

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VPRIV 400 eenheden poeder voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 400 eenheden\* velaglucerase alfa\*\*.

Na reconstitutie bevat één ml van de oplossing 100 eenheden velaglucerase alfa.

\*Een eenheid enzym wordt gedefinieerd als de hoeveelheid enzym die nodig is om bij een temperatuur van 37 °C per minuut één micromol p-nitrofenyl β-D-glucopyranoside om te zetten in p-nitrofenol.

\*\*geproduceerd in een HT-1080 humane fibroblast cellijn door middel van recombinant-DNA technologie.

### Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 12,15 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken wit poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

VPRIV is geïndiceerd voor gebruik als langdurige enzymvervangings therapie (EVT) bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met VPRIV moet plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaren is in het behandelen van patiënten met de ziekte van Gaucher.

#### Dosering

De aanbevolen dosis is 60 eenheden/kg eens per twee weken toegediend.

Dosisaanpassingen kunnen voor iedere patiënt individueel worden toegepast om de therapeutische doelstellingen te bereiken en te behouden. In klinisch onderzoek werden doseringen onderzocht van 15 tot 60 eenheden/kg eens per twee weken. Doseringen van meer dan 60 eenheden/kg zijn niet onderzocht.

Patiënten die reeds behandeld worden met imiglucerase enzymvervangings therapie voor de ziekte van Gaucher type 1 kunnen overschakelen naar VPRIV aan dezelfde dosering en frequentie.

## Speciale populaties

### *Ouderen (≥65 jaar)*

Oudere patiënten kunnen behandeld worden binnen hetzelfde dosisbereik (15 tot 60 eenheden/kg) als andere volwassen patiënten (zie rubriek 5.1).

### *Nierinsufficiëntie*

Op basis van de huidige kennis van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van velaglucerase alfa wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2.).

### *Leverinsufficiëntie*

Op basis van de huidige kennis van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van velaglucerase alfa wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2.).

### *Pediatrische patiënten*

Twintig van de 94 patiënten (21%) die tijdens klinisch onderzoek velaglucerase alfa kregen toegediend, waren gesitueerd binnen de pediatrische en adolescentie leeftijdscategorie (4 tot 17 jaar). De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen waren gelijkaardig bij pediatrische en volwassen patiënten. (zie rubriek 5.1 voor meer informatie).

De veiligheid en werkzaamheid van velaglucerase alfa bij kinderen in de leeftijd tot 4 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## Wijze van toediening

Uitsluitend voor gebruik als intraveneuze infusie.

Toe te dienen als een intraveneuze infusie gedurende 60 minuten.

Moet worden toegediend met behulp van een 0,22 µm filter.

Toediening bij de patiënt thuis onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg kan uitsluitend overwogen worden voor patiënten die minstens drie infusies hebben gekregen die goed werden verdragen. Er moet onmiddellijk geschikte medische ondersteuning, waaronder personeel dat terdege is opgeleid voor spoedeisende situaties, voorhanden zijn wanneer velaglucerase alfa wordt toegediend. Als anafylactische of andere acute reacties optreden, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en geschikte medische behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Ernstige allergische reactie op het werkzame bestanddeel of op één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties, waaronder symptomen die overeenstemmen met anafylaxie, zijn gemeld bij patiënten tijdens klinisch onderzoek en tijdens ervaring na het in de handel brengen. De meeste overgevoeligheidsreacties treden doorgaans binnen 12 uur na de infusie op. De vaakst gemelde

symptomen van overgevoeligheid zijn nausea, rash, dyspneu, rugpijn, ongemak op de borst (waaronder beklemd gevoel op de borst), urticaria, artralgie en hoofdpijn.

### Infusiegerelateerde reacties

Een infusiegerelateerde reactie wordt gedefinieerd als een bijwerking die optreedt binnen 24 uur na het begin van een infusie met velaglucerase alfa. De meest waargenomen bijwerkingen bij patiënten die in klinisch onderzoek behandeld werden, waren infusiegerelateerde reacties (IRR's). Een IRR treedt vaak op als een overgevoeligheidsreactie. De vaakst gemelde symptomen van overgevoeligheid zijn nausea, rash, dyspneu, rugpijn, ongemak op de borst (waaronder beklemd gevoel op de borst), urticaria, artralgie en hoofdpijn. In klinisch onderzoek en tijdens ervaring na het in de handel brengen, zijn bij patiënten symptomen gemeld die overeenkomen met anafylaxie. Naast de symptomen waarmee overgevoeligheidsreacties gepaard gaan, kunnen IRR's zich ook uiten in vermoeidheid, duizeligheid, pyrexie, bloeddrukverhoging, pruritus of wazig zicht. Bij behandelingsnaïeve patiënten traden de meeste infusiegerelateerde reacties op tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling.

### Het voorkomen en behandelen van infusiegerelateerde reacties, inclusief overgevoeligheidsreacties

De behandeling van infusiegerelateerde reacties moet plaatsvinden op basis van de ernst van de reactie en kan onder meer bestaan uit een vertraging van de infusiesnelheid, een behandeling met geneesmiddelen zoals antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroïden, en/of een onderbreking van de behandeling gevolgd door een hervatting aan een verlengde infusietijd.

Wegens het risico op overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, moet er onmiddellijk geschikte medische ondersteuning, waaronder personeel dat terdege is opgeleid voor spoedeisende situaties, voorhanden zijn wanneer velaglucerase alfa wordt toegediend. Als er in het ziekenhuis of bij de patiënt thuis een anafylactische of andere acute reactie optreedt, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en geschikte medische behandeling worden ingesteld. Voor patiënten die thuis een anafylactische reactie krijgen, moet worden overwogen om de behandeling voort te zetten in een klinische omgeving.

