentos y ROCTAVIAN y ROCTAVIAN con alcohol**).
- Es posible que su médico le desaconseje el tratamiento con ROCTAVIAN si padece una enfermedad de hígado que pueda impedir que ROCTAVIAN funcione correctamente.

Posibilidad de necesitar un medicamento adicional

- Es posible que tenga que tomar otro medicamento (corticoesteroides) durante un periodo de tiempo prolongado (2 meses o más) después de recibir ROCTAVIAN para tratar problemas con su hígado observado en las pruebas. Los corticoesteroides pueden causar efectos adversos mientras los recibe. Es posible que su médico le recomiende no recibir o posponer el tratamiento con ROCTAVIAN si no puede recibir corticoesteroides con seguridad. También puede indicarle los pasos que debe seguir para un uso seguro o darle un medicamento alternativo. Ver también la sección 3.

Efectos adversos durante o poco después de la perfusión de ROCTAVIAN

- Los efectos adversos relacionados con la perfusión pueden producirse durante la perfusión (goteo) de ROCTAVIAN o poco después de recibirla. Los síntomas de estos efectos adversos se enumeran en la sección **4. Posibles efectos adversos**. Si experimenta estos o cualquier otro síntoma durante o poco después de la perfusión, informe a su médico o enfermero **inmediatamente**. En función de cuáles sean los síntomas, es posible que la perfusión se administre más despacio o se interrumpa temporalmente o que se le administren medicamentos para tratar los síntomas. Antes de darle el alta, su médico le dará información sobre lo que debe hacer en caso de experimentar efectos adversos nuevos o efectos adversos que reaparecen una vez que haya abandonado el centro sanitario.

Posibilidad de que se formen coágulos de sangre no deseados al aumentar los niveles de factor VIII

- Después del tratamiento con ROCTAVIAN, es posible que se produzca un aumento del nivel de proteína factor VIII. En algunos pacientes, puede aumentar hasta niveles superiores al intervalo normal durante algún tiempo.

El factor VIII es la proteína necesaria para la formación de coágulos estables en la sangre. En función de sus factores de riesgo individuales, un aumento del nivel de factor VIII puede suponer una probabilidad mayor de que se formen coágulos de sangre no deseados (llamados «trombosis» tanto en venas como en arterias). Consulte a su médico sobre sus factores de riesgo generales de coágulos no deseados y enfermedades cardiovasculares, así como sobre qué hacer

al respecto. Pregúntele también cómo reconocer los síntomas de los coágulos no deseados y qué hacer en caso de creer que tal vez tiene uno.

Evitar las donaciones de sangre y las donaciones para trasplantes

- No done sangre ni órganos, tejidos y células para trasplante.

Pacientes inmunodeprimidos o pacientes que reciben un tratamiento con inmunosupresores

- Si es inmunodeprimido (cuando la capacidad de su sistema inmunitario para luchar contra infecciones es reducida) o está en tratamiento con inmunosupresores, póngase en contacto con su médico antes de iniciar el tratamiento con ROCTAVIAN. Puede que sea necesario llevar a cabo una supervisión más estrecha si su sistema inmunitario no funciona correctamente, y así garantizar que puede recibir tratamiento u otros medicamentos como corticoesteroides o si necesita modificar sus medicamentos existentes.

Recepción de una segunda terapia génica en el futuro

- Después de recibir ROCTAVIAN, su sistema inmunitario producirá anticuerpos contra la cápsula del vector AAV. Todavía se desconoce si el tratamiento con ROCTAVIAN puede repetirse y, en su caso, en qué condiciones. También se desconoce todavía si el uso posterior de una terapia génica distinta es posible y, en su caso, en qué condiciones.

Uso de otros tratamientos para la hemofilia

- Después del uso de ROCTAVIAN, consulte a su médico sobre si debe suspender el resto de tratamientos para la hemofilia y desarrollar un plan de tratamiento sobre qué hacer en caso de cirugía, traumatismo, sangrados o procedimientos que podrían aumentar el riesgo de sangrado. Es fundamental continuar con la supervisión y las visitas médicas a fin de determinar si necesita someterse a otros tratamientos para controlar la hemofilia

Pruebas de supervisión

Antes del tratamiento con ROCTAVIAN su médico realizará pruebas para evaluar su salud hepática.

