

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VPRIV 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 400 Einheiten* Velaglucerase alfa**.

Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 100 Einheiten* Velaglucerase alfa.

*Eine Enzymeinheit wird definiert als die Enzymmenge, die pro Minute bei 37 °C zur Umwandlung eines Mikromols p-Nitrophenyl beta-D-Glucopyranosid zu p-Nitrophenol erforderlich ist.

**durch DNS-Rekombinationstechnik in einer humanen HT-1080-Fibroblasten-Zelllinie hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 12,15 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbiges Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VPRIV wird zur Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die VPRIV-Behandlung muss durch einen Arzt, der in der Versorgung von Patienten mit Morbus Gaucher erfahren ist, überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 60 Einheiten/kg jede zweite Woche.

Dosierungsanpassungen können individuell, unter Berücksichtigung des erreichten bzw. aufrecht erhaltenen therapeutischen Ziels, vorgenommen werden. Die klinischen Studien beurteilten Dosierungen im Bereich von 15 bis 60 Einheiten/kg jede zweite Woche. Es wurden keine Studien mit Dosierungen über 60 Einheiten/kg durchgeführt.

Patienten, die derzeit wegen Morbus Gaucher Typ 1 mit Imiglucerase als Enzymersatztherapie behandelt werden, können unter Beibehaltung der Dosis und Anwendungshäufigkeit auf VPRIV umgestellt werden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten kann der gleiche Dosierungsbereich (15 bis 60 Einheiten/kg) wie bei anderen erwachsenen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Aufgrund des derzeitigen Wissens über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Velaglucerase alfa wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosierungsanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Aufgrund des derzeitigen Wissens über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Velaglucerase alfa wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosierungsanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Von den 94 Patienten, die in den klinischen Studien Velaglucerase alfa erhalten hatten, gehörten 20 (21%) zur pädiatrischen bzw. jugendlichen Altersgruppe (4 bis 17 Jahre). Die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile waren bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten gleich (siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Velaglucerase alfa bei Kindern im Alter von unter 4 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion bestimmt.

Als 60-minütige intravenöse Infusion anzuwenden.

Muss durch einen 0,2 oder 0,22 μm -Filter angewendet werden.

Nur bei Patienten, die mindestens drei Infusionen erhalten und ihre Infusionen gut vertragen haben, kann auch eine Anwendung zu Hause unter der Aufsicht einer medizinischen Fachkraft in Betracht gezogen werden. Bei der Verabreichung von Velaglucerase alfa muss geeignete medizinische Unterstützung, einschließlich Personal, das in der Durchführung von Notfallmaßnahmen adäquat ausgebildet ist, schnell zur Stelle sein. Falls anaphylaktische oder sonstige akute Reaktionen auftreten, ist die Infusion sofort abzubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere allergische Reaktion auf den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

In klinischen Studien und im Rahmen der Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen wurden bei Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Symptome, die für eine Anaphylaxie sprechen, berichtet. Die meisten Überempfindlichkeitsreaktionen treten in der Regel bis zu 12 Stunden nach der Infusion auf. Zu den am häufigsten berichteten Symptomen einer Überempfindlichkeit gehören Übelkeit, Ausschlag, Dyspnoe, Rückenschmerzen, Brustkorbbeschwerden (einschließlich Engegefühl im Brustkorb), Urtikaria, Arthralgie und Kopfschmerzen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Eine infusionsbedingte Reaktion ist definiert als jede unerwünschte Arzneimittelwirkung, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn einer Velaglucerase alfa-Infusion auftritt. Infusionsbedingte Reaktionen waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei den in klinischen Studien behandelten Patienten. Eine infusionsbedingte Reaktion tritt häufig als Überempfindlichkeitsreaktion in Erscheinung. Die am häufigsten gemeldeten Symptome einer Überempfindlichkeit sind Übelkeit, Ausschlag, Dyspnoe, Rückenschmerzen, Brustkorbbeschwerden (einschließlich Engegefühl im Brustkorb), Urtikaria, Arthralgie und Kopfschmerzen. In klinischen Studien und im Rahmen der Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen wurden bei Patienten Symptome gemeldet, die für eine Anaphylaxie sprechen. Abgesehen von den mit Überempfindlichkeitsreaktionen assoziierten Symptomen können sich infusionsbedingte Reaktionen auch in Form von Fatigue, Schwindel, Fieber, Blutdruckanstieg, Juckreiz, verschwommenem Sehen oder Erbrechen äußern. Bei nicht vorbehandelten Patienten traten die meisten infusionsbedingten Reaktionen während der ersten 6 Monate der Behandlung auf.

Prävention und Maßnahmen bei infusionsbedingten Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen

Die Maßnahmen bei infusionsbedingten Reaktionen sind auf den Schweregrad der Reaktion abzustimmen. Dazu gehören Maßnahmen wie die Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit, die Behandlung mit Arzneimitteln wie Antihistaminika, Antipyretika und/oder Corticosteroiden und/oder die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung mit längerer Infusionsdauer.

Wegen der Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, muss bei der Anwendung von Velaglucerase alfa geeignete medizinische Unterstützung, einschließlich Personal, das in der Durchführung von Notfallmaßnahmen adäquat ausgebildet ist, schnell zur Stelle sein. Falls bei der Anwendung in der Klinik oder zu Hause anaphylaktische oder sonstige akute Reaktionen auftreten, ist die Infusion sofort abzubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten. Bei Auftreten einer Anaphylaxie bei zu Hause behandelten Patienten ist eine Einweisung in eine Klinik zur Fortsetzung der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten, die Symptome einer Überempfindlichkeit gegen Velaglucerase alfa oder andere Enzymersatztherapien gezeigt haben, ist Vorsicht bei der Behandlung geboten.

In Fällen, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war, kann eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Corticosteroiden spätere Reaktionen möglicherweise verhindern.

Immunogenität

Antikörper können bei den im Zusammenhang mit der Velaglucerase alfa-Behandlung beobachteten Reaktionen eine Rolle spielen. Zur weiteren Untersuchung dieses Zusammenhangs sollten in Fällen von schweren infusionsbedingten Reaktionen und bei nicht (mehr) vorhandener Wirksamkeit die Patienten auf Antikörper getestet und die Ergebnisse dem Unternehmen gemeldet werden.