De behandeling dient met waakzaamheid te worden benaderd bij patiënten die in het verleden reeds symptomen van overgevoeligheid voor velaglucerase alfa of voor een andere enzymvervangingstherapie hebben vertoond.

Een behandeling vooraf met antihistaminica en/of corticosteroïden kan opeenvolgende reacties voorkomen in gevallen waarbij in het verleden een symptomatische behandeling nodig was.

### Immunogeniciteit

Antistoffen kunnen een rol spelen bij behandeling gerelateerde reacties die optreden bij het gebruik van velaglucerase alfa. Om dit verband verder te onderzoeken, dienen patiënten - in geval van ernstige infusiegerelateerde reacties en in geval van gebrek of verlies van de werkzaamheid - getest te worden op de aanwezigheid van antistoffen en dienen de resultaten hiervan aan het bedrijf te worden meegedeeld.

In klinische onderzoeken ontwikkelde één op de 94 (1%) patiënten IgG-antistoffen tegen velaglucerase alfa. In dit ene geval werd door middel van een in vitro test vastgesteld dat de antistoffen een neutraliserend effect hadden. Bij deze patiënt werden geen infusiegerelateerde reacties gerapporteerd. Geen enkele patiënt ontwikkelde IgE-antistoffen tegen velaglucerase alfa.

### Natrium

Dit geneesmiddel bevat 12,15 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Patiënten die de ziekte van Gaucher hebben en zwanger worden, kunnen tijdens de zwangerschap en de kraamperiode een periode van verhoogde ziekteactiviteit ervaren. Bij vrouwen met de ziekte van Gaucher die overwegen zwanger te worden, dient men de risico's en voordelen tegen elkaar af te wegen.

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van velaglucerase alfa bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Zorgvuldige monitoring van de zwangerschap en klinische manifestaties van de ziekte van Gaucher is noodzakelijk voor de individuele aanpassing van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

##### Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van velaglucerase alfa/metabolieten in de moedermelk. Velaglucerase is een synthetische vorm van bèta-glucocerebrosidase, een natuurlijke component van moedermelk. Bij studies met andere vormen van bèta-glucocerebrosidase is het enzym in een zeer kleine hoeveelheid gevonden in moedermelk. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met VPRIV moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen..

##### Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

VPRIV heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen bij patiënten in klinische onderzoeken waren overgevoeligheidsreacties (2,1%).

De meest voorkomende bijwerkingen waren infusiegerelateerde reacties (39,4%). De meest waargenomen symptomen van infusiegerelateerde reacties waren: hoofdpijn, duizeligheid, hypotensie, hypertensie, nausea, vermoeidheid/asthenie, en pyrexie/lichaamstemperatuur verhoogd (zie rubriek 4.4 voor meer informatie). De enige bijwerking die tot een onderbreking van de behandeling leidde, was een infusiegerelateerde reactie.

## Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 werden gemeld, staan vermeld in Tabel 1. De gegevens zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie volgens de gegevensbank MedDRA. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) en soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1: Bijwerkingen gemeld met VPRIV bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1.**

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
Immuunsysteemaandoeningen		overgevoeligheidsreacties (waaronder dermatitis allergisch en anafylactische*/anafylactoïde reacties)	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid		
Oogaandoeningen			wazig zicht*
Hartaandoeningen		tachycardie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu*	
Bloedvataandoeningen		hypertensie, hypotensie, roodheid van het gezicht	
Maagdarmsstelselaandoeningen	buikpijn/bovenbuikpijn	nausea	Braken*
Huid- en onderhuidaandoeningen		rash, urticaria, pruritus*	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	botpijn, artralgie, rugpijn		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	infusiegerelateerde reactie, asthenie/vermoeidheid, pyrexie/lichaamstemperatuur verhoogd	ongemak op de borst*	
Onderzoeken		geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, positief voor neutraliserende antistoffen	

\*Bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen

## Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

### Braken

In sommige gevallen kan braken ernstig zijn. Braken treedt meestal op tijdens de infusie en tot 24 uur na de infusie.

Andere speciale populaties

### Oudere patiënten (≥65 jaar)

Het veiligheidsprofiel van VPRIV in klinisch onderzoek bij patiënten van 65 jaar en ouder was soortgelijk aan het veiligheidsprofiel dat wordt waargenomen bij andere volwassen patiënten.

### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van VPRIV in klinisch onderzoek bij kinderen en adolescenten van 4 tot 17 jaar was soortgelijk aan het veiligheidsprofiel dat wordt waargenomen bij volwassen patiënten.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is beperkte informatie beschikbaar over overdosering van velaglucerase alfa. Bij de meerderheid van de meldingen van overdosering werden geen aanvullende bijwerkingen waargenomen. In geval van accidentele of intentionele overdosering, moet de patiënt echter wel nauwlettend in de gaten worden gehouden en moet de behandeling zowel symptomatisch als ondersteunend gebeuren. Er is geen antidotum voorhanden. In klinisch onderzoek was de maximale dosis velaglucerase alfa 60 eenheden/kg (zie rubriek 4.4).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Andere spijsverterings- en stofwisselingsmiddelen, enzymen, ATC-code: A16AB10.

De ziekte van Gaucher is een autosomale recessieve aandoening die veroorzaakt wordt door mutaties van het GBA-gen met als gevolg een deficiëntie van het lysosomale enzym beta-glucocerebrosidase. Deze enzymdeficiëntie veroorzaakt een stapeling van glucocerebroside in voornamelijk macrofagen, waardoor er zich schuimcellen of 'Gaucher-cellen' gaan vormen. Bij deze lysosomale stapelingsziekte wijzen de klinische eigenschappen op de verdeling van Gaucher-cellen in de lever, de milt, het beenmerg, het skelet en de longen. De accumulatie van glucocerebroside in de lever en de milt leidt tot organomegalie. Aantasting van het bot leidt tot skeletafwijkingen en misvormingen evenals crises van botpijn. Afzettingen in het beenmerg en sekwestratie in de milt leiden tot klinisch significante anemie en trombocytopenie.

