

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VPRIV 400 enheder pulver til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 400 enheder* velaglucerase alfa**.

Efter rekonstituering indeholder én ml af opløsningen 100 enheder velaglucerase alfa.

*En enzymenhed defineres som den mængde af enzym, der kræves for at konvertere én mikromol p-nitrophenyl β -D-glucopyranosid til p-nitrophenol pr. minut ved 37 °C.

**Produceres i en human HT-1080-fibroblast-cellelinje ved hjælp af rekombinant dna-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 12,15 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

VPRIV er indiceret til langsigtet enzymerstatningsterapi hos patienter med Gauchers sygdom, type 1.

4.2 Dosering og administration

VPRIV bør indgives under supervision af en læge med erfaring i behandling af Gauchers sygdom.

Dosering

Den anbefalede dosis er 60 enheder/kg, der indgives hver anden uge.

Dosisjustering kan foretages for den enkelte patient baseret på opnåelse og fastholdelse af terapeutiske mål. Der er i kliniske studier evalueret doser fra 15 til 60 enheder/kg indgivet hver anden uge. Doser over 60 enheder/kg er ikke blevet undersøgt.

Patienter, der aktuelt behandles med enzymerstatningsterapi med imiglucerase for Gauchers sygdom, type 1, kan skiftes over til VPRIV under anvendelse af samme dosis og doseringshyppighed.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Ældre patienter kan behandles med doser inden for samme interval (15-60 enheder/kg) som andre voksne patienter (se pkt. 5.1).

Nedsat nyrefunktion

På baggrund af den aktuelle viden om velaglucerase alfas farmakokinetik og farmakodynamik anbefales dosisjustering ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

På baggrund af den aktuelle viden om velaglucerase alfas farmakokinetik og farmakodynamik anbefales dosisjustering ikke hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Tyve af de 94 patienter (21 %), der blev behandlet med velaglucerase alfa i kliniske studier, var børn og unge (4 til 17 år). Sikkerheds- og effektprofilen var den samme for pædiatriske og voksne patienter (se pkt. 5.1 for yderligere oplysninger).

Velaglucerase alfas sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 4 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til intravenøs infusion.

Indgives som en 60-minutters intravenøs infusion.

Skal indgives gennem et 0,2 eller 0,22 µm-filter.

Indgivelse i hjemmet under supervision af en sundhedsfaglig person kan overvejes, men kun for de patienter, der har fået mindst tre infusioner, og som tolererede infusionerne godt. Passende klinisk støtte, herunder personale med tilstrækkelig træning i nødhjælpsprocedurer, skal være umiddelbart tilgængelig, når velaglucerase alfa indgives. Hvis der opstår anafylaktiske eller andre akutte reaktioner, skal infusionen straks afbrydes og passende medicinsk behandling påbegyndes (se pkt. 4.4).

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Svær overfølsomhedsreaktion over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner, herunder symptomer svarende til anafylaksi, hos patienter i kliniske studier og efter markedsføring. De fleste overfølsomhedsreaktioner forekommer sædvanligvis op til 12 timer efter infusion. De hyppigst indberettede overfølsomhedssymptomer omfatter kvalme, udslæt, dyspnø, rygsmerter, brystgener (herunder trykken for brystet), urticaria, artralgi og hovedpine.

Infusionsrelaterede reaktioner

En infusionsrelateret reaktion defineres som en bivirkning, der opstår inden for 24 timer efter, infusionen med velaglucerase alfa er påbegyndt. Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) var den hyppigst observerede bivirkning hos patienter, der blev behandlet i kliniske studier. En IRR optræder ofte som en overfølsomhedsreaktion. De hyppigst indberettede symptomer på overfølsomhed omfatter kvalme,

udslæt, dyspnø, rygsmerter, brystgener (herunder trykken for brystet), urticaria, artralgi og hovedpine. Der er blevet indberettet symptomer svarende til anafylaksi hos patienter i kliniske studier og efter markedsføring. Bortset fra symptomer, der er forbundet med overfølsomhedsreaktioner, kan IRR vise sig som træthed, svimmelhed, pyreksi, forhøjet blodtryk, pruritus, sløret syn eller opkastning. Hos behandlingsnaive patienter optrådte størstedelen af de infusionsrelaterede reaktioner i løbet af de første 6 behandlingsmåneder.

Forebyggelse og håndtering af infusionsrelaterede reaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner

Håndteringen af infusionsrelaterede reaktioner bør baseres på sværhedsgraden af reaktionen og omfatter nedsættelse af infusionshastigheden, behandling med lægemidler såsom antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider og/eller afbrydelse af behandlingen og genoptagelse deraf med øget infusionstid.

På grund af risikoen for overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, skal passende klinisk støtte, herunder personale med tilstrækkelig træning i nødhjælpsprocedurer, være umiddelbart tilgængelig, når velaglucerase alfa indgives. Hvis der opstår anafylaktiske eller andre akutte reaktioner på klinikken eller i hjemmet, skal infusionen straks afbrydes og passende medicinsk behandling påbegyndes. For patienter, der udvikler anafylaksi under hjemmebehandling, skal det overvejes at fortsætte behandlingen på klinikken.

Behandlingen skal iværksættes med forsigtighed hos patienter, der har udvist symptomer på overfølsomhed over for velaglucerase alfa eller anden enzymerstatningsterapi.

Præbehandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forebygge efterfølgende reaktioner i de tilfælde, hvor symptomatisk behandling var påkrævet.

Immunogenicitet

Antistoffer kan spille en rolle i de behandlingsrelaterede reaktioner, der er observeret ved brug af velaglucerase alfa. Med henblik på at undersøge dette forhold nærmere skal patienterne i tilfælde af svære infusionsrelaterede reaktioner og i tilfælde af manglende effekt eller tab af effekt testes for tilstedeværelse af antistoffer, og resultaterne indberettes til virksomheden.