Después del tratamiento con ROCTAVIAN se le realizarán análisis de sangre para comprobar:

- cuándo el hígado comienza a producir factor VIII, para saber cuándo puede suspender su tratamiento habitual con productos de factor VIII,
- cuánto factor VIII produce el hígado de forma continua,
- cómo reaccionan las células del hígado al tratamiento con ROCTAVIAN y
- si ha desarrollado o no inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor VIII.

La frecuencia con la que deben realizarse estos análisis variará en función de cómo reaccione a ROCTAVIAN. En general, durante las primeras 26 semanas después del tratamiento, se realizará un análisis de sangre a la semana y, después, de 2 a 4 semanas hasta el final del primer año. Después del primer año, los análisis de sangre se realizarán con menor frecuencia según indique el médico. **Es importante que consulte con su médico la planificación para estos análisis de sangre para poder realizarlos según sea necesario.**

Dado que no todos los pacientes responderán a ROCTAVIAN y los motivos no se han establecido, su médico no podrá anticipar si tendrá una respuesta completa al tratamiento. Existe la posibilidad de que no obtenga beneficios de ROCTAVIAN y, a la vez, estar expuesto a riesgos a largo plazo.

Si responde al tratamiento, se desconoce la duración del tratamiento. Se ha notificado un efecto del tratamiento positivo de hasta cinco años en algunos pacientes.

No se prevé volver a administrar el medicamento en pacientes que no respondan al tratamiento o que hayan perdido la respuesta.

Es posible que sea necesario realizar pruebas de seguimiento a largo plazo para verificar la seguridad y eficacia continuadas de la respuesta a ROCTAVIAN.

Riesgo de neoplasia posiblemente asociado con ROCTAVIAN

- ROCTAVIAN se puede insertar en ADN de células hepáticas y existe la posibilidad de que también pueda insertarse en el ADN de otras células del organismo. Como resultado de ello, ROCTAVIAN puede contribuir a un riesgo de cáncer. A pesar de que los ensayos clínicos no muestran evidencia de ello hasta el momento, sigue siendo posible debido a la naturaleza del medicamento, Por ello, debería consultarlo con su médico. Después del tratamiento con ROCTAVIAN, se le recomendará que se inscriba en un registro para ayudar a estudiar la seguridad a largo plazo del tratamiento durante 15 años, cómo de bien sigue funcionando y cualquier efecto secundario que pueda estar relacionado con el tratamiento. En caso de producirse cáncer, su médico tomará una muestra para una evaluación adicional.

Niños y adolescentes

ROCTAVIAN debe usarse únicamente en adultos. Todavía no se ha probado el uso de ROCTAVIAN en niños ni adolescentes.

Otros medicamentos y ROCTAVIAN

Antes y después del tratamiento con ROCTAVIAN, informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluidos productos herbarios o suplementos nutricionales. La finalidad de esta medida es garantizar que, en la medida de lo posible, no toma nada que pueda perjudicar su hígado o afectar a la respuesta a los corticoesteroides o ROCTAVIAN (como isotretinoína, un medicamento que se utiliza para tratar el acné) o algunos medicamentos para tratar el VIH (ver la sección anterior sobre Pacientes inmunodeprimidos o pacientes en tratamiento con inmunosupresores). Esto es especialmente importante durante el primer año después del tratamiento con ROCTAVIAN (ver también **Advertencias y precauciones**).

Dado que los corticoesteroides pueden perjudicar el sistema inmunitario de su cuerpo (defensas), su médico ajustará la pauta de vacunaciones y le recomendará no recibir ciertas vacunaciones mientras esté siguiendo un tratamiento con corticoesteroides. En caso de duda, consulte a su médico.

ROCTAVIAN con alcohol

El consumo de alcohol puede afectar a la capacidad del hígado para producir factor VIII después del tratamiento con ROCTAVIAN. Debe abstenerse de consumir alcohol al menos durante un año después del tratamiento. Consulte a su médico sobre qué cantidad de alcohol puede ser aceptable después del primer año en su caso (ver también **Advertencias y precauciones**).

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se recomienda utilizar ROCTAVIAN en mujeres que pueden quedarse embarazadas. Todavía se desconoce si ROCTAVIAN puede usarse en estas pacientes con seguridad, ya que los efectos de ROCTAVIAN en el embarazo y el feto no se conocen. Tampoco se sabe si ROCTAVIAN pasa a la leche materna.

No hay información sobre el efecto de ROCTAVIAN en la fertilidad, ni de hombres ni de mujeres.