Het werkzame bestanddeel van VPRIV is velaglucerase alfa, dat in een humane cellijn wordt geproduceerd door middel van genactivatietechnologie. Velaglucerase alfa is een glycoproteïne. De monomeer is circa 63 kDa, heeft 497 aminozuren en dezelfde aminozuresequentie als het natuurlijke humane enzym glucocerebrosidase. Er zijn 5 potentiële N-gebonden glycosylatie sites, waarvan er vier bezet zijn. Velaglucerase alfa wordt geproduceerd zodat het voornamelijk glycanen van het hoogmannose-type bevat om de internalisatie van het enzym door de fagocytair targetcellen via de mannose-receptor te bevorderen.

Velaglucerase alfa is een aanvulling of vervanging van beta-glucocerebrosidase, het enzym dat de hydrolyse van glucocerebroside naar glucose en ceramide in het lysosoom katalyseert, waardoor de hoeveelheid geaccumuleerde glucocerebroside wordt verminderd en de pathofysiologie van de ziekte van Gaucher wordt gecorrigeerd. Velaglucerase alfa verhoogt de hemoglobineconcentratie en het

aantal bloedplaatjes en vermindert het lever- en miltvolume bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1.

Bij onderzoeken 025EXT en 034 kregen de patiënten een thuisbehandeling aangeboden. Bij onderzoek 025EXT, kregen 7 van de 10 patiënten minstens eenmaal gedurende 60 maanden behandeling een thuisbehandeling. Bij onderzoek 034, kregen 25 van de 40 patiënten minstens eenmaal gedurende het 12 maanden durende onderzoek een thuisbehandeling.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Onderzoeken bij behandelingsnaïeve patiënten*

Onderzoek 025 was een 9 maanden durend open-label onderzoek met 12 volwassenen ( $\geq 18$  jaar) patiënten die naïef waren voor EVT (gedefinieerd als niet behandeld met EVT gedurende een periode van minstens 12 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek). Velaglucerase alfa werd aanvankelijk toegediend met dosisescalatie bij de eerste 3 patiënten (15, 30, 60 eenheden/kg) terwijl de 9 overige patiënten de behandeling begonnen aan 60 eenheden/kg.

Er werden klinisch significante verbeteringen waargenomen ten opzichte van de uitgangswaarden voor hemoglobineconcentratie en het aantal bloedplaatjes en dit reeds op 3 maanden en tevens voor het volume van de lever en milt op 6 en op 9 maanden na aanvang van de behandeling met velaglucerase alfa.

Tien patiënten die onderzoek 025 volledig doorliepen, namen deel aan een open-label extensieonderzoek (025EXT), waarvan 8 patiënten dit onderzoek voltooiden. Na minstens 12 maanden van onafgebroken behandeling met velaglucerase alfa slaagden alle patiënten erin om de dosis velaglucerase alfa stapsgewijs te verlagen van 60 naar 30 eenheden/kg nadat minstens 2 van de 4 therapeutische doelstellingen van EVT voor 'Jaar 1' werden bereikt voor de ziekte van Gaucher type 1. De patiënten kregen doseringen toegediend van 30 tot 60 eenheden/kg (mediane dosis 35 eenheden/kg) en dit eens per twee weken gedurende maximum 84 maanden (7 jaar). Gedurende de behandeling bleef er een langdurige klinische werking aangetoond, die werd waargenomen op basis van verbeteringen in de hemoglobineconcentratie en het aantal bloedplaatjes en een afname van het lever- en miltvolume.

Na 57 maanden hadden 8 van de 8 patiënten een afname van minstens 2 punten bereikt op de Bone Marrow Burden (BMB)-score voor de lumbale wervelkolom, beoordeeld op basis van een MRI-scan. Verbeteringen van de gemiddelde Z-scores voor botmineraaldichtheid (BMD) van de lumbale wervelkolom en de femurhals ten opzichte van de uitgangswaarden werden respectievelijk waargenomen op maand 24 (0,4; 95% BI 0,1, 0,7) en maand 33 (0,4; 95% BI 0,2, 0,6). Na zeven jaar behandeling bedroeg de gemiddelde toename in de Z-scores ten opzichte van de uitgangswaarden 0,7 (95% BI 0,4, 1,0) voor de lumbale wervelkolom en 0,5 (95% BI 0,2, 0,7) voor de femurhals. Er werden geen patiënten ingedeeld in een ernstigere WHO-classificatie van botdichtheid ten opzichte van de uitgangssituatie.

Onderzoek 032 was een 12 maanden durend gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen ter evaluatie van de werkzaamheid met 25 patiënten van 2 jaar en ouder die naïef waren voor EVT (gedefinieerd als niet met EVT behandeld gedurende een periode van minstens 30 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek). De patiënten dienden anemie te hebben die gerelateerd was aan de ziekte van Gaucher in combinatie met ofwel trombocytopenie ofwel organomegalie. De patiënten werden gerandomiseerd en kregen velaglucerase alfa toegediend aan doseringen van ofwel 45 eenheden/kg (N=13) ofwel 60 eenheden/kg (N=12) en dit eens per twee weken.