I de kliniske studier for markedsføringstilladelse udviklede én af de 94 (1 %) patienter antistoffer af IgG-klassen mod velaglucerase alfa. I dette ene tilfælde vurderedes antistofferne at være neutraliserende i en *in vitro*-analyse.

Ingen patienter udviklede IgE-antistoffer mod velaglucerase alfa.

Der blev ikke rapporteret infusionsrelaterede reaktioner.

Efter markedsføring

I forbindelse med et udvidet studie efter markedsføringen udviklede én patient IgG-antistoffer mod VPRIV. Derudover blev der rapporteret et par tilfælde af positive neutraliserende antistoffer og manglende virkning efter markedsføringen.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 12,15 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,6 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Patienter, der har Gauchers sygdom, og som bliver gravide, kan opleve en periode med øget sygdomsaktivitet i løbet af graviditeten og puerperiet. Der kræves en vurdering af fordele og risici for kvinder med Gauchers sygdom, der overvejer at blive gravide.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af velaglucerase alfa til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på drægtigheden, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling. Det er nødvendigt at foretage nøje overvågning af graviditeten og de kliniske manifestationer af Gauchers sygdom med henblik på at tilpasse behandlingen til den enkelte patient. Der skal udvises forsigtighed ved ordination til gravide.

Amning

Data for udskillelse af velaglucerase alfa/metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. Velaglucerase er en syntetisk form af beta-glucocerebrosidase, som er en normal bestanddel i human mælk. Studier med andre former af enzymet fandt meget lave niveauer af dette enzym i brystmælk. Det skal beslutes, om amning skal ophøre eller behandling med VPRIV seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Dyrestudier viser ingen tegn på nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

VPRIV påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest alvorlige bivirkninger hos patienter i kliniske studier var overfølsomhedsreaktioner (2,1 %).

De hyppigste bivirkninger var infusionsrelaterede reaktioner (39,4 %). De hyppigst observerede symptomer på infusionsrelaterede reaktioner var: hovedpine, svimmelhed, hypotension, hypertension, kvalme, træthed/asteni og pyreksi/øget kropstemperatur (se pkt. 4.4. for yderligere oplysninger). Den eneste bivirkning, der førte til afbrydelse af behandlingen, var en infusionsrelateret reaktion.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der blev indberettet hos patienter med Gauchers sygdom, type 1, er opstillet i tabel 1. Oplysningerne gives for hver systemorganklasse og hyppighed i overensstemmelse med MedDRA-konventionen. Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret ved behandling med VPRIV hos patienter med Gauchers sygdom, type 1.

Systemorganklasse	Bivirkninger		
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Immunsystemet		Overfølsomhedsreaktioner (herunder allergisk dermatitis og anafylaktiske*/anafylaktoide reaktioner)	
Nervesystemet	Hovedpine, svimmelhed		
Øjne			Sløret syn*
Hjerte		Takykardi	
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø*	
Vaskulære sygdomme		Hypertension, hypotension, rødme	
Mave-tarm-kanalen	Abdominal smerter/ smerter i øvre abdomen	Kvalme	Opkastning*
Hud og subkutane væv		Kløe, urticaria, pruritus*	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Knoglesmerter, artralgi, rygsmerter		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Infusionsrelateret reaktion, asteni/træthed, pyreksi/øget kropstemperatur	Brystgener*	
Undersøgelser		Forlængelse af aktiveret partiel tromboplastintid, positiv for neutraliserende antistoffer	

*Bivirkninger afledt fra indberetninger efter markedsføringen

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Opkastning

I nogle tilfælde kan opkastning være alvorlig og kraftig. Opkastning forekommer oftest under infusionen og op til 24 timer efter infusionen.

Andre særlige populationer

Ældre population (≥ 65 år)

Sikkerhedsprofilen for VPRIV i kliniske studier med patienter i alderen 65 år og derover svarede til den, der blev observeret hos andre voksne patienter.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for VPRIV i kliniske studier med børn og unge i alderen 4 til 17 år svarede til sikkerhedsprofilen hos voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset information tilgængelig vedrørende overdosering af velaglucerase alfa. I de fleste tilfælde, hvor der har været indberettet overdosering, sås der ingen yderligere bivirkninger. I tilfælde af utilsigtet eller tilsigtet overdosering skal patienten holdes under nøje opsyn og symptomatisk og understøttende behandling iværksættes. Der findes ingen antidot. Den maksimale dosis af velaglucerase alfa i kliniske studier var 60 enheder/kg (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte – enzymer.
ATC-kode: A16AB10.

Gauchers sygdom er en autosomal recessiv sygdom, der skyldes mutationer i GBA-genet, som medfører en mangel på det lysosomale enzym betagluocerebrosidase. Denne enzymmangel forårsager en ophobning af glucocerebrosid primært i makrofager, og det medfører skumceller eller 'Gaucher-celler'. I denne lysosomale ophobningssygdom (*lysosomal storage disease*) er de kliniske karakteristika en afspejling af fordelingen af Gaucher-celler i leveren, milten, knoglemarven, skelettet og lungerne. Ophobningen af glucocerebrosid i leveren og milten medfører organomegali. Knogleafficering medfører skeletanomalier og -misdannelse samt knoglesmerter med feber (knoglekriser). Aflejring i knoglemarven og sekvestrering i milten medfører klinisk signifikant anæmi og trombocytopeni.

Det aktive stof i VPRIV er velaglucerase alfa, der fremstilles ved en teknologi, der involverer aktivering af gener i en human cellelinje. Velaglucerase alfa er et glykoprotein. Monomeren er ca. 63 kDa, har 497 aminosyrer og den samme aminosyresekvens som det naturligt forekommende humane enzym, glucocerebrosidase. Der er 5 potentielle N-bundne glykosyleringssteder, hvoraf fire er optagede. Velaglucerase alfa fremstilles på en måde, så det hovedsageligt indeholder højmannose-glykaner for at facilitere internaliseringen af enzymet ved de fagocytiske målceller gennem mannose-receptoren.