Utilice métodos anticonceptivos y evite que su pareja quede embarazada durante un tiempo

- Después de que el paciente masculino se haya tratado con ROCTAVIAN, el paciente y cualquier compañera deben evitar el embarazo durante **6 meses**. Debe usar métodos anticonceptivos efectivos (p. ej., métodos anticonceptivos de barrera doble, como preservativos o un diafragma). Esto se hace para evitar el riesgo teórico de que el gen de factor VIII del tratamiento con ROCTAVIAN del padre se transmita al niño con consecuencias desconocidas. Por el mismo motivo, los pacientes hombres no deben donar semen durante 6 meses. Consulte con su médico los métodos anticonceptivos adecuados.

Conducción y uso de máquinas

Después de la perfusión de ROCTAVIAN, se han observado casos de mareo temporal (sensación de desmayo), mareo, cansancio y dolores de cabeza. Si es su caso, actúe con prudencia hasta que tenga la certeza de que ROCTAVIAN no afecta de forma negativa a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Consulte a su médico al respecto.

ROCTAVIAN contiene sodio

Este medicamento contiene 29 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 1,5% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. La cantidad de sodio que recibirá con el tratamiento depende del número de viales de ROCTAVIAN que se usen en la perfusión.

3. Cómo se administrará ROCTAVIAN

ROCTAVIAN lo administrará un médico especializado en el tratamiento de su enfermedad.

El médico preparará la dosis correcta en su caso, en función de su peso corporal.

El tratamiento con ROCTAVIAN consiste en **una única perfusión (goteo) en una vena**. La perfusión puede tardar varias horas en completarse.

La perfusión se le administrará en un centro sanitario. Se le observará durante y después de la perfusión, a fin de detectar posibles efectos adversos.

Cuando se haya considerado que no es necesario que siga bajo observación, podrá irse a casa (normalmente en el mismo día).

Posibilidad de necesitar un medicamento adicional

Es probable que tenga que tomar otro medicamento (corticoesteroides) durante algún tiempo después del tratamiento con ROCTAVIAN (por ejemplo, 2 meses o más), para mejorar la respuesta a la terapia. Es importante que tome este medicamento adicional siempre según las instrucciones que le hayan dado. Si le recetan otro medicamento, lea el prospecto y consulte a su médico sobre los posibles efectos adversos y, en su caso, la necesidad de supervisión.

Si se le administra más ROCTAVIAN del debido

Dado que este medicamento se administra en un hospital y la dosis la prepara y supervisa el equipo médico, es poco probable que le administren demasiado. Si se le administra demasiado ROCTAVIAN, puede ocurrir que tenga niveles de factor VIII más elevados de lo necesario, lo que teóricamente puede aumentar la probabilidad de que se formen coágulos no deseados. Si esto sucede, su médico le administrará el tratamiento necesario.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden producirse efectos adversos relacionados con la perfusión durante o poco después de la perfusión (frecuentes; pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas). Informe a su médico o enfermero **inmediatamente** si experimenta alguno de los síntomas enumerados a continuación o cualquier otro síntoma durante o poco después de la perfusión:

- Habones u otras erupciones , picor
- Dificultad para respirar, estornudos, tos, moqueo, ojos llorosos, hormigueo en la garganta
- Náuseas (sensación de enfermedad), diarrea
- Tensión arterial alta o baja, latidos cardiacos rápidos, mareo (sensación de desmayo)
- Dolor muscular, dolor de espalda
- Fiebre, escalofríos, tiritona

Puede experimentar uno solo de estos síntomas o una combinación de ellos. En función de cuáles sean los síntomas, es posible que la perfusión se administre más despacio o se interrumpa temporalmente o que se le administren medicamentos para tratar los síntomas. Antes de darle el alta, su médico le dará información sobre lo que debe hacer en caso de experimentar un efecto adverso nuevo o recurrente una vez que haya abandonado el centro sanitario.

Se han notificado casos de aumento de los niveles de proteínas hepáticas después de la perfusión de ROCTAVIAN. En algunos casos, estos aumentos estaban acompañados de una disminución de los niveles de factor VIII. El aumento de los niveles de proteínas hepáticas observado en análisis de sangre puede ser el motivo que justifique el inicio de un tratamiento con un corticoesteroide.