Velaglucerase alfa 60 eenheden/kg via intraveneuze toediening eens per twee weken resulteerde in klinisch significante verhogingen ten opzichte van de uitgangswaarden voor de gemiddelde hemoglobineconcentratie (+2,4 g/dl) en het aantal bloedplaatjes ( $+50,9 \times 10^9/l$ ), terwijl het levervolume van 1,46 tot 1,22 maal het normale volume was afgenomen (gemiddelde afname van 17%) en het miltvolume van 14,0 tot 5,75 maal het normale volume was afgenomen (gemiddelde afname van 50%). In de 45 eenheden/kg dosisgroep werden significante verhogingen waargenomen



ten opzichte van de uitgangswaarden voor de hemoglobineconcentratie (+2,4 g/dl) en het aantal bloedplaatjes (+40,9 x 10<sup>9</sup>/l), terwijl het levervolume van 1,40 tot 1,24 maal het normale volume was afgenomen (gemiddelde afname van 6%) en het miltvolume van 14,5 tot 9,50 maal het normale volume was afgenomen (gemiddelde afname van 40%).

Onderzoek 039 was een 9 maanden durend gerandomiseerd, dubbelblind, non-inferioriteit, actieve comparator (imiglucerase) -gecontroleerd onderzoek met parallele groepen ter evaluatie van de werkzaamheid met 34 patiënten van 2 jaar en ouder die naïef waren voor EVT (gedefinieerd als niet met EVT behandeld gedurende een periode van minstens 12 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek). De patiënten dienden anemie te hebben die gerelateerd was aan de ziekte van Gaucher in combinatie met ofwel trombocytopenie ofwel organomegalie. De patiënten kregen eens per twee weken ofwel 60 eenheden/kg velaglucerase alfa (N=17) ofwel 60 eenheden/kg imiglucerase (N=17) toegediend.

Na 9 maanden behandeling met velaglucerase alfa bedroeg de gemiddelde absolute toename in de hemoglobineconcentratie ten opzichte van de uitgangswaarde 1,624 g/dl ( $\pm$  0,223 SE). Er werd aangetoond dat deze toename van de hemoglobineconcentratie klinisch en statistisch niet inferieur was aan imiglucerase (gemiddeld verschil van de verandering tussen beide behandelingen vanaf de uitgangswaarde tot 9 maanden [velaglucerase alfa – imiglucerase]: 0,135 g/dl). Er waren geen statistisch significante verschillen tussen velaglucerase alfa en imiglucerase met betrekking tot veranderingen in het aantal bloedplaatjes en in het volume van de lever en de milt na 9 maanden behandeling met velaglucerase alfa en tot de eerste hemoglobinerespons (gedefinieerd als een toename van 1 g/dl t.o.v. de uitgangswaarde).

#### *Onderzoek bij patiënten die van een imiglucerasebehandeling naar VPRIV overschakelen*

Onderzoek 034 was een 12 maanden durend open-label veiligheidsonderzoek bij 40 patiënten van 2 jaar en ouder die in behandeling waren met imiglucerase aan doseringen van 15 tot 60 eenheden/kg en dit gedurende minimum 30 opeenvolgende maanden. De patiënten dienden minstens 6 maanden vóór deelname aan het onderzoek een stabiele imiglucerase-dosering te hebben bereikt. De behandeling met velaglucerase alfa werd toegediend aan hetzelfde aantal eenheden en hetzelfde behandelingsschema als de imiglucerase-dosering. De hemoglobineconcentratie en het aantal bloedplaatjes werden geëvalueerd als veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde, die gedefinieerd werd als het einde van de imiglucerasebehandeling.

Bij patiënten die van imiglucerase naar velaglucerase alfa overschakelden, bleven de hemoglobineconcentratie en het aantal bloedplaatjes gedurende een behandelingsperiode van 12 maanden het therapeutisch niveau behouden.

Onderzoek 058 was een open-label klinische veiligheidsonderzoek bij 211 patiënten, waarvan 205 patiënten eerder behandeld waren met imiglucerase, 6 patiënten naïef waren voor de behandeling, en 57 patiënten 65 jaar of ouder waren (56/57 schakelden over van imiglucerase naar velaglucerase alfa). Patiënten die overschakelden van imiglucerase kregen nu eens per twee weken velaglucerase alfa-infusies met hetzelfde aantal eenheden als hun dosis imiglucerase binnen een dosisbereik van 15 tot 60 eenheden/kg. Patiënten die overschakelden van een dosis <15 eenheden/kg imiglucerase kregen een dosis velaglucerase alfa van 15 eenheden/kg.

Patiënten die eerder behandeld werden met imiglucerase kregen gemiddeld 8 velaglucerase alfa-infusies met een mediane behandelingsduur van 15,1 weken. Bij deze patiënten was het veiligheidsprofiel soortgelijk aan het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in andere klinische onderzoeken. Slechts 1 van de 163 geëvalueerde patiënten ontwikkelde tijdens het onderzoek anti-velaglucerase alfa antistoffen.

Bij patiënten die eerder behandeld werden met imiglucerase werden de gemiddelde hemoglobineconcentratie en het aantal bloedplaatjes gedurende het onderzoek behouden en bleven deze waarden binnen de referentie-intervallen.

### Extensieonderzoek 044

In totaal werden 95 patiënten (73 volwassenen en 22 kinderen) die aan onderzoeken 032, 034 en 039 hadden deelgenomen, geïnccludeerd in de open-label extensieonderzoek, waar ze behandeld werden met velaglucerase alfa. 57 patiënten waren behandelingsnaïef. Alle patiënten kregen gedurende minstens 2 jaar EVT en werden gemiddeld gedurende 4,5 jaar gevolgd (min. 2,3 jaar, max. 5,8 jaar).

In dit onderzoek werden de hemoglobineconcentratie, het aantal bloedplaatjes, het levervolume en het miltvolume beoordeeld bij therapienaïeve patiënten na 24 maanden behandeling. De resultaten hiervan worden weergegeven in Tabel 2.