Velaglucerase alfa supplerer eller erstatter betagluocerebrosidase (det enzym, der katalyserer hydrolysen af glucocerebrosid til glukose og ceramid i lysosomet), hvorved mængden af ophobet glucocerebrosid mindskes, og hvorved patofysiologien for Gauchers sygdom korrigeres. Velaglucerase alfa øger hæmoglobinkoncentrationen og trombocytallet samt mindsker lever- og miltvolumen hos patienter med Gauchers sygdom, type 1.

I studie 025EXT og 034 blev patienterne tilbudt at få behandlingen i deres hjem. I studie 025EXT fik 7 ud af 10 patienter behandling i hjemmet mindst én gang i løbet af 60 måneders behandling. I studie 034 fik 25 ud af 40 patienter behandling i hjemmet mindst én gang i løbet af det 12 måneder lange studie.

Klinisk virkning og sikkerhed

Studie med behandlingsnaive patienter

Studie 025 var et 9-måneders åbent studie med 12 voksne (≥ 18 år) patienter, der ikke tidligere var behandlet med enzymerstatningsterapi (defineret som, at de ikke havde fået enzymerstatningsterapi

gennem de seneste 12 måneder før inklusion i studiet). Velaglucerase alfa blev indledningsvis indgivet på en dosiseskalierende måde hos de første 3 patienter (15, 30 og 60 enheder/kg), og de sidste 9 patienter fik en startdosis på 60 enheder/kg.

Klinisk betydningsfulde forbedringer fra *baseline* blev observeret i hæmoglobinkoncentrationen og trombocytallene allerede efter 3 måneder og i lever- og miltvolumen efter både 6 og 9 måneder efter start på behandling med velaglucerase alfa.

Ti patienter, der gennemførte studie 025, blev inkluderet i et åbent forlængelsesstudie (025EXT), og 8 af dem gennemførte studiet. Efter mindst 12 måneders løbende behandling med velaglucerase alfa var alle patienter kvalificerede til at få velaglucerase alfa-dosen reduceret gradvist fra 60 til 30 enheder/kg efter at have nået mindst 2 af de 4 terapeutiske mål for år 1 for enzymerstatningsterapien for Gauchers sygdom, type 1. Patienterne fik velaglucerase alfa i doser fra 30 til 60 enheder/kg (mediandosis var 35 enheder/kg) hver anden uge i op til 84 måneder (7 år). Der blev påvist fortsat klinisk aktivitet under behandlingen, observeret som forbedringer i hæmoglobinkoncentration og trombocytaltal samt reduceret lever- og miltvolumen.

I måned 57 havde alle 8 patienter opnået en reduktion på mindst to point i BMB-score (Bone Marrow Burden) for lænden vurderet ved MRI-skanning. Der blev observeret en forbedring fra *baseline* i gennemsnitlig Z-score for knoglemineraltæthed (BMD) i lænd og lårbenshals i måned 24 (0,4; 95 %-KI 0,1; 0,7) og måned 33 (0,4; 95 %-KI 0,2; 0,6). Efter 7 års behandling var den gennemsnitlige stigning i Z-score fra *baseline* 0,7 (95 %-KI 0,4; 1,0) for lænd og 0,5 (95 %-KI 0,2; 0,7) for lårbenshals. I forhold til *baseline* havde ingen patienter en dårligere score i henhold til WHO-klassifikationen for knogletæthed.

Studie 032 var et 12-måneders, randomiseret, dobbeltblindet effektstudie med parallelle grupper, der inkluderede 25 patienter fra 4 år og opefter, der ikke tidligere var behandlet med enzymerstatningsterapi (defineret som, at de ikke havde fået enzymerstatningsterapi gennem de seneste 30 måneder før inklusion i studiet). Patienterne skulle lide af anæmi relateret til Gauchers sygdom og enten trombocytopeni eller organomegali. Patienterne blev randomiseret til at få en velaglucerase alfa-dosis på enten 45 enheder/kg (N = 13) eller 60 enheder/kg (N = 12) hver anden uge.

Velaglucerase alfa 60 enheder/kg indgivet intravenøst hver anden uge viste klinisk betydningsfulde stigninger i forhold til *baseline* i gennemsnitlig hæmoglobinkoncentration (+2,4 g/dl) og trombocytaltal ($+50,9 \times 10^9/l$), levervolumen reduceredes fra 1,46 til 1,22 gange normalstørrelsen (gennemsnitlig reduktion på 17 %), og miltvolumen reduceredes fra 14,0 til 5,75 gange normalstørrelsen (gennemsnitlig reduktion på 50 %). Der blev observeret betydningsfulde stigninger i forhold til *baseline* i gruppen, som fik dosen på 45 enheder/kg, for så vidt angår hæmoglobinkoncentration (+2,4 g/dl) og trombocytaltal ($+40,9 \times 10^9/l$), levervolumen reduceredes fra 1,40 til 1,24 gange normalstørrelsen (gennemsnitlig reduktion på 6 %), og miltvolumen reduceredes fra 14,5 til 9,50 gange normalstørrelsen (gennemsnitlig reduktion på 40 %).

Studie 039 var et 9-måneders, randomiseret, dobbeltblindet, noninferioritets- og aktivt kontrolleret (imiglucerase) effektstudie med parallelle grupper, der inkluderede 34 patienter fra 4 år og opefter, der ikke tidligere var behandlet med enzymerstatningsterapi (defineret som, at de ikke havde fået enzymerstatningsterapi gennem de seneste 12 måneder før inklusion i studiet). Patienterne skulle lide af anæmi relateret til Gauchers sygdom og enten trombocytopeni eller organomegali. Patienterne fik enten 60 enheder/kg velaglucerase alfa (N = 17) eller 60 enheder/kg imiglucerase (N = 17) hver anden uge.