In den klinischen Studien für die Marktzulassung entwickelte einer von 94 Patienten (1%) Antikörper der IgG-Klasse gegen Velaglucerase alfa. In diesem einen Fall erwiesen sich die Antikörper in einem *in vitro*-Test als neutralisierend. Kein Patient entwickelte IgE-Antikörper gegen Velaglucerase alfa.

Es wurden keine infusionsbedingten Reaktionen berichtet.

Phase nach der Markteinführung

Während einer Erweiterungsstudie nach der Markteinführung entwickelte ein Patient IgG-Antikörper gegen VPRIV. Zusätzlich wurden einige Fälle von positiv neutralisierenden Antikörpern und mangelnder Wirksamkeit nach Markteinführung berichtet.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 12,15 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Patientinnen mit Morbus Gaucher, die schwanger werden, kann es während der Schwangerschaft und im Wochenbett zu erhöhter Krankheitsaktivität kommen. Bei Frauen mit Morbus Gaucher, die eine Schwangerschaft erwägen, sind die Risiken individuell gegen den Nutzen abzuwägen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Velaglucerase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Im Sinne einer Individualisierung der Therapie ist eine strenge Überwachung der Schwangerschaft und der klinischen Manifestationen des Morbus Gaucher erforderlich. Bei der Verordnung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Velaglucerase alfa oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Velaglucerase ist eine synthetische Form von Beta-Glucocerebrosidase, einem normalen Bestandteil der Muttermilch beim Menschen. In Studien zu anderen Formen des Enzyms wurden sehr niedrige Konzentrationen des Enzyms in der Muttermilch gefunden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit VPRIV verzichtet werden soll/die Behandlung mit VPRIV zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eingeschränkte Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VPRIV hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den klinischen Studien waren Überempfindlichkeitsreaktionen (2,1 %) die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei den Patienten.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren infusionsbedingte Reaktionen (39,4 %). Die am häufigsten beobachteten Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren: Kopfschmerz, Schwindel, Hypotonie, Hypertonie, Übelkeit, Ermüdung/Asthenie und Pyrexie/erhöhte Körpertemperatur (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.). Die einzige zu einem Abbruch der Behandlung führende Nebenwirkung war eine infusionsbedingte Reaktion.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 berichteten Nebenwirkungen sind in der Tabelle 1 aufgelistet. Die Daten werden der MedDRA-Konvention entsprechend nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet dargestellt. Die Häufigkeit wird klassifiziert nach „sehr häufig“ ($\geq 1/10$), „häufig“ ($\geq 1/100, < 1/10$) und „gelegentlich“ ($\geq 1/1\,000, < 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Berichtete Nebenwirkungen unter VPRIV bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1.

Systemorganklasse	Nebenwirkung		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich allergischer Dermatitis und anaphylaktische*/ anaphylaktoide Reaktionen)	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindelgefühl		
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen*
Herzerkrankungen		Tachykardie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Atemnot*	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, Rötung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominal-schmerzen/ Schmerzen im Oberbauch	Übelkeit	Erbrechen*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Urtikaria, Pruritus*	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Knochenschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen		

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion, Asthenie/Ermüdung, Fieber/ Körpertemperatur erhöht	Brustkorbbeschwerden*	
Untersuchungen		aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Test auf neutralisierende Antikörper positiv	

* Nebenwirkungen aus Berichten nach dem Inverkehrbringen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erbrechen

In manchen Fällen kann Erbrechen stark und schwerwiegend sein. Erbrechen tritt meistens während der Infusion und bis zu 24 Stunden nach der Infusion auf.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Das Sicherheitsprofil von VPRIV war in den klinischen Studien mit Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren das gleiche wie das bei anderen erwachsenen Patienten beobachtete.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren war das Sicherheitsprofil von VPRIV das gleiche wie das bei erwachsenen Patienten beobachtete.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegt nur begrenzte Information zur Überdosierung mit Velaglucerase alfa vor. In den meisten berichteten Fällen einer Überdosierung wurden keine zusätzlichen unerwünschten Ereignisse beobachtet. Dennoch sollten Patienten bei einer versehentlichen oder beabsichtigten Überdosierung sorgfältig überwacht werden, und es sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Ein Gegenmittel ist nicht verfügbar. In klinischen Studien betrug die Maximaldosis Velaglucerase alfa 60 Einheiten/kg (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme, ATC-Code: A16AB10.

Morbus Gaucher ist eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit, die durch Mutationen im GBA-Gen verursacht wird. Dies führt zu einem Mangel am lysosomalen Enzym Beta-Glucocerebrosidase. Durch den Enzymmangel reichern sich Glucocerebroside vorwiegend in den Makrophagen an, was zur Entstehung von Schaumzellen oder „Gaucher-Zellen“ führt. Bei dieser lysosomalen Speicherkrankheit (LSK) zeigen die klinischen Merkmale die Verteilung der Gaucher-Zellen in Leber, Milz, Knochenmark, Skelett und Lungen. Die Akkumulation von Glucocerebroside in Leber und Milz führt zu Organomegalie. Sind die Knochen betroffen, so äußert sich dies in Skeletanomalien und Deformationen sowie in Knochenschmerz Krisen. Durch Ablagerungen im Knochenmark und Sequestration in der Milz kommt es zu klinisch signifikanter Anämie und Thrombozytopenie.

Der Wirkstoff in VPRIV ist durch Genaktivierungstechnik in einer menschlichen Zelllinie gewonnene Velaglucerase alfa. Velaglucerase alfa ist ein Glykoprotein. Das Monomer ist etwa 63 kDa groß, hat 497 Aminosäuren und die gleiche Aminosäuresequenz wie das natürlich vorkommende menschliche Enzym Glucocerebrosidase. Es gibt 5 potenzielle N-gebundene Glykosylierungsstellen, von denen vier besetzt sind. Technisch hergestellte Velaglucerase alfa enthält vorwiegend mannosereiche Glykane (High-Mannose-Typ), um über den Mannoserezeptor die Internalisierung des Enzyms durch die phagozytischen Zielzellen zu erleichtern.

Velaglucerase alfa ergänzt oder ersetzt Beta-Glucocerebrosidase, das Enzym, das als Katalysator für die Hydrolyse von Glucocerebrosiden zu Glukose und Ceramid im Lysosom fungiert. Auf diese Weise wird die akkumulierte Menge an Glucocerebrosiden reduziert und die Pathophysiologie von Morbus Gaucher korrigiert. Velaglucerase alfa erhöht die Hämoglobinkonzentration und die Blutplättchenanzahl und reduziert das Leber- und Milzvolumen bei Morbus Gaucher Typ 1.