**Tabel 2: Resultaten na 24 maanden – verandering ten opzichte van de uitgangswaarden – Onderzoek 044, ITT-populatie**

<b>Klinische parameters</b>	<b>Totale velaglucerase alfa-groep (N=39)</b>	<b>Patiënten behandeld met imiglucerase gedurende 9 maanden en vervolgens velaglucerase alfa gedurende 15 maanden (N=16)</b>	<b>Patiënten die overschakelden van langdurige behandeling met imiglucerase naar velaglucerase alfa (N=38)</b>
	<b>- Gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarden (95% BI)</b>	<b>- Gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarden (95% BI)</b>	<b>- Gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarden (95% BI)</b>
Hemoglobineconcentratie (g/dL)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Aantal bloedplaatjes (x 10 <sup>9</sup> /L)	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Genormaliseerd levervolume* (%LG)	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)
Genormaliseerd miltvolume* (%LG) <sup>§</sup>	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; - 0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)

<sup>§</sup> Exclusief splenectomiepatiënten. N=30, 6 en 34 voor de 3 bovenvermelde groepen.  
\*Genormaliseerd lever- en miltvolume worden uitgedrukt in percentage van het lichaamsgewicht. Een normale milt wordt gedefinieerd als 0,2% van het lichaamsgewicht; een normale lever als 2,5% van het lichaamsgewicht  
Opmerking: Imputatie werd toegepast op intermitterend ontbrekende gegevens.

In dit onderzoek werd de BMD beoordeeld op basis van dual röntgen absorptiometrie van de lumbale wervelkolom en de femurhals. Bij 31 behandelingsnaïeve, volwassen patiënten die behandeld werden met velaglucerase alfa, bedroeg de gemiddelde Z-score voor BMD van de lumbale wervelkolom -1,820 (95% BI: -2,21; -1,43) in de uitgangssituatie. Na 24 maanden behandeling met velaglucerase alfa steeg deze score met 0,62 (95% BI: 0,39; 0,84) ten opzichte van de uitgangswaarden. Vergelijkbare resultaten werden gezien bij behandelingsnaïeve patiënten die gedurende 9 maanden imiglucerase en vervolgens gedurende 15 maanden velaglucerase alfa hadden gekregen. Bij patiënten die van langdurige behandeling met imiglucerase naar velaglucerase alfa overschakelden, werd de BMD van de lumbale wervelkolom na 24 maanden behouden. Er werd echter geen significante verandering waargenomen in de BMD van de femurhals.

Bij pediatrie patiënten (leeftijdsgroep van 4 tot 17 jaar werd onderzocht) werden na 60 maanden behandeling in de totale behandelingsnaïeve populatie toenamen in de gemiddelde Z-score voor lengte gezien, wat erop wijst dat velaglucerase alfa een gunstig behandelingseffect heeft op de lineaire groei. Vergelijkbare behandelingseffecten werden na 48 maanden gezien bij pediatrie patiënten die 9 maanden imiglucerase en vervolgens velaglucerase alfa hadden gekregen. Pediatrie patiënten die

van een langdurige behandeling met imiglucerase naar velaglucerase alfa overschakelden in onderzoek 034, hadden gemiddeld hogere Z-scores voor lengte in de uitgangssituatie en hun gemiddelde Z-scores voor lengte bleven na verloop van tijd stabiel.

Deze behandelingseffecten op de hemoglobineconcentratie, het aantal bloedplaatjes, de orgaanvolumes, de botmineraaldichtheid en de lengte bleven tot het einde van het onderzoek behouden.

### Pediatrische patiënten

Het gebruik in de leeftijdsgroep van 4 tot 17 jaar wordt ondersteund door bewijs uit gecontroleerd onderzoek bij volwassenen en pediatrische [20 van 94 (21%)] patiënten. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen waren gelijkaardig bij pediatrische en volwassen patiënten. Het onderzoek liet de inclusie toe van patiënten van 2 jaar en ouder en men verwacht dat de veiligheids- en werkzaamheidsprofielen gelijkaardig zullen zijn tot de minimumleeftijd van 2 jaar. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 4 jaar. Het effect op de lengte werd beoordeeld in onderzoek 044 (zie rubriek 5.1, *extensieonderzoek 044*).

Fase I/II-onderzoek HGT-GCB-068 werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van velaglucerase alfa EVT bij behandelingsnaïeve kinderen en adolescenten met de ziekte van Gaucher type 3 te onderzoeken. Dit was een multicentrische, open-label onderzoek waarin 60 E/kg velaglucerase alfa gedurende 12 maanden aan 6 patiënten (2 tot 17 jaar oud bij opname) met een bevestigde diagnose van de ziekte van Gaucher type 3 eens per twee weken door middel van intraveneuze infusie werd toegediend.

In dit kleine, verkennend onderzoek stemden de niet-neurologische werkzaamheidsbevindingen en het veiligheidsprofiel van intraveneuze velaglucerase alfa bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 3 overeen met die waargenomen bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1. Er was niets dat duidde op significante verbeteringen van de neurologische manifestaties van de ziekte van Gaucher type 3, behalve bij één patiënt in dit onderzoek.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met VPRIV in alle subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Gaucher type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij kinderen).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Er waren geen duidelijke farmacokinetische verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke patiënten met de ziekte van Gaucher type I. Geen enkele proefpersoon in de farmacokinetische studies testte positief voor anti-velaglucerase alfa antistoffen op de dagen van farmacokinetische evaluatie. Bijgevolg was het niet mogelijk om het effect te evalueren van de antistoffenrespons op het farmacokinetisch profiel van velaglucerase alfa.