Den gennemsnitlige absolutte stigning fra *baseline* i hæmoglobinkoncentrationer var 1,624 g/dl ($\pm 0,223$ SE) efter 9 måneders behandling med velaglucerase alfa. Det blev påvist, at stigningen i hæmoglobinkoncentration var klinisk og statistisk noninferior over for imiglucerase (gennemsnitlig forskel i ændring mellem behandlingerne fra *baseline* til 9 måneder [velaglucerase alfa – imiglucerase]: 0,135 g/dl). Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem velaglucerase alfa og imiglucerase i ændringer i trombocytaltal samt lever- og miltvolumen efter 9 måneders velaglucerase

alfa-behandling og i tiden til første hæmoglobinrespons (defineret som en stigning på 1 g/dl fra *baseline*).

Studie med patienter, der skifter fra imiglucerase-behandling til VPRIV

Studie 034 var et 12-måneders, åbent sikkerhedsstudie, der inkluderede 40 patienter i alderen 4 år og opefter, som var blevet behandlet med imiglucerase i doser fra 15 til 60 enheder/kg i minimum 30 måneder i træk. Patienterne skulle være behandlet med en stabil dosis imiglucerase i mindst 6 måneder før inklusion i studiet. Velaglucerase alfa blev indgivet med samme antal enheder og i samme regimen som den tidligere imiglucerase-dosis. Hæmoglobinkoncentration og trombocytaltal blev evalueret som ændringer fra *baseline*, hvor *baseline* var defineret som slutningen på patientens behandling med imiglucerase.

Hos patienter, der skiftede fra imiglucerase til velaglucerase alfa, fastholdtes hæmoglobinkoncentrationerne og trombocytaltallene på terapeutiske niveauer gennem de 12 måneders behandling.

Studie 058 var et åbent klinisk sikkerhedsstudie hos 211 patienter, herunder 205 patienter, der tidligere var blevet behandlet med imiglucerase, 6 behandlingsnaive patienter og 57 patienter i alderen 65 år og derover (56/57 var skiftet fra imiglucerase til velaglucerase alfa). Patienter, der skiftede fra imiglucerase, fik velaglucerase alfa-infusioner hver anden uge med samme antal enheder som imiglucerase-dosen inden for intervallet 15-60 enheder/kg. Patienter, der skiftede fra en dosis på < 15 enheder/kg imiglucerase, fik en velaglucerase alfa-dosis på 15 enheder/kg.

For de patienter, der tidligere var blevet behandlet med imiglucerase, var det mediane antal modtagne velaglucerase alfa-infusioner 8 med en median behandlingsvarighed på 15,1 uger. Sikkerhedsprofilen hos disse patienter svarede til den, der er set i andre kliniske studier. Kun 1 ud af 163 vurderede patienter udviklede anti-velaglucerase alfa-antistoffer i løbet af studiet.

Den gennemsnitlige hæmoglobinkoncentration og det gennemsnitlige trombocytaltal hos patienter, der tidligere var blevet behandlet med imiglucerase, blev fastholdt gennem hele studiet og forblev inden for referenceintervallerne.

Forlængelsesstudie 044

I alt 95 patienter (73 voksne og 22 børn/unge), som deltog i studierne 032, 034 og 039, fortsatte i det åbne forlængelsesstudie og blev behandlet med velaglucerase alfa. 57 patienter var behandlingsnaive. Alle patienter fik mindst to års enzymerstatningsterapi og blev fulgt i gennemsnitligt 4,5 år (min. 2,3 år, maks. 5,8 år).

I dette studie blev hæmoglobinkoncentration, trombocytaltal, levervolumen og miltvolumen vurderet hos de behandlingsnaive patienter efter 24 måneders behandling. Resultaterne er anført i tabel 2.

Tabel 2: Resultater efter 24 måneder – ændring fra baseline – studie 044 (ITT-population)

Kliniske parametre	Samlet velaglucerase alfa-gruppe (n = 39) - Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (95 %-KI)	Patienter behandlet med imiglucerase i 9 mdr. og derefter velaglucerase alfa i 15 mdr. (n = 16) - Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (95 %-KI)	Patienter, der skiftede fra langvarig imiglucerase- behandling til velaglucerase alfa (n = 38) - Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (95 %-KI)
Hæmoglobinkoncentration (mmol/l)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Trombocytal ($\times 10^9/l$)	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Normaliseret levervolumen* (% kropsvægt)	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)
Vb $\cdot$ pNormaliseret miltvolumen* (% kropsvægt) [§]	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; -0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)
[§] Omfatter ikke splenektomerede patienter. N = henholdsvis 30, 6 og 34 for de 3 ovenstående grupper. * Lever- og miltvolumen er normaliseret som en procentdel af kropsvægten. En normal milt defineres som 0,2 % af kropsvægten; en normal lever som 2,5 % af kropsvægten Bemærk: Imputering blev anvendt ved intermitterende manglende data.			

I dette studie blev BMD målt ved DEXA-skanning af lændehvirvlerne og lårbenshalsen. Hos 31 behandlingsnaive voksne patienter, der blev behandlet med velaglucerase alfa, var den gennemsnitlige Z-score for BMD i lændehvirvlerne ved *baseline* -1,820 (95 %-KI: -2,21; -1,43) og steg med 0,62 (95 %-KI: 0,39; 0,84) fra *baseline* efter 24 måneders behandling med velaglucerase alfa. Lignende resultater sås hos behandlingsnaive patienter, der fik imiglucerase i 9 måneder efterfulgt af velaglucerase alfa i 15 måneder. Hos patienter, der skiftede fra langvarig imiglucerase til velaglucerase alfa, var den lumbale BMD-score fastholdt ved 24 måneder. Derimod blev der ikke observeret nogen signifikant ændring i BMD i lårbenshalsen.