In den Studien 025EXT und 034 wurde den Patienten angeboten, die Therapie zu Hause zu erhalten. In der Studie 025EXT erhielten 7 von 10 Patienten während der 60 Monate dauernden Behandlung mindestens einmal eine Heimtherapie. In der Studie 034 erhielten 25 von 40 Patienten während der 12 Monate dauernden Studie mindestens einmal eine Heimtherapie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studien mit nicht vorbehandelten Patienten

Die Studie 025 war eine 9-monatige Open-Label-Studie mit 12 erwachsenen (≥ 18 Jahre) Patienten ohne Vorbehandlung (definiert als Patienten, die mindestens 12 Monate vor Studieneintritt keine EET erhalten hatten). Velaglucerase alfa wurde bei den ersten 3 Patienten zunächst in steigender Dosierung angewendet (15, 30, 60 Einheiten/kg). Die übrigen 9 Patienten begannen die Behandlung mit 60 Einheiten/kg.

Bei der Hämoglobinkonzentration und der Blutplättchenanzahl wurden klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert bereits nach 3 Monaten beobachtet, während solche Verbesserungen hinsichtlich der Leber- und Milzvolumina sowohl 6 Monate als auch 9 Monate nach Einleitung der Behandlung mit Velaglucerase alfa zu verzeichnen waren.

Zehn Patienten, die die Studie 025 abgeschlossen hatten, wurden in eine Open-Label-Erweiterungsstudie aufgenommen (025EXT), die 8 von ihnen abschlossen. Nach mindestens 12 Monaten kontinuierlicher Behandlung mit Velaglucerase alfa konnte bei allen Patienten die Velaglucerase alfa-Dosis schrittweise von 60 auf 30 Einheiten/kg reduziert werden, nachdem sie mindestens 2 der 4 „Jahr 1“-Therapieziele unter einer EET bei Morbus Gaucher Typ 1 erreicht hatten. Die Patienten erhielten bis zu 84 Monate (7 Jahre) lang Dosierungen von 30 bis 60 Einheiten/kg (mittlere Dosis 35 Einheiten/kg) jede zweite Woche. Während der Behandlung zeigte sich eine anhaltende klinische Aktivität, gemessen an den Verbesserungen der Hämoglobinkonzentrationen und der Blutplättchenanzahl sowie an den reduzierten Leber- und Milzvolumina.

Wie die Beurteilung ihrer MRT-Scans ergab, hatte sich bis zum Monat 57 der Messwert der Knochenmarksbelastung in der Lendenwirbelsäule (BMB-Score) bei allen dieser 8 Patienten um mindestens 2 Punkte verbessert. Verbesserungen gegenüber den prätherapeutischen Ausgangswerten

der durchschnittlichen Z-Scores für die Knochenmineraldichte (BMD: bone mineral density) von Lendenwirbelsäule und Schenkelhals wurden in Monat 24 (0,4; 95% KI 0,1, 0,7) bzw. Monat 33 (0,4; 95% KI 0,2, 0,6) beobachtet. Nach sieben Jahren Behandlung lag der durchschnittliche Anstieg der Z-Scores im Vergleich zum prätherapeutischen Ausgangswert bei 0,7 (95% KI 0,4, 1,0) für die Lendenwirbelsäule und bei 0,5 (95% KI 0,2, 0,7) für den Schenkelhals. Verglichen mit dem prätherapeutischen Ausgangswert der Knochendichte wurden keine Patienten auf einem höherem Schweregrad nach der WHO-Klassifikation eingestuft.

Die Studie 032 war eine 12-monatige randomisierte, doppelt verblindete Parallelgruppen-Wirksamkeitsstudie, in welche 25 mindestens 4 Jahre alte Patienten ohne Vorbehandlung eingeschlossen wurden (definiert als Patienten, die mindestens 30 Monate vor Studieneintritt keine EET erhalten hatten). Die Patienten mussten eine mit Morbus Gaucher im Zusammenhang stehende Anämie und entweder Thrombozytopenie oder Organomegalie aufweisen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten Velaglucerase alfa jede zweite Woche entweder in einer Dosierung von 45 Einheiten/kg (N=13) oder von 60 Einheiten/kg (N=12).

Velaglucerase alfa 60 Einheiten/kg, jede zweite Woche intravenös gegeben, zeigte im Vergleich zu den prätherapeutischen Ausgangswerten klinisch bedeutsame Verbesserungen der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration (+2,4 g/dl) und der Blutplättchenanzahl (+50,9 x 10⁹/l), das Lebervolumen reduzierte sich vom 1,46-fachen auf das 1,22-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 17 %) und das Milzvolumen vom 14,0-fachen auf das 5,75-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 50 %). In der Gruppe mit 45 Einheiten/kg zeigten sich im Vergleich zu den prätherapeutischen Ausgangswerten klinisch bedeutsame Verbesserungen der Hämoglobinkonzentration (+2,4 g/dl) und der Blutplättchenanzahl (+40,9 x 10⁹/l), das Lebervolumen reduzierte sich vom 1,40-fachen auf das 1,24-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 6 %) und das Milzvolumen vom 14,5-fachen auf das 9,50-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 40 %).

Die Studie 039 war eine 9-monatige randomisierte, doppelt verblindete, mit aktivem Vergleichspräparat (Imiglucerase) kontrollierte Nichtunterlegenheits- und Parallelgruppen-Wirksamkeitsstudie, in welche 34 mindestens 4 Jahre alte Patienten ohne Vorbehandlung eingeschlossen wurden (definiert als Patienten, die mindestens 12 Monate vor Studieneintritt keine EET erhalten hatten). Die Patienten mussten eine mit Morbus Gaucher im Zusammenhang stehende Anämie und entweder Thrombozytopenie oder Organomegalie aufweisen. Die Patienten erhielten entweder 60 Einheiten/kg Velaglucerase alfa (N=17) oder 60 Einheiten/kg Imiglucerase (N=17), jede zweite Woche angewendet.