ROCTAVIAN puede causar los efectos adversos enumerados a continuación. Algunos de estos efectos adversos pueden producirse durante o poco después de la perfusión.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Aumento de los niveles de enzimas hepáticas observados en análisis de sangre
- Náuseas (sensación de enfermedad)
- Dolor de cabeza
- Niveles superiores normales de factor VIII
- Cansancio
- Diarrea
- Dolor abdominal (abdomen)
- Vómitos
- Aumento de los niveles de la proteína creatinfosfoquinasa (CPK) (una enzima liberada en la sangre cuando hay daño muscular) observados en análisis de sangre

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- Erupción (habones urticariales u otros tipos de erupción)
- Ardor de estómago (dispepsia)
- Dolor muscular
- Síntomas de la gripe
- Mareo
- Picor
- Tensión arterial alta
- Reacción alérgica

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- Mareo (sensación de desmayo)
- Dificultad para respirar

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ROCTAVIAN

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

La conservación de ROCTAVIAN, en el centro sanitario, es responsabilidad de los profesionales sanitarios. Debe conservarse en posición vertical y en la caja original (para protegerlo de la luz).

Debe conservarse y transportarse congelado a -60 °C o menos. Una vez descongelado, debe usarse en un plazo de 10 horas a 25 °C (este plazo incluye el tiempo que la solución permanece en el vial y la jeringa y el tiempo de perfusión) o desecharse. En caso necesario, los viales intactos (es decir, los viales cuyo tapón todavía no se ha perforado) descongelados se pueden conservar refrigerados (2 a 8 °C) durante un periodo máximo de 3 días, en posición vertical y protegidos de la luz (p. ej., en la caja original).

ROCTAVIAN no debe usarse si, después de descongelado, la solución no es transparente, entre incolora y de color amarillo pálido.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ROCTAVIAN

- El principio activo es valoctocogén roxaparvovec.
 - Los demás componentes son: fosfato disódico dodecahidratado (E 339), manitol (E 421), poloxámero 188, cloruro de sodio, dihidrogenofosfato sódico dihidratado (E 339) y agua para preparaciones inyectables.
- En la parte final de la **sección 2 ROCTAVIAN contiene sodio** se ofrece información relativa al contenido total de sodio.

Este medicamento contiene organismos genéticamente modificados (OGM).

Aspecto de ROCTAVIAN y contenido del envase

Una vez descongelado, ROCTAVIAN es una solución para perfusión transparente, entre incolora y de color amarillo pálido. Se suministra en un vial.

Tamaño de envase: 1 vial de 8 ml

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Importante: Consulte la Ficha técnica o Resumen de las características del producto (RCP) antes de la administración de ROCTAVIAN.

Se deben tomar precauciones antes de manipular o administrar el medicamento.

Cada vial es de un solo uso.

Este medicamento contiene organismos genéticamente modificados (OGM).

Durante la preparación, administración y eliminación, es preciso utilizar un equipo de protección personal (bata, gafas, mascarilla y guantes) al manipular la solución de valoctocogén roxaparvec y los materiales que hayan entrado en contacto con la solución (residuos sólidos y líquidos).

ROCTAVIAN no debe exponerse a la luz emitida por una lámpara de desinfección por radiación ultravioleta. ROCTAVIAN debe prepararse utilizando una técnica aséptica.

Durante el montaje del sistema de perfusión, es preciso asegurarse de que la superficie de los componentes que entrarán en contacto con la solución ROCTAVIAN está hecha de alguno de los materiales compatibles enumerados en el RCP.

Materiales compatibles de los componentes del sistema de perfusión

Componente	Materiales compatibles
Jeringas de la bomba de perfusión	Cilindro de polipropileno y punta del émbolo de caucho sintético
Tapa de la jeringa	Polipropileno
Tubo de perfusión ^a	Polietileno
Filtro integrado	Filtro de fluoruro de polivinilideno con cuerpo de cloruro de polivinilo
Catéter de perfusión	Polímero a base de poliuretano
Llaves de paso	Policarbonato
Agujas para la extracción de la solución de los viales	Acero inoxidable

^a En caso de usar tubos alargadores, la longitud de estos no debe superar los 100 cm aproximadamente.

ROCTAVIAN debe perfundirse mediante una bomba de jeringa a una velocidad de flujo controlada.

Deben prepararse las jeringas indicadas a continuación:

- Las jeringas llenas de ROCTAVIAN (el número de jeringas variará en función del volumen de la dosis del paciente determinado).
- Una jeringa con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para lavar la vía de perfusión una vez finalizada la perfusión de ROCTAVIAN.