Hos den pædiatriske population (i alderen 4-17 år) steg den gennemsnitlige Z-score for højde i løbet af 60 måneders behandling i den samlede behandlingsnaive population, hvilket tyder på en positiv behandlingseffekt med velaglucerase alfa på lineær vækst. Lignende behandlingseffekt sås i løbet af 48 måneder hos den pædiatriske population, der fik imiglucerase i 9 måneder efterfulgt af velaglucerase alfa. De pædiatriske patienter, der skiftede fra langvarig imiglucerase til velaglucerase alfa i studie 034, havde en højere gennemsnitlig Z-score for højde ved *baseline*, og deres gennemsnitlige Z-score for højde forblev stabil over tid.

Disse behandlingseffekter på hæmoglobinkoncentration, trombocytal, organvolumen, knoglemineraltæthed og højde blev fastholdt gennem hele studiet.

Studie 402

Studie 402 var et fase IV, åbent, enkeltarmsstudie til evaluering af virkningen af VPRIV på knoglerelateret sygdom hos 21 behandlingsnaive voksne forsøgsparticipanter med Gauchers sygdom, type 1. Hovedeffektanalysen blev udført hos 16 forsøgsparticipanter, som fuldførte 24 måneders behandling med VPRIV med en median alder på 46 år ved *baseline* og en gennemsnitlig Z-score for BMD ved *baseline* på -1,93 (0,876).

I dette studie var det primære hovedslutpunkt en ændring af Z-score målt ved DEXA-scanning for LS BMD fra *baseline* til 24 måneder. Der blev observeret en positiv trend for det primære hovedslutpunkt [ændring af Z-score for LS BMD fra *baseline* til middel ved 24 måneder 0.17 (0.394), 95 % KI -0.04, 0.38, men effekten var ikke statistisk signifikant (p-værdi 0,1077)]. Der blev ikke set nogen relevant virkning af VPRIV på Z-scoren for LS BMD efter 1 års behandling.

Sekundære slutpunkter [ITT population: OC (observerede tilfælde)] som vist i tabel 3 nedenfor var i overensstemmelse med tidligere studier.

Tabel 3: Sekundære slutpunkter, Studie SHP-GCB-402 – *Baseline* gennemsnit (SD), gennemsnitlig ændring fra *baseline* til måned 24, 95 % KI

Kliniske parametre	<i>Baseline</i> gennemsnit (SD)	Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> til måned 24 [95 % KI]
Knoglemarvs (BMB) score (n=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Hæmoglobinkoncentration (g/dl) (n=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Trombocytal (x 10 ⁹ /l) (n=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Normaliseret levervolumen (% kropsvægt) (n=15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Normaliseret miltvolumen (% kropsvægt) (n=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]
KI = konfidensinterval; SD = standardafvigelse		

Sikkerhedsprofilen stemte også overens med data fra tidligere studier; der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedssignaler.

Pædiatrisk population

Brugen hos patienter i aldersgruppen 4-17 år understøttes af evidens fra kontrollerede studie hos voksne og pædiatriske (20 ud af 94 (21 %)) patienter. Sikkerheds- og effektprofilen var den samme for pædiatriske og voksne patienter. I studierne var inklusion af patienter i alderen 2 år og opefter tilladt, og sikkerheds- og effektprofilen forventes at være den samme ned til 2 års-alderen. Der er dog ingen tilgængelige data for børn under 4 år. Effekten på højde blev vurderet i studie 044 (se pkt. 5.1, Forlængelsesstudie 044).

Fase I/II-studiet HGT-GCB-068 blev udført for at undersøge virkningen og sikkerheden af velaglucerase alfa ERT hos behandlingsnaive børn og unge med Gauchers sygdom, type 3. Dette var et åbent multicenterstudie, hvor 60 E/kg velaglucerase alfa blev administreret ved intravenøs infusion hver anden uge i 12 måneder hos 6 patienter (i alderen 2 til 17 år ved inklusion) med en bekræftet diagnose på Gauchers sygdom, type 3.

I dette lille, eksplorative studie var fundene for ikke-neurologisk virkning og sikkerhedsprofilen ved intravenøs administration af velaglucerase alfa hos patienter med Gauchers sygdom, type 3 i overensstemmelse med det observerede hos patienter med Gauchers sygdom, type 1. Der var ingen indikation for signifikante forbedringer af de neurologiske manifestationer for Gauchers sygdom, type 3, undtagen for en patient i dette studie.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med VPRIV i alle undergrupper af den pædiatriske population ved Gauchers sygdom, type 2 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der var ingen åbenlyse farmakokinetiske forskelle mellem mandlige og kvindelige patienter med Gauchers sygdom, type 1. Ingen af forsøgspatienterne i de farmakokinetiske studier blev testet positiv for anti-velaglucerase alfa-antistoffer på dagene for farmakokinetisk evaluering. Det var derfor ikke muligt at evaluere virkningen af antistof-responset på den farmakokinetiske profil for velaglucerase alfa.

Absorption

Serumkoncentrationerne af velaglucerase alfa steg hurtigt i de første 20 minutter af den 60 minutter lange infusion, før de fladede ud, og $C_{\max}$ blev typisk nået mellem 40 og 60 minutter efter påbegyndelse af infusionen. Efter afslutningen af infusionen faldt serumkoncentrationen af velaglucerase alfa hurtigt på monofasisk eller bifasisk vis med en gennemsnitlig $t_{1/2}$ fra 5 til 12 minutter for 15, 30, 45 og 60 enheder/kg-doserne.

Fordeling

Velaglucerase alfa havde en nogenlunde lineær (dvs. førsteordens-) farmakokinetisk profil, og $C_{\max}$ og AUC steg nogenlunde proportionalt til dosis i dosisområdet 15 til 60 enheder/kg. Fordelingsvolumen ved steady state var ca. 10 % af kropsvægten. Den høje clearance af velaglucerase alfa fra serum (gennemsnitligt 6,7 til 7,6 ml/min/kg) er konsistent med den hurtige optagelse af velaglucerase alfa i makrofager via mannosereceptorer.