Die durchschnittliche absolute Erhöhung der Hämoglobinkonzentrationen gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert betrug 1,624 g/dl (±0,223 Stdabw.) nach 9 Monaten Behandlung mit Velaglucerase alfa. Es konnte gezeigt werden, dass diese Erhöhung der Hämoglobinkonzentration klinisch und statistisch der unter Imiglucerase erzielten nicht unterlegen ist (durchschnittlicher behandlungsabhängiger Unterschied der Veränderungen zwischen dem prätherapeutischen Ausgangswert und den nach 9 Monaten Behandlung erhobenen Werten [Velaglucerase alfa - Imiglucerase]: 0,135 g/dl). Es gab keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen Velaglucerase alfa und Imiglucerase bei den Veränderungen der Blutplättchenanzahl sowie der Leber- und Milzvolumina nach 9 Monaten Velaglucerase alfa-Behandlung, ebenso wenig hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Hämoglobin-Reaktion (definiert als eine Erhöhung von 1 g/dl gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert).

Studie mit Patienten, die von Imiglucerase-Behandlung zu VPRIV gewechselt sind

Die Studie 034 war eine 12-monatige Open-Label-Sicherheitsstudie, in welche 40 mindestens 4 Jahre alte Patienten eingeschlossen wurden, die zuvor mindestens 30 aufeinander folgende Monate lang mit Imiglucerase in Dosierungen von 15 bis 60 Einheiten/kg behandelt worden waren. Die Patienten mussten vor der Aufnahme in die Studie mindestens 6 Monate lang eine gleichbleibende Imiglucerase-Dosis erhalten haben. Die Behandlung mit Velaglucerase alfa wurde mit der gleichen Anzahl Einheiten und nach dem gleichen Anwendungsschema wie die vorherige Imiglucerase-Dosis

angewendet. Die Beurteilung der Hämoglobinkonzentration und der Blutplättchenanzahl erfolgte im Vergleich zum prätherapeutischen Ausgangswert. Letzterer wurde definiert als der am Ende der Behandlung mit Imiglucerase bei dem Patienten erhobene Wert.

Bei Patienten, die von Imiglucerase zu Velaglucerase alfa gewechselt waren, blieben die Hämoglobinkonzentrationen und die Blutplättchenanzahl während der 12 Behandlungsmonate anhaltend auf therapeutischem Niveau.

Die Studie 058 war eine offene klinische Unbedenklichkeitsstudie mit 211 Patienten, von denen 205 Patienten zuvor mit Imiglucerase behandelt und 6 Patienten nicht vorbehandelt waren.

57 Patienten waren 65 Jahre alt oder älter (56/57 waren von Imiglucerase zu Velaglucerase alfa gewechselt). Die von Imiglucerase wechselnden Patienten erhielten Velaglucerase alfa-Infusionen jede zweite Woche in der gleichen Anzahl Einheiten wie Imiglucerase; dabei lag die Dosierung im Bereich von 15 bis 60 Einheiten/kg. Patienten, die von einer Dosis < 15 Einheiten/kg Imiglucerase wechselten, erhielten Velaglucerase alfa in einer Dosierung von 15 Einheiten/kg.

Die zuvor mit Imiglucerase behandelten Patienten erhielten im Mittel 8 Velaglucerase alfa-Infusionen bei einer mittleren Behandlungsdauer von 15,1 Wochen. Das Sicherheitsprofil dieser Patienten glich dem in anderen klinischen Studien beobachteten Profil. Nur 1 von 163 untersuchten Patienten entwickelte Anti-Velaglucerase alfa-Antikörper während der Studie.

Bei den zuvor mit Imiglucerase behandelten Patienten blieben die durchschnittlichen Hämoglobinkonzentrationen und die Blutplättchenanzahl während der gesamten Studie anhaltend im Normalbereich.

Erweiterungsstudie 044

Insgesamt 95 Patienten (73 Erwachsene und 22 Kinder und Jugendliche), die an den Studien 032, 034 und 039 teilgenommen hatten, wurden in die offene Erweiterungsstudie aufgenommen und mit Velaglucerase alfa behandelt. 57 Patienten waren nicht vorbehandelt. Alle Patienten erhielten mindestens 2 Jahre lang die EET und wurden im Durchschnitt 4,5 Jahre lang nachbeobachtet (Min. 2,3 Jahre, Max. 5,8 Jahre).

In dieser Studie wurden Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl, Leber- und Milzvolumina bei den nicht vorbehandelten Patienten nach 24 Monaten Therapie beurteilt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse nach 24 Monaten – Veränderungen gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert – Studie 044, ITT-Population

Klinische Parameter	Velaglucerase alfa-Gruppe insgesamt (N=39) - Durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI)	9 Monate lang mit Imiglucerase und anschließend 15 Monate lang mit Velaglucerase alfa behandelte Patienten (N=16) - Durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI)	Von Langzeittherapie mit Imiglucerase zu Velaglucerase alfa gewechselte Patienten (N=38) - Durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI)
Hämoglobinkonzentration (g/dl)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Thrombozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)

Normiertes Lebervolumen* (%KGW)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Normiertes Milzvolumen* (%KGW)	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, -0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)

§ Ohne Patienten mit Splenektomie. N=30, 6 bzw. 34 für die obigen 3 Gruppen.

*Die Leber- und Milzvolumina werden normiert als Prozentsatz des Körpergewichts angegeben. *Per definitionem* wird für eine normale Milz 0,2% des Körpergewichts und für eine normale Leber 2,5% des Körpergewichts angenommen

Hinweis: Zwischenzeitlich fehlende Daten wurden per Imputation vervollständigt.

In dieser Studie wurde die BMD mithilfe einer Dual-Röntgen-Absorptiometrie der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses beurteilt. Bei 31 der nicht vorbehandelten Patienten unter Velaglucerase alfa betrug der durchschnittliche BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule zu Therapiebeginn -1,820 (95% CI: -2,21, -1,43) und erhöhte sich nach 24 Monaten Velaglucerase alfa-Therapie gegenüber dem Ausgangswert um 0,62 (95% CI: 0,39, 0,84). Ähnliche Ergebnisse wurden bei nicht vorbehandelten Patienten beobachtet, die 9 Monate lang Imiglucerase und anschließend 15 Monate lang Velaglucerase alfa erhalten hatten. Bei den Patienten, die von einer Langzeittherapie mit Imiglucerase zu Velaglucerase alfa gewechselt waren, war der BMD-Wert für die Lendenwirbelsäule nach 24 Monaten unverändert. Hinsichtlich des BMD-Werts für den Schenkelhals wurden dagegen keine signifikanten Veränderungen beobachtet.