### Absorptie

De concentratie velaglucerase alfa in het bloed steeg snel gedurende de eerste 20 minuten van de 60 minuten durende infusie, waarna deze stijging stabiliseerde. De  $C_{max}$  werd over het algemeen tussen 40 en 60 minuten na aanvang van de infusie bereikt. Na afloop van de infusie was er een snelle monofasische of bifasische daling van de concentratie velaglucerase alfa in het bloed met een gemiddelde  $t_{1/2}$  tussen 5 en 12 minuten bij doseringen van 15, 30, 45, en 60 eenheden/kg.

### Distributie

Velaglucerase alfa vertoonde bij benadering een lineair (d.w.z. eerste orde) farmacokinetisch profiel en de  $C_{max}$  en AUC stegen nagenoeg proportioneel t.o.v. de dosis in het dosisbereik van 15 tot 60 eenheden/kg. Het steady state verdelingsvolume bedroeg ongeveer 10% van het lichaamsgewicht.

De hoge klaring van velaglucerase alfa in het bloed (gemiddeld 6,7 tot 7,6 ml/min/kg) stemt overeen met de snelle opname van velaglucerase alfa via de mannose-receptoren in de macrofagen.

### Eliminatie

Het bereik van de velaglucerase alfa klaring bij pediatrische patiënten (N=7, leeftijd tussen 4 en 17 jaar) bleef binnen het bereik van de klaringswaarden bij volwassen patiënten (N=15, leeftijd tussen 19 en 62 jaar).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit (zie rubriek 4.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sucrose  
Natriumcitraat dihydraat (E331)  
Citraanzuur monohydraat (E330)  
Polysorbaat 20

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### Gereconstitueerde en verdunde oplossing voor infusie:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt, dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden gedurende gebruik en condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).  
Niet in de vriezer bewaren.  
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

20 ml injectieflacon (type I glas) met een stop (butylrubber met een coating van fluorhars), zegel uit één stuk, en dekselkapje.

Verpakkingsgrootten van 1, 5 en 25 injectieflacons. Iedere injectieflacon bevat 400 eenheden poeder voor oplossing voor infusie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

VPRIV moet gereconstitueerd en verdund worden en is uitsluitend bestemd voor intraveneuze infusie. Het is uitsluitend voor eenmalig gebruik en wordt toegediend met behulp van een 0,22 µm filter.

Er moet een aseptische methode worden gebruikt.

VPRIV moet als volgt worden bereid:

1. Het aantal injectieflacons dat moet worden opgelost, wordt bepaald op basis van het gewicht van de individuele patiënt en de voorgeschreven dosis.
2. Het vereiste aantal injectieflacons wordt uit de koelkast genomen. Elke injectieflacon van 400 eenheden wordt gereconstitueerd met 4,3 ml steriel water voor injecties.
3. De injectieflacons moeten voorzichtig gemengd worden om op te lossen. De injectieflacons mogen niet geschud worden. Elke injectieflacon zal een te extraheren volume bevatten van 4,0 ml (100 eenheden/ml).
4. Alvorens over te gaan tot verdunning dient de oplossing in de injectieflacons visueel te worden geïnspecteerd; de oplossing dient helder tot licht opaalachtig en kleurloos te zijn; de oplossing mag niet gebruikt worden als deze verkleurd is of vreemde partikels bevat.
5. Het berekende volume van het geneesmiddel wordt uit het juiste aantal injectieflacons opgetrokken en het totale vereiste volume wordt verdund in 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie. De verdunde oplossing moet voorzichtig gemengd worden. Het mag niet geschud worden. De infusie dient binnen de 24 uur vanaf het moment van reconstitutie te worden aangevangen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2010  
Datum van laatste verlenging:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de



bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder moet met de nationale bevoegde instantie tot overeenstemming komen over de inhoud en vormgeving van het **educatieve materiaal voor gebruik van VPRIV als thuisinfusie**, inclusief communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

Het educatieve materiaal voor gebruik van VPRIV als thuisinfusie heeft tot doel richtlijnen te verstrekken over hoe het risico op **infusiegerelateerde reacties, inclusief overgevoeligheidsreacties van het allergische type**, in een thuissituatie kan worden beperkt.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar VPRIV op de markt wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die VPRIV naar verwachting zullen voorschrijven, verstrekken of gebruiken, toegang krijgen tot het volgende educatieve pakket of dit ontvangen:

- Handleiding voor patiënten met de ziekte van Gaucher die thuis infusies krijgen;
- Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die patiënten met de ziekte van Gaucher behandelen;
- Infusiedagboek;
- Noodplan verstrekt door de voorschrijver, inclusief wie te contacteren en wat te doen in geval van een ernstige overgevoeligheidsreactie.

De handleiding voor patiënten met de ziekte van Gaucher die thuis infusies krijgen, moet de volgende essentiële elementen bevatten:

- Over de ziekte, behandeling en thuisinfusie;
- Organisatie: thuisomgeving/zorgverlener/behandelend arts;
- Beschrijving van hoe de infusie te bereiden en toe te dienen, inclusief veiligheidsinformatie;
- Bijlage: bijsluiter, infusiedagboek, reconstitutiegids voor patiënten, noodplan.

De gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die patiënten met de ziekte van Gaucher behandelen, moet de volgende essentiële elementen bevatten:

- Evaluatie en selectie van patiënten;
- Vereisten voor thuisinfusie (thuissituatie, beoordeling van de patiënt, noodbehandeling);
- Organisatie van de thuisinfusie/bereiding van de infusie;
- Veiligheidsinformatie;
- Bijlage: Samenvatting van de productkenmerken, reconstitutiegids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, infusiedagboek.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENSTE DOOS – 400 EENHEDEN (verpakking met 1 injectieflacon)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VPRIV 400 eenheden poeder voor oplossing voor infusie  
velaglucerase alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 400 eenheden velaglucerase alfa.  
Na reconstitutie bevat één ml van de oplossing 100 eenheden velaglucerase alfa.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook:  
Sucrose  
Natriumcitraat dihydraat  
Citroenzuur monohydraat  
Polysorbaat 20  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Alleen voor eenmalig gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Intraveneus gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/646/002

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING - 400 EENHEDEN (verpakking met 5 injectieflacons)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VPRIV 400 eenheden poeder voor oplossing voor infusie  
velaglucerase alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 400 eenheden velaglucerase alfa.  
Na reconstitutie bevat één ml van de oplossing 100 eenheden velaglucerase alfa.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook:  
Sucrose  
Natriumcitraat dihydraat  
Citroenzuur monohydraat  
Polysorbaat 20  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor infusie  
5 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Alleen voor eenmalig gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Intraveneus gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/646/005

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING - 400 EENHEDEN (verpakking met 25 injectieflacons)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VPRIV 400 eenheden poeder voor oplossing voor infusie  
velaglucerase alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 400 eenheden velaglucerase alfa.  
Na reconstitutie bevat één ml van de oplossing 100 eenheden velaglucerase alfa.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook:  
Sucrose  
Natriumcitraat dihydraat  
Citroenzuur monohydraat  
Polysorbaat 20  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor infusie  
25 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Alleen voor eenmalig gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Intraveneus gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/10/646/006

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON – 400 EENHEDEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

VPRIV 400 eenheden poeder voor oplossing voor infusie  
velaglucerase alfa  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **VPRIV 400 eenheden poeder voor oplossing voor infusie** velaglucerase alfa

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is VPRIV en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is VPRIV en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

VPRIV is een langdurige enzymvervangingstherapie (EVT) voor patiënten met de ziekte van Gaucher type 1.

De ziekte van Gaucher is een genetische aandoening die veroorzaakt wordt door een ontbrekend of gebrekkig enzym dat glucocerebrosidase wordt genoemd. Wanneer dit enzym ontbreekt of niet goed werkt, stapelt er zich een substantie op, glucocerebroside genaamd, binnenin bepaalde cellen in het lichaam. De opstapeling van dit materiaal veroorzaakt de tekenen en symptomen die gepaard gaan met de ziekte van Gaucher.

VPRIV bevat een stof, velaglucerase alfa genaamd, die is ontwikkeld om het ontbrekend of gebrekkig enzym, glucocerebrosidase, te vervangen bij patiënten met de ziekte van Gaucher.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent zeer allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat dit middel wordt gebruikt.

- Als u met VPRIV wordt behandeld, kan het zijn dat u tijdens of na de infusie bijwerkingen ervaart (zie rubriek 4, mogelijke bijwerkingen). Deze bijwerkingen worden infusiegerelateerde reacties genoemd en kunnen optreden in de vorm van een overgevoeligheidsreactie met symptomen zoals misselijkheid, huiduitslag, ademhalingsmoeilijkheden, rugpijn, ongemakkelijk gevoel op de borst (beklemd gevoel op de borst), netelroos, gewrichtspijn of hoofdpijn.
- Naast symptomen van overgevoeligheidsreacties kunnen infusiegerelateerde reacties zich uiten in de vorm van duizeligheid, hoge bloeddruk, vermoeidheid, koorts, jeuk of wazig zicht.
- Als u een van deze symptomen ervaart, **moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen.**
- Het kan zijn dat u bijkomende geneesmiddelen krijgt om de huidige reactie te behandelen of om toekomstige reacties te helpen voorkomen. Deze geneesmiddelen kunnen onder meer antihistaminica, antipyretica en corticosteroiden zijn.

- Als de reactie ernstig is, zal uw arts de intraveneuze infusie onmiddellijk stopzetten en een geschikte medische behandeling opstarten.
- Als de reacties ernstig zijn en/of als er een verminderd effect is van dit geneesmiddel, zal uw arts een bloedtest uitvoeren om antistoffen op te sporen die het resultaat van uw behandeling kunnen beïnvloeden.
- Uw arts of verpleegkundige kan besluiten om de behandeling met VPRIV voort te zetten, zelfs als u een reactie op de infusie ervaart. Uw toestand zal grondig worden bewaakt.

Licht uw arts in als u in het verleden reeds een infusiegerelateerde reactie heeft ervaren tijdens een andere EVT voor de ziekte van Gaucher.

### **Kinderen**

VPRIV mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 4 jaar, omdat er geen ervaring is met het gebruik van dit medicijn binnen deze leeftijdsgroep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast VPRIV nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

### **Zwangerschap**

De ziekte van Gaucher kan actiever worden bij vrouwen tijdens de zwangerschap en gedurende enkele weken na de geboorte. Vrouwen met de ziekte van Gaucher die zwanger zijn of overwegen zwanger te worden, dienen dit met hun arts te bespreken voordat dit geneesmiddel wordt gebruikt.

### **Borstvoeding**

Het is niet bekend of VPRIV in de moedermelk wordt uitgescheiden. Als u borstvoeding geeft of overweegt borstvoeding te geven, bespreek dit dan met uw arts voordat dit geneesmiddel wordt gebruikt. Uw arts zal u helpen te besluiten of u moet stoppen met borstvoeding geven of met het gebruik van VPRIV. Er wordt daarbij rekening gehouden met zowel de voordelen van borstvoeding voor het kind als de voordelen van VPRIV voor de moeder.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

VPRIV heeft geen of een verwaarloosbare invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen.

### **VPRIV bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat 12,15 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) in elke flacon. Dit is 0,6% van de aanbevolen maximale dagelijkse natriuminname voor een volwassene.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Dit geneesmiddel mag enkel gebruikt worden onder correct medisch toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte van Gaucher. Het wordt gegeven door een arts of verpleegkundige via intraveneuze infusie.