Elimination

Intervallerne for velaglucerase alfa-clearance hos pædiatriske patienter ($N = 7$; aldersinterval 4-17 år) lå inden for intervallerne for clearanceværdier hos voksne patienter ($N = 15$; aldersinterval 19-62 år).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser samt reproduktions- og udviklingstoksicitet (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Saccharose
Natriumcitratdihydrat (E331)
Citronsyremonohydrat (E330)
Polysorbat 20

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Rekonstitueret og fortyndet infusionsvæske, opløsning:

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 24 timer ved opbevaring ved 2 °C – 8 °C og beskyttet mod lys.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før ibrugtagning brugerens ansvar. Opbevaringstiden er højst 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml-hætteglas (type 1-glas) med en prop (fluor-harpiks-beklædt butylgummi) og en lukkehætte i ét med en central plade til afrivning.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 25 hætteglas. Hvert hætteglas indeholder 400 enheder pulver til infusionsvæske, opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

VPRIV skal rekonstitueres og fortyndes og er udelukkende beregnet til intravenøs infusion. Det er kun til engangsbrug og indgives gennem et 0,2 eller 0,22 µm-filter.

Der skal benyttes aseptisk teknik.

VPRIV skal klargøres således:

1. Antallet af hætteglas, der skal rekonstitueres, bestemmes ud fra den enkelte patients vægt og den ordinerede dosis.
2. De nødvendige hætteglas tages ud af køleskabet. Hvert hætteglas med 400 enheder rekonstitueres med 4,3 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
3. Efter rekonstituering skal indholdet af hætteglassene blandes forsigtigt. Hætteglassene må ikke rystes. Hvert hætteglas indeholder nu en volumen til udtagelse på 4,0 ml (100 enheder/ml).
4. Før yderligere fortynding skal opløsningen i hætteglassene inspiceres visuelt; opløsningen bør være klar til lettere opaliserende og farveløs; opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet, eller hvis der ses fremmedpartikler i den.
5. Den beregnede volumen lægemiddel udtages fra det antal hætteglas, der skal bruges, og den samlede nødvendige mængde fortyndes i 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning. Den fortyndede opløsning skal blandes forsigtigt. Den må ikke rystes. Infusionen skal påbegyndes inden for 24 timer fra tidspunktet for rekonstitueringen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/646/002
EU/1/10/646/005
EU/1/10/646/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. august 2010
Dato for seneste fornyelse: 23. juli 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Cell Bank storage and Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
205 Alewife Brook Parkway, Cambridge, Massachusetts 02138
USA

Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

Shire Pharmaceuticals Ireland
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-liste) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og den nationale kompetente myndighed skal være enige om indholdet og formen af **uddannelsesmateriale til infusion af VPRIV i hjemmet**, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesmateriale til infusion af VPRIV i hjemmet er beregnet som en vejledning i håndteringen af risikoen for **infusionsrelaterede reaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner af allergitypen**, i hjemlige omgivelser.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, alt sundhedspersonale, alle sygeplejersker og alle patienter/plejere, som forventes at ordinere, udlevere eller anvende VPRIV, i alle medlemslande, hvor VPRIV markedsføres, har adgang til/fået udleveret følgende uddannelsespakke:

- Uddannelsesmateriale til sygeplejersker og til patienter med Gauchers sygdom, der får infusioner i hjemmet,
- Vejledning til læger og sundhedspersonale, som behandler patienter med Gauchers sygdom.

Uddannelsesmateriale til sygeplejersker og til patienter med Gauchers sygdom, der får infusioner i hjemmet, bør indeholde følgende nøgleelementer:

- En beskrivelse af den korrekte klargørings- og administrationsteknik,
- Information om risici i forbindelse med produktet, især overfølsomhedsreaktioner,
- Infusionsdagbogen skal anvendes som et kommunikationsredskab mellem alle, der er involveret i infusionen. Den indeholder:
 - En infusionsplan med dosis, infusionshastighed osv., som fastlægges og udfyldes af lægen
 - Information om test for antistoffer
 - Dokumentering af hver enkelt infusion, bivirkninger og forholdsregler taget af den person, der står for infusionen
- I nødplanen fastlægger lægen, for hver enkelt patient, hvordan der skal reageres i tilfælde af en nødsituation.

Vejledningen til læger og sundhedspersonale, der behandler patienter med Gauchers sygdom, bør indeholde følgende nøgleelementer:

- Tjekliste til bestemmelse af patientens egnethed forud for igangsætning af infusion i hjemmet:
 - Patienten har fået mindst 3 på hinanden følgende veltolererede VPRIV-infusioner (ingen infusionsrelaterede reaktioner) på klinikken
 - Patienten vurderes at være medicinsk stabil

- Historik med overholdelse af de planlagte infusioner
- Hjemmesygeplejersken, patienten og/eller plejeren er blevet undervist i udførelsen af infusion i hjemmet, de tilknyttede risici, og hvordan man skal reagere i en nødsituation
- Hjemmesygeplejersken, patienten og/eller plejeren har fået udleveret uddannelsesmateriale til sygeplejersker/patienter
- Detaljeret beskrivelse af procedurene ved administration af VPRIV,
- Instruktioner med angivelse af, hvornår sygeplejersken eller den ordinerende læge skal kontaktes med henblik på rapportering af bivirkninger og test for antistoffer,
- Information om test for antistoffer, også ved infusion i hjemmet, i tilfælde af en overfølsomhedsreaktion eller faldende effekt. Information om, hvornår der skal tages prøver, hvor disse kan analyseres, og hvordan testresultaterne kommunikeres,
- Infusionsdagbogen er et kommunikationsredskab for alle, der er involveret i infusionen. Den skal udleveres til patienten/plejeren. Den skal omfatte:
 - Infusionsplanen, således som den behandlende læge har bestemt den, herunder dosis, infusionshastighed osv. samt eventuelle ændringer
 - En registrering af de faktiske infusioner, som den person, der står for infusionerne, har administreret, herunder status for patientens helbredstilstand før, under og efter infusionen, og foranstaltninger, der har været taget som respons på en bivirkning
- I nødplanen skal den behandlende læge tilvejebringe detaljerede oplysninger om, hvordan overfølsomhedsreaktioner genkendes og håndteres. Nødplanen skal tilpasses, så den er egnet til den pågældende patient,
- Det er lægens ansvar, at hjemmesygeplejersken, patienten og/eller plejeren modtager passende uddannelse i klargøring, administration og dokumentation af infusionerne, at de er klar over risiciene og ved, hvordan de skal reagere passende i nødsituationer, herunder at de skal kommunikere bivirkninger til den behandlende læge.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – 400 ENHEDER (pakning med 1 hætteglas)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VPRIV 400 enheder pulver til infusionsvæske, opløsning
velaglucerase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 400 enheder velaglucerase alfa.
Efter rekonstituering indeholder én ml af opløsningen 100 enheder velaglucerase alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder endvidere:
Saccharose
Natriumcitratdihydrat
Citronsyremonohydrat
Polysorbat 20
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstitution og fortynding