Bei Kindern und Jugendlichen (untersucht wurden Personen im Alter von 4 bis 17 Jahren) wurden in der gesamten nicht vorbehandelten Population nach 60 Monaten Therapie eine Steigerung des durchschnittlichen Z-Scores der Körpergröße beobachtet. Dies weist darauf hin, dass Velaglucerase alfa sich günstig auf das lineare Wachstum auswirken könnte. Ähnliche Therapiewirkungen wurden nach 48 Monaten bei den Kindern und Jugendlichen beobachtet, die 9 Monate lang Imiglucerase und anschließend Velaglucerase alfa erhalten hatten. Kinder und Jugendliche, die in der Studie 034 von einer Langzeittherapie mit Imiglucerase zu Velaglucerase alfa gewechselt waren, hatten zu Therapiebeginn durchschnittlich höhere Z-Scores für die Körpergröße, die im Durchschnitt über den Therapiezeitraum stabil blieben.

Die Therapiewirkungen auf Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Organvolumina, Knochenmineraldichte und Körpergröße blieben bis zum Ende der Studie unverändert.

Studie 402

Studie 402 war eine offene, einarmige Studie der Phase IV, in der die Wirkung von VPRI auf die knochenbezogene Pathologie bei 21 nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 beurteilt wurde. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde mit 16 Studienteilnehmern durchgeführt, die 24 Monate der VPRI-Behandlung abgeschlossen hatten, mit einem Medianalter von 46 Jahren bei Baseline und einem mittleren (SA) BMD Z-Score von -1,93 (0,876) bei Baseline.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in dieser Studie war die Veränderung des LS BMD Z-Scores ab Baseline bis nach 24 Monaten, gemessen mittels DXA-Methode. Es wurde ein positiver Trend beim primären Wirksamkeitsendpunkt beobachtet [mittlere (SA) Veränderung des LS BMD Z-Scores ab Baseline bis nach 24 Monaten von 0,17 (0,394), 95% KI -0,04, 0,38; die Wirkung war allerdings nicht statistisch signifikant (p-Wert 0,1077)]. Es wurde keine relevante Wirkung von VPRI auf den LS BMD Z-Score nach 1 Jahr Behandlung beobachtet.

Die sekundären Endpunkte [ITT-Population: beobachtete Fälle (OC, Observed Cases)], wie in Tabelle 3 unten angegeben, stimmten mit denen in vorherigen Studien überein.

Tabelle 3: Sekundäre Endpunkte in der Studie SHP-GCB-402 – mittlerer Baseline-Wert (SA), mittlere Veränderung ab Baseline bis nach 24 Monaten, 95% KI

Klinische Parameter	Mittlerer Baseline-Wert (SA)	Mittlere Veränderung ab Baseline bis nach 24 Monaten [95% KI]
Messwert der Knochenmarksbelastung (BMB-Score) (n=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Hämoglobinkonzentration (g/dl) (n=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Thrombozytenzahl (x 10 ⁹ /L) (n=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Normiertes Lebervolumen (%KGW) (n=15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Normiertes Milzvolumen (%KGW) (n=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]

KI = Konfidenzintervall; SA = Standardabweichung

Das Sicherheitsprofil stand ebenfalls in Einklang mit den Daten aus vorherigen Studien; es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung in der Altersgruppe von 4 bis 17 Jahren wird durch Daten aus kontrollierten Studien mit erwachsenen und pädiatrischen [20 von 94 (21%)] Patienten gestützt. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile waren bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten gleich. Die Studien erlaubten die Aufnahme von Patienten im Alter von 2 und mehr Jahren, und es wird erwartet, dass die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile bis hinunter zum Alter von 2 Jahren gleich sind. Für Kinder unter 4 Jahren liegen jedoch keine Daten vor. Die Wirkung auf die Körpergröße wurde in der Studie 044 beurteilt (siehe Abschnitt 5.1, Erweiterungsstudie 044).

Die Phase-I/II-Studie HGT-GCB-068 wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer EET mit Velaglucerase alfa bei nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 3 zu untersuchen. In dieser multizentrischen, offenen Studie wurden 6 Patienten (im Alter von 2 bis 17 Jahren bei Aufnahme in die Studie) mit einer bestätigten Diagnose von Morbus Gaucher Typ 3 über einen Zeitraum von 12 Monaten alle zwei Wochen mit 60 Einheiten/kg Velaglucerase alfa als intravenöse Infusion behandelt.

In dieser kleinen, explorativen Studie stimmten die nicht-neurologischen Wirksamkeitsbefunde und das Sicherheitsprofil von intravenöser Velaglucerase alfa bei Patienten mit Morbus Gaucher des Typs 3 mit denen bzw. mit dem bei Patienten mit Morbus Gaucher des Typs 1 überein. Mit Ausnahme von nur einem Patienten gab es in dieser Studie keine Anhaltspunkte für signifikante Besserungen der neurologischen Manifestationen von Morbus Gaucher Typ 3.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung aufgehoben, Ergebnisse von Studien mit VPRIV für sämtliche Untergruppen der pädiatrischen Population mit Morbus Gaucher Typ 2 vorzulegen (siehe Abschnitt 4.2 für weitere Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 gab es keine manifesten pharmakokinetischen Unterschiede. An den Tagen der pharmakokinetischen Beurteilung wurde kein Proband in den pharmakokinetischen Studien positiv auf Anti-Velaglucerase alfa-Antikörper getestet. Daher war es nicht möglich, die Wirkung einer Antikörperreaktion auf das pharmakokinetische Profil von Velaglucerase alfa zu beurteilen.

Resorption

Die Velaglucerase alfa-Konzentrationen im Serum stiegen während der ersten 20 Minuten der 60-minütigen Infusion rasch an, bevor die Spiegel sich einpendelten. Der C_{max} -Wert wurde typischerweise 40 bis 60 Minuten nach Beginn der Infusion erreicht. Nach Beendigung der Infusion war ein rasches monophasisches oder biphasisches Absinken der Serumkonzentrationen von Velaglucerase alfa zu beobachten. Der durchschnittliche $t_{1/2}$ -Wert bei Dosierungen von 15, 30, 45 und 60 Einheiten/kg lag dabei zwischen 5 bis 12 Minuten.