### **Dosering**

De aanbevolen dosering is 60 eenheden/kg eens per twee weken toegediend.

Als u op dit ogenblik voor de ziekte van Gaucher behandeld wordt met een andere EVT en als uw arts uw behandeling wilt overschakelen naar VPRIV, dan kunt u aanvankelijk VPRIV aan dezelfde dosis en frequentie krijgen toegediend als die waaraan u de andere EVT kreeg toegediend.

### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

VPRIV kan toegediend worden bij kinderen en jongeren (4 tot 17 jaar) in dezelfde dosis en met dezelfde frequentie als bij volwassenen.

### **Gebruik bij ouderen**

VPRIV mag aan oudere patiënten (ouder dan 65 jaar) gegeven worden met dezelfde dosis en frequentie als die voor volwassenen.

### **Respons op de behandeling**

Uw arts zal uw reactie op de behandeling opvolgen en kan uw dosering in de loop van de tijd veranderen (verhogen of verlagen).

Als u uw infusies in het ziekenhuis goed verdraagt, kan een arts of verpleegkundige uw infusies thuis komen toedienen.

### **Toediening**

VPRIV wordt geleverd in een injectieflacon als een verpakt poeder dat gemengd wordt met steriel water en verder wordt verdund in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie alvorens het wordt toegediend via intraveneuze infusie.

Na de bereiding wordt dit geneesmiddel door een arts of verpleegkundige toegediend via een druppelinfuus in een ader (door middel van intraveneuze infusie) gedurende een periode van 60 minuten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) kregen patiënten last van een ernstige allergische reactie met moeite met ademen, ongemak op de borst (strak gevoel op de borst), misselijkheid, zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of de keel (anafylactische/anafylactoïde reacties); een ernstige allergische huidreactie, zoals galbulten, ernstige uitslag of jeuk, komt ook vaak voor. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als deze verschijnselen zich voordoen.

De meeste bijwerkingen, waaronder de allergische reacties, traden op tijdens de infusie van het geneesmiddel of kort daarna. Dit noemt men infusiegerelateerde reacties. Andere infusiegerelateerde reacties die bij meer dan 1 op de 10 mensen (zeer vaak) voorkwamen, waren onder meer:

- hoofdpijn
- duizeligheid
- koorts/verhoogde lichaamstemperatuur
- rugpijn, gewrichtspijn en vermoeidheid

evenals een verhoogde bloeddruk (vaak gemeld) en wazig zien (zelden gemeld). Als u dergelijke verschijnselen ervaart, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Andere bijwerken zijn onder meer:

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) zijn:**

- botpijn
- zwakte/verlies van kracht
- buikpijn

**Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) zijn:**

- langer duren voordat een wond stopt met bloeden, kan leiden tot makkelijk/spontaan bloeden/makkelijk blauwe plekken krijgen
- roodheid van de huid, blozen
- snelle hartslag

- ontwikkeling van antistoffen tegen VPRIV (zie rubriek 2)
- verlaagde bloeddruk

**Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) zijn:**

- braken

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing is verkleurd of vreemde deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is velaglucerase alfa.  
Elke injectieflacon bevat 400 eenheden velaglucerase alfa.  
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 100 eenheden velaglucerase alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumcitraat dihydraat, citroenzuur monohydraat, en polysorbaat 20 (zie rubriek 2 "VPRIV bevat natrium").

**Hoe ziet VPRIV eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

20 ml glazen injectieflacon met een wit tot gebroken wit poeder voor oplossing voor infusie.

Verpakkingen met 1, 5 of 25 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Ierland

Tel: + 800 66838470

E-mail: [medinfoEMEA@shire.com](mailto:medinfoEMEA@shire.com)

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

## Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

---

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel.

VPRIV is een poeder voor oplossing voor infusie. Het moet gereconstitueerd en verdund worden en is uitsluitend bestemd voor intraveneuze infusie. VPRIV is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik en wordt toegediend met behulp van een 0,22 µm filter. Al de ongebruikte oplossing weggooien. VPRIV mag niet samen met andere geneesmiddelen in dezelfde infusie geïnfundeerd worden, omdat de verenigbaarheid van de oplossing met andere geneesmiddelen niet werd onderzocht. Het totale volume voor infusie dient gedurende een periode van 60 minuten te worden toegediend.

### Aseptische methode gebruiken.

Bereid VPRIV als volgt:

1. Het aantal injectieflacons dat moet worden opgelost, wordt bepaald op basis van het gewicht van de individuele patiënt en de voorgeschreven dosis.
2. Het vereiste aantal injectieflacons wordt uit de koelkast genomen. Elke injectieflacon wordt gereconstitueerd met steriel water voor injecties:

Grootte injectieflacon	Steriel water voor injecties
400 eenheden	4,3 ml
3. Bij reconstitutie de injectieflacons voorzichtig mengen. Niet schudden.
4. Alvorens verdunning dient de oplossing in de injectieflacons visueel te worden geïnspecteerd; de oplossing dient helder tot licht opaalachtig en kleurloos te zijn. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd is of als er vreemde partikels aanwezig zijn.
5. Het berekende volume van het geneesmiddel wordt uit het correct aantal injectieflacons opgetrokken. Een kleine hoeveelheid oplossing zal in de injectieflacon blijven:

Grootte injectieflacon	Te extraheren volume
400 eenheden	4,0 ml
6. Het totale vereiste volume wordt verdund met 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie. Voorzichtig mengen. Niet schudden. De infusie dient binnen de 24 uur vanaf het moment van reconstitutie te worden aangevangen.

Vanuit microbiologisch oogpunt, dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden gedurende gebruik en condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **Een administratie bijhouden**

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.