Anvendes straks. Må ikke opbevares ved 2 °C til 8 °C i mere end 24 timer.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Må ikke anvendes i tilfælde af misfarvning, eller hvis der ses fremmede partikler.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/646/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – 400 ENHEDER (pakning med 5 hætteglas)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VPRIV 400 enheder pulver til infusionsvæske, opløsning
velaglucerase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 400 enheder velaglucerase alfa.
Efter rekonstituering indeholder én ml af opløsningen 100 enheder velaglucerase alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder endvidere:
Saccharose
Natriumcitratdihydrat
Citronsyremonohydrat
Polysorbat 20
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning
5 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstitution og fortynding

Anvendes straks. Må ikke opbevares ved 2 °C til 8 °C i mere end 24 timer.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Må ikke anvendes i tilfælde af misfarvning, eller hvis der ses fremmede partikler.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/646/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – 400 ENHEDER (pakning med 25 hætteglas)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VPRIV 400 enheder pulver til infusionsvæske, opløsning
velaglucerase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 400 enheder velaglucerase alfa.
Efter rekonstituering indeholder én ml af opløsningen 100 enheder velaglucerase alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder endvidere:
Saccharose
Natriumcitratdihydrat
Citronsyremonohydrat
Polysorbat 20
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning,
25 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstitution og fortynding

Anvendes straks. Må ikke opbevares ved 2 °C til 8 °C i mere end 24 timer.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Må ikke anvendes i tilfælde af misfarvning, eller hvis der ses fremmede partikler.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/646/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS – 400 ENHEDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

VPRIV 400 enheder pulver til infusionsvæske, opløsning
velaglucerase alfa
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

VPRIV 400 enheder pulver til infusionsvæske, opløsning velaglucerase alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før VPRIV anvendes
3. Sådan skal VPRIV anvendes
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

VPRIV er en langsigtet enzymerstatningsterapi, der anvendes ved Gauchers sygdom, type 1.

Gauchers sygdom er en genetisk lidelse, der skyldes et manglende eller dårligt fungerende enzym, der hedder glucocerebrosidase. Når dette enzym mangler eller ikke fungerer korrekt, ophobes et stof, der hedder glucocerebrosid, inde i kroppens celler. Ophobningen af dette stof medfører de tegn og symptomer, der ses ved Gauchers sygdom.

VPRIV indeholder et stof, der hedder velaglucerase alfa, og det er designet til at erstatte det manglende eller dårligt fungerende enzym, glucocerebrosidase, hos patienter med Gauchers sygdom.

2. Det skal du vide, før VPRIV anvendes

Brug ikke VPRIV

- hvis du er svært allergisk over for velaglucerase alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i VPRIV (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før VPRIV bruges

- Hvis du bliver behandlet med VPRIV, kan du opleve bivirkninger under eller efter infusionen (se punkt 4. Bivirkninger). Disse kaldes infusionsrelaterede reaktioner og kan vise sig som en overfølsomhedsreaktion med symptomer som kvalme, udslæt, vejrtrækningsbesvær, rygsmerter, brystgener (trykken for brystet), nældefeber, ledsmerter eller hovedpine.
- Udover symptomer på overfølsomhedsreaktioner kan infusionsrelaterede reaktioner vise sig som svimmelhed, højt blodtryk, træthed, feber, kløe, sløret syn eller opkastning.
- Hvis du oplever et eller flere af symptomerne, **skal du fortælle det til lægen med det samme.**
- Du kan eventuelt få yderligere medicin til behandling eller forebyggelse af fremtidige reaktioner. Denne medicin kan omfatte antihistaminer, febernedsættende medicin og kortikosteroider.
- Hvis reaktionen er svær, vil lægen stoppe den intravenøse infusion med det samme og begynde at give dig passende medicinsk behandling.

- Hvis reaktionerne er svære, og/eller virkningen af medicinen er nedsat, vil lægen tage en blodprøve for at tjekke for antistoffer, der kan påvirke behandlingsresultatet.
- Lægen eller sygeplejersken kan beslutte at blive ved med at give dig VPRIV også selv om du oplever infusionsrelaterede reaktioner. Din tilstand vil blive overvåget nøje.

Fortæl det til lægen, hvis du tidligere har oplevet en infusionsrelateret reaktion med andre enzymerstatningsterapier mod Gauchers sygdom.

Børn

Må ikke anvendes hos børn under 4 år, da der ikke er nogen erfaring med brugen af dette lægemiddel i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med VPRIV

Fortæl altid lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet

Gauchers sygdom kan blive mere aktiv hos kvinder, der er gravide, og i nogle uger efter fødslen. Kvinder med Gauchers sygdom, som er gravide eller overvejer at blive gravide, skal tale med lægen, før dette lægemiddel anvendes.