Verteilung

Velaglucerase alfa zeigte ein annähernd lineares pharmakokinetisches Profil (d.h. erster Ordnung); C_{max} und AUC erhöhten sich im gesamten Dosierungsbereich von 15 bis 60 Einheiten/kg in etwa proportional zur Dosis. Das Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht lag bei etwa 10 % des Körpergewichts. Die hohe Serum-Clearance von Velaglucerase alfa (durchschnittlich 6,7 bis 7,6 ml/Min/kg) passt zu der raschen Aufnahme von Velaglucerase alfa in die Makrophagen über die Mannoserezeptoren.

Elimination

Die Clearance-Werte von Velaglucerase alfa bei pädiatrischen Patienten (N=7, Alter von 4 bis 17 Jahren) lagen innerhalb des Bereichs der Clearance-Werte bei den erwachsenen Patienten (N=15, Alter von 19 bis 62 Jahren).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose

Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E331)

Citronensäure-Monohydrat (E330)

Polysorbat 20

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Rekonstituierte und verdünnte Infusionslösung:

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C unter lichtgeschützten Bedingungen gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach

Zubereitung bis zur Anwendung verantwortlich. Dabei dürfen 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschritten werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml-Durchstechflasche aus Glas (vom Typ I) mit einem Stopfen (Fluorharz-beschichteter Butyl-Stopfen), einer aus einem Stück bestehenden Versiegelung und einem Schnappdeckel.

Packungen mit 1, 5 und 25 Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

VPRIV muss rekonstituiert und verdünnt werden und ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. Es ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und wird durch einen 0,2 oder 0,22 µm-Filter verabreicht.

Aseptische Technik ist anzuwenden.

VPRIV ist wie folgt zuzubereiten:

1. Die Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen wird anhand des Körpergewichts des Patienten und der verordneten Dosis ermittelt.
2. Die erforderliche Anzahl Durchstechflaschen wird aus dem Kühlschrank entnommen. Jede Durchstechflasche zu 400 Einheiten wird mit 4,3 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert.
3. Bei der Rekonstitution ist der Inhalt der Durchstechflaschen vorsichtig zu mischen. Die Durchstechflaschen dürfen nicht geschüttelt werden. Jede Durchstechflasche enthält ein extrahierbares Volumen von 4,0 ml (100 Einheiten/ml).
4. Vor der weiteren Verdünnung ist die Lösung in den Durchstechflaschen optisch zu prüfen; die Lösung sollte klar bis leicht opaleszent und farblos sein; die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie verfärbt ist oder Fremdpartikel enthält.
5. Das berechnete Arzneimittelvolumen wird aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen entnommen und das erforderliche Gesamtvolumen wird in 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion verdünnt. Die verdünnte Lösung ist vorsichtig zu vermischen. Es darf nicht geschüttelt werden. Die Infusion sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution erfolgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juli 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421
Vereinigte Staaten von Amerika

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der MAH muss den Inhalt und das Format des **Informationsmaterials für die Anwendung von VPRI** in der häuslichen Infusionstherapie, einschließlich Kommunikationsmittel, Modalitäten der Verbreitung und alle anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Informationsmaterial für die Anwendung von VPRI in der häuslichen Infusionstherapie soll Leitlinien zum Umgang mit dem Risiko **infusionsbedingter Reaktionen einschließlich allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen** in der häuslichen Umgebung bereitstellen.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem VPRI in den Verkehr gebracht wird, allen medizinischen Fachkräften, Krankenpflegekräften und Patienten/Pflegekräften, die voraussichtlich VPRI verschreiben, ausgeben oder anwenden, das folgende Informationspaket zur Verfügung gestellt wird:

- Schulungsmaterial für Krankenpflegekräfte und Patienten mit Gaucher-Krankheit, die eine häusliche Infusionstherapie erhalten;
- Leitfaden für medizinische Fachkräfte, die Patienten mit Gaucher-Krankheit behandeln.

Das Schulungsmaterial für Krankenpflegekräfte und Patienten mit Morbus Gaucher, die eine häusliche Infusionstherapie erhalten, muss die folgenden Kernelemente enthalten:

- Eine Beschreibung der korrekten Vorbereitung und Verabreichungstechnik
- Informationen über die Risiken des Produkts, insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen
- Das Infusionstagebuch sollte als Kommunikationsmittel für alle an der Infusion beteiligten Personen dienen. Es enthält:
 - Ein vom Arzt festzulegendes und zu erstellendes Infusionsprotokoll mit Angabe der Dosis, Infusionsgeschwindigkeit usw.
 - Informationen über Antikörpertests
 - Dokumentation der einzelnen Infusionen, Nebenwirkungen und der Maßnahmen, welche von der die Infusion verabreichenden Person ergriffen wurden
- Im Notfallplan legt der Arzt für jeden Patienten individuell das Vorgehen in einem Notfall fest.

Der Leitfaden für medizinische Fachkräfte, die Patienten mit Gaucher-Krankheit behandeln, muss die folgenden Kernelemente enthalten:

- Checkliste zur Feststellung der Patienteneignung vor Beginn häuslicher Infusionen:
 - Der Patient hat in der Klinik mindestens 3 VPRIV-Infusionen in Folge erhalten und diese gut vertragen (keine infusionsbedingten Reaktionen).
 - Der Patient wird als medizinisch stabil eingestuft.
 - Der Infusionszeitplan wurde in der Vergangenheit eingehalten.
 - Die ambulante Pflegekraft, der Patient und/oder Betreuer wurden in die häusliche Verabreichung der Infusion, die damit verbundenen Risiken und das Verhalten im Notfall eingewiesen.
 - Die ambulante Pflegekraft, der Patient und/oder Betreuer hat das Schulungsmaterial für Pflegekräfte/Patienten erhalten.
- Detaillierte Beschreibung der Verabreichung von VPRIV
- Anweisungen dazu, wann Nebenwirkungen und Ergebnisse von Antikörpertests an medizinische Fachkräfte oder den verschreibenden Arzt zu melden sind
- Informationen zur Durchführung von Antikörpertests auch im häuslichen Umfeld im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion oder herabgesetzten Wirksamkeit. Informationen dazu, wann Proben zu entnehmen sind, wo sie analysiert werden können und wie die Testergebnisse zu übermitteln sind
- Das Infusionstagebuch ist das Kommunikationsmittel für alle an der Infusion beteiligten Personen. Es sollte dem Patienten/Betreuer zur Verfügung gestellt werden. Es sollte enthalten:
 - Das vom Arzt festzulegende und zu erstellende Infusionsprotokoll mit Angabe der Dosis, Infusionsgeschwindigkeit usw. sowie etwaigen Änderungen
 - Eine Aufzeichnung der Infusionen, die von der die Infusionen vornehmenden Person tatsächlich verabreicht wurden, einschließlich Gesundheitszustand des Patienten vor, während und nach der Infusion sowie die ergriffenen Maßnahmen im Falle von Nebenwirkungen
- Im Notfallplan sollte der behandelnde Arzt detaillierte Angaben dazu machen, woran Überempfindlichkeitsreaktionen zu erkennen und wie sie zu behandeln sind. Der Notfallplan sollte individuell an den einzelnen Patienten angepasst sein.
- Der Arzt ist dafür verantwortlich, dass die ambulante Pflegekraft, der Patient und/oder Betreuer angemessen in der Vorbereitung, Verabreichung und Dokumentation der Infusionen geschult sind. Sie sind sich der Risiken bewusst und geschult, um in Notfällen angemessen zu handeln, einschließlich der Meldung von Nebenwirkungen an den behandelnden Arzt.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 400 EINHEITEN (Packung mit 1 Durchstechflasche)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VPRIV 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Velaglucerase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 400 Einheiten Velaglucerase alfa.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 100 Einheiten Velaglucerase alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch:
Sucrose
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Polysorbat 20
Weitere Informationen in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Sofort verwenden. Nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahren.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Bei Verfärbung oder Vorhandensein von Fremdpartikeln nicht verwenden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/646/002

13. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON – 400 EINHEITEN (Packung mit 5 Durchstechflaschen)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

VPRIV 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Velaglucerase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 400 Einheiten Velaglucerase alfa.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 100 Einheiten Velaglucerase alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch:
Sucrose
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Polysorbat 20
Weitere Informationen in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
5 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Sofort verwenden. Nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahren.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Bei Verfärbung oder Vorhandensein von Fremdpartikeln nicht verwenden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/646/005

13. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 400 EINHEITEN (Packung mit 25 Durchstechflaschen)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VPRIV 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Velaglucerase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 400 Einheiten Velaglucerase alfa.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 100 Einheiten Velaglucerase alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch:
Sucrose
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Polysorbat 20
Weitere Informationen in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
25 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Sofort verwenden. Nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahren.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Bei Verfärbung oder Vorhandensein von Fremdpartikeln nicht verwenden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/646/006

13. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE – 400 EINHEITEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

VPRIV 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Velaglucerase alfa
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

VPRIV 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Velaglucerase alfa

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind (siehe Abschnitt 4).

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist VPRIV und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von VPRIV beachten?
3. Wie ist VPRIV anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist VPRIV aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist VPRIV und wofür wird es angewendet?

VPRIV ist eine Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) für Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1.

Morbus Gaucher ist eine genetische Erkrankung. Sie wird dadurch verursacht, dass das Enzym Glucocerebrosidase nicht oder nur in unzureichendem Maße vorhanden ist. Wenn dieses Enzym fehlt oder nicht richtig arbeitet, sammeln sich in den Körperzellen so genannte Glucocerebroside an. Durch die Ansammlung dieser Stoffe werden die Anzeichen und Symptome verursacht, die bei Menschen mit Morbus Gaucher auftreten.

VPRIV enthält eine als Velaglucerase bezeichnete Substanz, die bei Patienten mit Morbus Gaucher das fehlende oder nicht richtig arbeitende Enzym Glucocerebrosidase ersetzen soll.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von VPRIV beachten?

VPRIV darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie schwer allergisch gegen Velaglucerase alfa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie VPRIV anwenden.

- Wenn Sie mit VPRIV behandelt werden, können bei Ihnen während oder nach einer Infusion Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?). Diese Nebenwirkungen werden als infusionsbedingte Reaktionen bezeichnet und können sich in Form einer Überempfindlichkeitsreaktion mit Symptomen wie Übelkeit, Ausschlag, Atemnot, Rückenschmerzen, Brustkorbsbeschwerden (Engegefühl in der Brust), Nesselausschlag, Gelenkschmerzen oder Kopfschmerzen äußern.
- Abgesehen von den Symptomen von Überempfindlichkeitsreaktionen können infusionsbedingte Reaktionen auch als Schwindel, hoher Blutdruck, Ermüdung, Fieber, Juckreiz, verschwommenes Sehen oder Erbrechen in Erscheinung treten.
- Wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt, **müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren.**

- Sie erhalten dann möglicherweise weitere Arzneimittel, um diese Reaktion zu behandeln oder in Zukunft zu verhindern. Zu diesen Arzneimitteln können Arzneimittel zur Behandlung von Allergien (Antihistaminiaka), Medikamente zur Behandlung von Fieber (Antipyretika) und cortisonartige Medikamente (Corticosteroide) gehören.
- Wenn eine schwerwiegende Reaktion auftritt, wird Ihr Arzt die intravenöse Infusion sofort abbrechen und eine entsprechende medizinische Behandlung einleiten.
- Bei schwerwiegenden Reaktionen und/oder wenn das Arzneimittel nicht mehr wirkt, wird Ihr Arzt einen Bluttest auf bestimmte Antikörper durchführen, die das Ergebnis der Behandlung beeinträchtigen könnten.
- Der Arzt oder das medizinische Fachpersonal kann entscheiden, die Behandlung mit VPRIV fortzusetzen, auch wenn eine infusionsbedingte Reaktion aufgetreten ist. Ihr Zustand wird sorgfältig überwacht.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit bei anderen EET für Morbus Gaucher bereits infusionsbedingte Reaktionen hatten.

Kinder

Nicht bei Kindern unter 4 Jahren anwenden, da keine Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Altersgruppe vorliegen.

Anwendung von VPRIV zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Schwangerschaft

Morbus Gaucher kann bei Frauen während der Schwangerschaft und für einige Wochen nach der Geburt aktiver werden. Frauen mit Morbus Gaucher, die schwanger sind oder schwanger werden möchten, sollten mit ihrem Arzt sprechen, bevor dieses Arzneimittel angewendet wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob VPRIV in die Muttermilch übergehen kann. Wenn Sie stillen oder stillen möchten, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen, bevor dieses Arzneimittel angewendet wird. Ihr Arzt wird Ihnen dann helfen zu entscheiden, ob Sie abstillen oder VPRIV absetzen sollten. Dabei wird der Nutzen des Stillens für das Baby gegenüber dem Nutzen von VPRIV für die Mutter abgewogen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VPRIV hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

VPRIV enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 12,15 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 0,6 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist VPRIV anzuwenden?