La perfusión requiere filtros de perfusión integrados de baja unión a proteínas y de alto volumen, con un tamaño de poro de 0,22 micras y una presión de funcionamiento máxima apropiada para la bomba de jeringa o la configuración de la bomba. Es necesario garantizar la disponibilidad de un número suficiente de filtros de sustitución, determinado por la especificación de los filtros relativa al volumen máximo de líquido filtrado.

Descongelación e inspección

- ROCTAVIAN debe descongelarse a temperatura ambiente. No descongele los viales de ninguna otra forma, como calentándolos. El tiempo de descongelación es de 2 horas aproximadamente.
- Mantenga cada vial en la caja original hasta que vaya a descongelarse. ROCTAVIAN es sensible a la luz.

- Extraiga el número de viales necesarios de sus respectivas cajas.
- Inspeccione los viales para detectar posibles daños en el vial o la tapa. No use los viales que presenten daños.
- Coloque los viales en posición vertical. Para una descongelación óptima, despliéguelos separados uniformemente o colóquelos en gradillas mantenidas a temperatura ambiente.
- Confirme visualmente que todos los viales se han descongelado. No debería haber hielo visible. Invierta con mucho cuidado cada vial 5 veces para mezclar su contenido. Es importante reducir en la medida de lo posible la formación de espuma. Deje que la solución se asiente durante 5 minutos aproximadamente antes de continuar.
- A continuación, inspeccione visualmente los viales completamente descongelados. No utilice los viales cuya solución no sea transparente, no sea entre incolora y de color amarillo pálido o contenga partículas visibles.

Por motivos de seguridad microbiológica, mantenga la solución descongelada en los viales hasta que vaya a extraerse a las jeringas de perfusión.

Plazo límite para la preparación final y la administración

Una vez descongelada, la perfusión de la solución debe completarse dentro del límite de estabilidad en uso de 10 horas a 25 °C. El tiempo de perfusión varía en función del volumen que debe perfundirse, la velocidad de perfusión y la respuesta del paciente; este tiempo puede ser, por ejemplo, de 2 a 5 horas o superior en caso de que el paciente pese 100 kg.

Extracción a las jeringas

Con agujas afiladas de calibre 18 a 21, extraiga lentamente el volumen de dosis total calculado de ROCTAVIAN de los viales a las jeringas.

Adición del filtro integrado y purga del sistema de perfusión

- Inserte el filtro integrado cerca del sitio de perfusión.
- Purgue el tubo y el filtro con ROCTAVIAN.
- En caso de tener que sustituir el filtro durante la perfusión, use solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para la purga y el lavado.

Administración

- No administre este medicamento antes de que la solución haya alcanzado la temperatura ambiente.
- Perfunda la solución a través de una vena periférica adecuada, mediante un catéter de perfusión y una bomba de jeringa programable.
- Inicie la perfusión a una velocidad de 1 ml/min. Si el paciente tolera esta velocidad, puede aumentarla en 1 ml/min cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 4 ml/min. En caso de que se produzca una reacción relacionada con la perfusión, siempre que esté clínicamente indicado, disminuya la velocidad o detenga la perfusión y en caso necesario, administre otros medicamentos como antihistamínicos sistémicos, corticoesteroides o líquidos por vía intravenosa para controlar la reacción a la perfusión o antes de reanudar la perfusión. Para reanudar la perfusión, comience con una velocidad de 1 ml/min y considere la opción de mantenerla durante el resto de la perfusión en un nivel que el paciente haya tolerado anteriormente.
- Para garantizar que el paciente recibe la dosis completa, una vez que se ha perfundido el volumen de la última jeringa de ROCTAVIAN, perfunda un volumen suficiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a través del mismo tubo y filtro y a la misma velocidad de perfusión.
- Mantenga el acceso venoso durante el periodo de observación posterior.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

Todos los derrames de valoctocogén roxaparvovec deben eliminarse con apósitos absorbentes y la zona de derrame debe desinfectarse con una solución blanqueadora y toallitas en alcohol.

Precauciones que deben tomarse para la eliminación el medicamento

El medicamento no utilizado y los residuos, cuando hayan entrado en contacto con ROCTAVIAN (residuos sólidos y líquidos) deben eliminarse, de acuerdo con la guía local para residuos farmacológicos.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA
DE MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.