Amning

Det vides ikke, om VPRIV udskilles i brystmælk. Hvis du ammer eller overvejer at amme, skal du tale med lægen, før dette lægemiddel anvendes. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal holde op med at amme eller holde op med at anvende VPRIV. Denne beslutning tages under hensyn til fordelene ved amning for barnet i forhold til fordelene ved VPRIV for moderen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

VPRIV påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

VPRIV indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 12,15 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,6 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal VPRIV anvendes

Dette lægemiddel må kun bruges under passende medicinsk overvågning af en læge med erfaring i behandling af Gauchers sygdom. Det gives som intravenøs infusion af en læge eller en sygeplejerske.

Dosis

Den anbefalede dosis er 60 enheder/kg, der indgives hver anden uge.

Hvis du er i behandling for Gauchers sygdom med en anden enzymerstatningsterapi, og din læge ønsker at skifte dig over til VPRIV, kan du indledningsvis få VPRIV i samme dosis og med samme hyppighed, som gjaldt for den anden enzymerstatningsterapi.

Brug til børn og unge

VPRIV kan gives til børn og unge (4-17 år) med samme dosis og hyppighed som hos voksne.

Brug til ældre

VPRIV kan gives til ældre (personer over 65 år) med samme dosis og hyppighed som hos andre voksne.

Behandlingsrespons

Din læge vil overvåge dit behandlingsrespons og kan ændre din dosis (øge eller reducere) over tid.

Hvis du tåler dine infusioner godt på klinikken, kan lægen eller en sygeplejerske give dig infusionerne i dit hjem.

Indgivelse

VPRIV leveres i et hætteglas som fast pulver, som skal blandes med sterilt vand og yderligere fortyndes i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske, opløsning før infusion i en blodåre.

Efter forberedelsen giver lægen eller sygeplejersken dig dette lægemiddel gennem drop i en blodåre (intravenøs infusion) over en periode på 60 minutter.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter) omfatter svær allergisk reaktion med vejrtrækningsbesvær, ubehag i brystet (trykken for brystet), kvalme, hævelse i ansigt, læber, tunge eller hals (anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner), det er også almindeligt med en allergisk hudreaktion som f.eks. nældefeber, svært udslæt eller kløe. Hvis du oplever dette, skal du straks kontakte en læge.

De fleste bivirkninger, herunder også de allergiske reaktioner, optrådte under infusionen eller kort tid derefter. De kaldes derfor infusionsrelaterede reaktioner. Andre infusionsrelaterede reaktioner, som forekom meget almindeligt (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter) omfatter hovedpine, svimmelhed, feber/øget kropstemperatur, rygsmerter, ledsmerter og træthed samt forhøjet blodtryk (rapporteret som almindeligt), sløret syn og opkastning (rapporteret sjældent). Hvis du oplever dette, skal du straks kontakte en læge.

Meget almindelige bivirkninger (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer):

- Knoglesmerter
- Svaghed/tab af styrke
- Mavepine

Almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Forlængelse af den tid det tager, før et sår holder op med at bløde, tendens til blødning/blå mærker
- Hudrødme
- Hurtig hjerterytme
- Udvikling af antistoffer mod VPRIV (se punkt 2)
- Nedsat blodtryk

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Rekonstitueret og fortyndet opløsning til infusion:

Anvendes straks. Må ikke opbevares ved 2 °C til 8 °C i mere end 24 timer.

Brug ikke opløsningen, hvis den er misfarvet, eller hvis der forekommer fremmedlegemer.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

VPRIV indeholder:

- Aktivt stof: velaglucerase alfa.
Hvert hætteglas indeholder 400 enheder velaglucerase alfa.
Efter opløsning indeholder 1 ml infusionsvæske 100 enheder velaglucerase alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat og polysorbat 20 (se punkt 2 'VPRIV indeholder natrium').

Udseende og pakningsstørrelser

20 ml-hætteglas indeholdende et hvidt til offwhite pulver til infusionsvæske, opløsning.

Pakninger med 1, 5 eller 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

Fremstiller

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

Shire Pharmaceuticals Ireland
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om VPRIV på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er tilsundhedspersoner:

VPRIV er et pulver til infusionsvæske, opløsning. Det er nødvendigt at rekonstituere og fortynde VPRIV, der udelukkende er beregnet på intravenøs infusion. VPRIV er kun til engangsbrug og indgives gennem et 0,2 eller 0,22 µm-filter. Kassér eventuelt ubrugt opløsning. VPRIV må ikke indgives sammen med andre lægemidler i samme infusion, da kompatibiliteten ved opløsning sammen med andre lægemidler ikke er blevet evalueret. Det samlede volumen infusion skal indgives over en periode på 60 minutter.

Brug aseptisk teknik.

Forbered VPRIV således:

- Bestem antallet af hætteglas, der skal rekonstitueres, ud fra den enkelte patients vægt og den ordinerede dosis.
- Tag de nødvendige hætteglas ud af køleskabet. Rekonstituer hvert hætteglas, idet der anvendes sterilt vand til injektionsvæsker:

Hætteglassets størrelse	Vand til injektionsvæsker
400 enheder	4,3 ml
- Efter rekonstituering blandes indholdet af hætteglassene forsigtigt. Må ikke rystes.
- Før fortynding skal opløsningen i hætteglassene undersøges visuelt. Opløsningen bør være klar til lettere opaliserende og farveløs. Brug ikke opløsningen, hvis den er misfarvet, eller hvis der ses fremmedpartikler.

5. Udtag den beregnede mængde lægemiddel fra det antal hætteglas, der skal bruges. Der vil være en rest af opløsningen tilbage i glasset.

Hætteglassets størrelse
400 enheder

Volumen til udtagelse
4,0 ml

6. Fortynd den samlede nødvendige mængde i 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning. Bland forsigtigt. Må ikke omrystes. Påbegynd infusionen inden for 24 timer fra tidspunktet for rekonstitutionen.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før ibrugtagning brugerens ansvar. Opbevaringstiden må ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Lægemidlet må ikke smides i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.