Dieses Arzneimittel darf nur unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der mit der Behandlung von Morbus Gaucher vertraut ist. Es wird von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal in Form einer intravenösen Infusion gegeben.

Dosis

Die empfohlene Dosis beträgt 60 Einheiten/kg jede zweite Woche.

Wenn Sie zurzeit wegen Morbus Gaucher eine andere EET erhalten und Ihr Arzt Sie auf VPRIV umstellen möchte, können Sie VPRIV zunächst in der gleichen Dosierung und nach dem gleichen Schema wie die andere EET erhalten.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

VPRIV kann bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 4 bis 17 Jahren) in der gleichen Dosis und mit der gleichen Häufigkeit wie bei Erwachsenen angewendet werden.

Anwendung bei älteren Patienten

VPRIV kann bei älteren Patienten (über 65 Jahre) mit der gleichen Dosis und Häufigkeit wie bei anderen erwachsenen Patienten angewendet werden.

Ansprechen auf die Behandlung

Ihr Arzt wird überwachen, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, und Ihre Dosis möglicherweise im Laufe der Zeit (nach oben oder unten) verändern.

Wenn Sie die Infusionen in der Klinik gut vertragen, können Sie Ihre Infusionen möglicherweise auch bei sich zu Hause von Ihrem Arzt oder von einer medizinischen Fachkraft erhalten.

Anwendung

VPRIV ist in einer Durchstechflasche als verdichtetes Pulver erhältlich, das mit sterilem Wasser vermischt und anschließend vor der intravenösen Infusion in isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion weiter verdünnt wird.

Nach der Zubereitung gibt Ihnen Ihr Arzt oder eine medizinische Fachkraft das Arzneimittel in einem Zeitraum von 60 Minuten über einen Venentropf (intravenöse Infusion).

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) kam es bei Patienten zu einer schweren allergischen Reaktion mit Atemnot, Beschwerden im Brustkorb (Engegefühl), Übelkeit (Nausea) und Schwellung des Gesichts, der Lippen, Zunge oder des Rachens (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion). Häufig ist auch eine allergische Hautreaktion, z. B. Nesselsucht, starker Ausschlag oder Juckreiz. Bitte informieren Sie in solchen Fällen unverzüglich Ihren Arzt.

Die meisten Nebenwirkungen, einschließlich der allergischen Reaktionen, traten während der Infusion oder kurz danach auf. Solche Nebenwirkungen werden als infusionsbedingte Reaktionen bezeichnet. Andere infusionsbedingte Reaktionen, die sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) auftraten, waren Kopfschmerz, Schwindel, Fieber/erhöhte Körpertemperatur, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen und Müdigkeit sowie erhöhter Blutdruck (häufig gemeldet), verschwommenes Sehen und Erbrechen (gelegentlich gemeldet). Falls solche Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Weitere Nebenwirkungen sind:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:

- Knochenschmerzen
- Schwäche/ Kraftverlust
- Magenschmerzen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:

- durch eine Verlängerung der Zeit, bis eine Wunde aufhört zu bluten, kann es zu einer Neigung zu leichten/spontanen Blutungen/leichten Blutergüssen kommen
- Hautrötung
- Schneller Herzschlag
- Entwicklung von Antikörpern gegen VPRIV (siehe Abschnitt 2)
- Verminderter Blutdruck

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist VPRIV aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und dem Etikett nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rekonstituierte und verdünnte Infusionslösung:

Sofort verwenden. Nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahren.

Sie dürfen die Lösung nicht verwenden, wenn sie verfärbt ist oder Fremdpartikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was VPRIV enthält

- Der Wirkstoff ist: Velaglucerase alfa.
Jede Durchstechflasche enthält 400 Einheiten Velaglucerase alfa.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 100 Einheiten Velaglucerase alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat und Polysorbit 20 (siehe Abschnitt 2 „VPRIV enthält Natrium“).

Wie VPRIV aussieht und Inhalt der Packung

20 ml-Durchstechflasche aus Glas, die ein weißes bis cremefarbiges Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält.

Packungen mit 1, 5 oder 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
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

España

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

France

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

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
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

Österreich

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

Polška

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

VPRIV ist ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Es muss rekonstituiert und verdünnt werden und ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. VPRIV ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt und wird durch einen 0,2 oder 0,22 µm-Filter angewendet. Nicht verwendete Lösung ist zu entsorgen. VPRIV darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Infusion gegeben werden, da die Kompatibilität in einer Lösung mit anderen Arzneimitteln nicht geprüft worden ist. Das gesamte Infusionsvolumen ist innerhalb eines Zeitraums von 60 Minuten zu geben.

Verwenden Sie die aseptische Technik.

Bereiten Sie VPRIV wie folgt zu:

1. Ermitteln Sie die Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen anhand des Körpergewichts des Patienten und der verordneten Dosis.
2. Nehmen Sie die erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank.
Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche mit sterilem Wasser für Injektionszwecke:

Größe der Durchstechflasche	Wasser für Injektionszwecke
400 Einheiten	4,3 ml
3. Mischen Sie bei der Rekonstitution den Inhalt der Durchstechflaschen vorsichtig. Schütteln Sie nicht.
4. Prüfen Sie vor der Verdünnung die Lösung in den Durchstechflaschen optisch, sie sollte klar bis leicht opaleszent und farblos sein. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn sie verfärbt ist oder Fremdpartikel enthält.
5. Entnehmen Sie das berechnete Volumen des Arzneimittels aus der entsprechenden Anzahl der Durchstechflaschen. Ein Teil der Lösung wird in der Durchstechflasche übrig bleiben:

Größe der Durchstechflasche	Extrahierbares Volumen
400 Einheiten	4,0 ml
6. Verdünnen Sie das benötigte Gesamtvolumen in 100 ml einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung. Vorsichtig vermischen. Nicht schütteln. Führen Sie die Infusion innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution durch.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls Sie dieses nicht sofort verwenden, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung bis zur Anwendung verantwortlich. Sie dürfen dabei 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten.

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Beseitigen Sie nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial entsprechend den nationalen Anforderungen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, dokumentieren Sie die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig.