

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

VPRIV 400 enheter, pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 400 enheter* velaglukerose alfa**

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 100 enheter velaglukerose alfa.

*En enzymenhet defineres som mengden enzym som er nødvendig for å omdanne én mikromol p-nitrofenyl beta-D-glukopyranosid til p-nitrofenol per minutt ved 37 °C.

**produsert i en HT-1080 human fibroblastcellelinje med rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 12,15 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

VPRIV er indisert til langvarig enzymerstatningsterapi (ERT) hos pasienter med Gauchers sykdom type 1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

VPRIV-behandling skal overvåkes av lege med erfaring i håndtering av pasienter med Gauchers sykdom.

Dosering

Anbefalt dose er 60 enheter/kg administrert hver annen uke.

Dosejusteringer kan foretas på individuelt grunnlag, basert på oppnådde terapeutiske mål og opprettholdelsen av disse. Kliniske studier har evaluert doser i området fra 15 til 60 enheter/kg hver annen uke. Doser høyere enn 60 enheter/kg er ikke undersøkt.

Pasienter under behandling med imiglukerose enzymerstatningsterapi for Gauchers sykdom type 1, kan bytte over til VPRIV med samme dosering og doseringsintervall.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Eldre pasienter kan behandles innenfor samme doseområde (15 til 60 enheter/kg) som andre voksne pasienter. Se pkt. 5.1.

Nedsatt nyrefunksjon

Det anbefales ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon basert på nåværende kunnskap om farmakokinetikk og farmakodynamikk av velaglukerose alfa (se pkt 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon basert på nåværende kunnskap om farmakokinetikk og farmakodynamikk av velaglukerose alfa (se pkt 5.2).

Pediatrik populasjon

20 av de 94 pasientene (21 %) som fikk velaglukerose alfa under kliniske studier, var i pediatrik aldersgruppe (4 til 17 år). Sikkerhets- og effektprofilene var tilsvarende hos pediatrik og voksne pasienter (se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon).

Sikkerhet og effekt av velaglukerose alfa hos barn under 4 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun for intravenøs infusjon.

Skal administreres som en intravenøs infusjon over 60 minutter.

Skal administreres gjennom et 0,2 eller 0,22 mikrometer filter.

Administrasjon hjemme under overvåking av helsepersonell kan vurderes bare for pasienter som har fått minst 3 infusjoner og som tolererer infusjonen godt. Egnede medisinske støtte, inkludert personell med relevant opplæring innen nødprosedyrer, bør være lett tilgjengelig når velaglukerose alfa administreres. Hvis det oppstår anafylaktiske eller andre akutte reaksjoner, skal man umiddelbart avbryte infusjonen og iverksette egnede medisinske behandling (se pkt. 4.4).

For instruksjoner om rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet

Det er rapportert overfølsomhetsreaksjoner, inkludert symptomer forenlige med anafylaksi, hos pasienter i kliniske studier og etter markedsføring. De fleste overfølsomhetsreaksjonene oppstår vanligvis inntil 12 timer etter infusjon. De hyppigst rapporterte symptomene på overfølsomhet er kvalme, utslett, dyspné, ryggmerter, ubehag i brystet (inkludert tetthet i brystet), urtikaria, artralgi og hodepine.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

En infusjonsrelatert reaksjon er definert som en bivirkning som oppstår innen 24 timer etter oppstart av infusjon av velaglukerose alfa. Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) var de vanligste bivirkningene som ble observert hos pasienter som ble behandlet i kliniske studier. En IRR forekommer ofte som en overfølsomhetsreaksjon. De hyppigst rapporterte symptomene på overfølsomhet omfatter kvalme, utslett, dyspné, ryggmerter, ubehag i brystet (inkludert tetthet i brystet), urtikaria, artralgi og hodepine. Symptomer som er forenlige med anafylaksi er rapportert hos pasienter i kliniske studier og

ved bruk etter markedsføring. I tillegg til symptomene forbundet med overfølsomhetsreaksjoner kan IRR opptre som fatigue, svimmelhet, pyreksi, blodtrykksøkning, kløe, tåkesyn eller oppkast. Hos behandlingsnaive pasienter oppsto hoveddelen av infusjonsrelaterte reaksjoner i løpet av de første 6 månedene av behandlingen.

Forebygging og håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert overfølsomhetsreaksjoner

Håndteringen av infusjonsrelaterte reaksjoner bør baseres på alvorlighetsgraden til reaksjonen og omfatte redusert infusjonshastighet, behandling med legemidler som antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider og/eller stanse og gjenoppta behandlingen med økt infusjonstid.

På grunn av risikoen for overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, bør egnet medisinsk støtte, inkludert personell med relevant opplæring innen nødprosedyrer, være lett tilgjengelig når velaglukerase alfa administreres. Hvis det oppstår anafylaktiske eller andre akutte reaksjoner, på sykehus eller hjemme, skal man umiddelbart avbryte infusjonen og iverksette egnet medisinsk behandling. For pasienter som utvikler anafylaksi ved hjemmebehandling bør det vurderes å fortsette behandlingen på sykehus.

Behandling bør benyttes med forsiktighet for pasienter som har vist symptomer på overfølsomhet overfor velaglukerase eller annen enzymerstatningsterapi.

Forhåndsbehandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forhindre påfølgende reaksjoner i tilfeller der symptomatisk behandling er nødvendig.

Immunogenisitet

Antistoffer kan spille en rolle i behandlingsrelaterte bivirkninger som forekommer ved bruk av velaglukerase alfa. I tilfeller av alvorlige infusjonsrelaterte bivirkninger og i tilfeller av manglende eller uteblitt effekt bør pasientene testes for tilstedeværelse av antistoffer for å evaluere dette forholdet, og resultatene må rapporteres til legemiddelfirmaet.

I kliniske studier utført for tilstrekkelig dokumentasjon til å søke om markedsføringstillatelse, utviklet 1 av 94 (1 %) pasienter antistoffer i IgG-klasse mot velaglukerase alfa. Antistoffene ble i dette ene tilfellet påvist å være nøytraliserende ved en analyse *in vitro*.

Ingen pasienter utviklet IgE-antistoffer mot velaglukerase alfa.

Ingen infusjonsrelaterte reaksjoner ble rapportert.

Fase etter markedsføring

I en forlengelsesstudie etter markedsføring utviklet én pasient IgG-antistoffer mot VPRIV. I tillegg ble det, etter markedsføring, rapportert om noen få hendelser med positivt nøytraliserende antistoffer og manglende effekt.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 12,15 mg natrium pr. hetteglass. Dette tilsvarer 0,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Pasienter som har Gauchers sykdom og som blir gravide kan oppleve en periode med økt sykdomsaktivitet under graviditet og de første ukene etter fødsel. Det kreves en nytte/risiko-vurdering for kvinner med Gauchers sykdom som vurderer å bli gravide.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av velaglucerase alfa hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Det er nødvendig med nøye overvåking av graviditet og kliniske manifestasjoner av Gauchers sykdom for individualisering av behandling. Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av velaglucerase alfa eller dets metabolitter i morsmelk hos mennesker. Velaglucerase er en syntetisk form for beta-glukocerebrosidase, som er en normal komponent av morsmelk hos mennesker. Studier med andre former av enzymet har påvist svært lave nivåer av enzym i morsmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med velaglucerase alfa skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Dyrestudier gir ingen bevis for nedsatt fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

VPRIV har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De alvorligste bivirkningene i kliniske studier var overfølsomhetsreaksjoner (2,1 %).

De vanligste bivirkningene var infusjonsrelaterte reaksjoner (39,4 %). De vanligst observerte symptomene på infusjonsrelaterte reaksjoner var: Hodepine, svimmelhet, hypotensjon, hypertensjon, kvalme, fatigue/asteni og pyreksi/økt kroppstemperatur (se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon). Den eneste bivirkningen som førte til behandlingsstans var en infusjonsrelatert reaksjon.

Bivirkningstabell

Bivirkningene som ble rapportert hos pasienter med Gauchers sykdom type 1 er oppført i tabell 1. Det gis informasjon etter systemorganklasse og frekvens i henhold til MedDRAs konvensjoner. Frekvenser defineres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert for VPRIV hos pasienter med Gauchers sykdom type 1.

Organklassesystem	Bivirkning		
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhetsreaksjon (inkludert allergisk dermatitt og anafylaktiske*/anafylaktoide reaksjoner)	
Nevrologiske sykdommer	hodepine, svimmelhet		
Øyesykdommer			tåkesyn*
Hjertesykdommer		takykardi	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		dyspné*	
Karsykdommer		hypertensjon, hypotensjon, flushing	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter/smerter i øvre del av buken	kvalme	oppkast*
Hud- og underhudssykdommer		utslett, urtikaria, kløe*	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	bensmerter, artralgi, ryggsmarter		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	infusjonsrelatert reaksjon, asteni/fatigue, pyreksi/økt kroppstemperatur	ubehag i brystet*	
Undersøkelser		forlenget aktivert partiell tromboplastintid, nøytraliserende antistoffpositiv	

*Bivirkninger rapportert etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Oppkast

I noen tilfeller kan oppkast være alvorlig og kraftig. Oppkast forekommer som oftest under infusjonen og opptil 24 timer etter infusjonen.

Andre spesielle populasjoner

Eldre populasjon (≥ 65 år)

Sikkerhetsprofilen til VPRIV i kliniske studier som omfattet pasienter på 65 år og eldre, var tilsvarende det som ble observert hos andre voksne pasienter.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen ved VPRIV i kliniske studier som omfattet barn og unge i alderen 4 til 17 år var tilsvarende den som ble observert hos voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset tilgjengelig informasjon om overdosering av velaglukerase alfa. I de fleste rapporterte tilfellene av overdosering ble det ikke observert ytterligere bivirkninger. Ved en utilsiktet eller tilsiktet overdose skal pasienten observeres nøye og symptomatisk og støttende behandling igangsettes. Det finnes ingen tilgjengelig motgift. Maksimumsdosen av velaglukerase alfa i kliniske studier var 60 enheter/kg (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, enzymer, ATC-kode: A16AB10.

Gauchers sykdom er en autosomal recessiv sykdom som forårsakes av mutasjoner av GBA-genet, som fører til en mangel på det lysosomale enzymet beta-glukocerebrosidase. Denne enzymmangelen forårsaker en akkumulasjon av glukocerebrosid primært i makrofager, noe som fører til dannelse av skumceller, eller "Gaucher-celler". Ved denne lysosomale lagringslidelsen (LSD) gjenspeiler kliniske funksjoner fordelingen av Gaucher-celler i lever, milt, benmarg, skjelett og lunger. Akkumuleringen av glukocerebrosid i lever og milt fører til organomegali. Beninvolvering fører til anomali og deformasjon av skjelettet samt bensmerter med feber. Avleiringer i benmarg og miltsekvestrering fører til klinisk signifikant anemi og trombocytopeni.

Virkestoffet i VPRIV er velaglukerase alfa, som produseres ved genaktiveringsteknologi i en human cellelinje. Velaglukerase alfa er et glykoprotein. Monomeret er omtrent 63 kDa, har 497 aminosyrer og samme aminosyresekvens som det naturlige forekommende humane enzymet glukocerebrosidase. Det finnes 5 potensielle N-forbundne glykosyleringssteder, og 4 av disse er opptatt. Velaglukerase alfa produseres slik at det hovedsakelig inneholder glykaner av høy mannose-type. Det letter internaliseringen av enzymet av de fagocytiske målcellene via mannosereseptoren.

Velaglukerase alfa tilfører eller erstatter beta-glukocerebrosidase, enzymet som katalyserer hydrolysen av glukocerebrosid til glukose og ceramid i lysosomet, og reduserer mengden akkumulert glukocerebrosid og korrigerer patofysiologien ved Gauchers sykdom. Velaglukerase alfa øker hemoglobinkonsentrasjonen og trombocytantallet og reduserer lever- og miltvolumet hos pasienter med Gauchers sykdom type 1.

I studie 025EXT og 034 ble pasientene tilbudt hjemmebehandling. I studie 025EXT fikk 7 av 10 pasienter hjemmebehandling minst én gang i løpet av 60 måneders behandling. I studie 034 fikk 25 av 40 pasienter hjemmebehandling minst én gang i løpet av 12 måneders behandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studier hos behandlingsnaive pasienter

Studie 025 var en 9-måneders åpen studie hos 12 voksne (≥ 18 år) pasienter som var naive for ERT (definert som ikke å ha vært behandlet med ERT i minst 12 måneder før studieregistrering). Velaglukerase alfa ble først administrert på en doseeskalerende måte hos de første 3 pasientene (15, 30, 60 enheter/kg) og de 9 gjenværende pasientene begynte behandling med 60 enheter/kg.

Klinisk betydningsfulle forbedringer fra baseline ble observert for hemoglobinkonsentrasjoner og trombocytantall så tidlig som fra 3 måneder og for lever- og miltvolumer ved både 6 måneder og 9 måneder etter igangsatt behandling med velaglukerase alfa.

10 pasienter som fullførte studie 025 deltok i en åpen utvidelsesstudie (025EXT), 8 av disse fullførte studien. Etter minst 12 måneders kontinuerlig behandling med velaglukerase alfa, kvalifiserte alle pasientene for en trinnvis reduksjon av velaglukerase alfa fra 60 til 30 enheter/kg etter å ha oppnådd minst 2 av de 4 terapeutiske ERT-målene for "år 1" for Gauchers sykdom type 1. Pasienter fikk VPRIV i doser i området fra 30 til 60 enheter/kg (median dose 35 enheter/kg) annen hver uke i opptil 84 måneder (7 år). Opprettholdt klinisk aktivitet fortsatte å bli vist under behandlingen, som observert ved forbedringer i hemoglobinkonsentrasjoner og trombocytantall og redusert lever- og miltvolum.

Innen måned 57 hadde 8 av de 8 pasientene oppnådd en reduksjon på minst 2 punkt i BMB (Bone Marrow Burden) for lumbalkolumna, vurdert med MRI-skanning. Det ble observert forbedringer fra baseline i gjennomsnittlig Z-skår for benmineralitet (BMD) for lumbalkolumna og lårhalsen ved henholdsvis måned 24 (0,4; 95 % KI 0,1, 0,7) og måned 33 (0,4; 95 % KI 0,2, 0,6). Etter sju års behandling var gjennomsnittlig økning fra baseline i Z-skår 0,7 (95 % KI 0,4, 1,0) for lumbalkolumna og 0,5 (95 % KI 0,2, 0,7) for lårhalsen. Ingen pasienter var klassifisert med mer alvorlig WHO-klassifikasjon for bentetthet enn ved baseline.

Studie 032 var en 12-måneders randomisert, dobbeltblindet effektstudie med parallelle grupper som inkluderte 25 pasienter på 4 år og eldre som var naive for ERT (definert som ikke å ha vært behandlet med ERT i minst 30 måneder før studieregistrering). Pasientene måtte ha anemi relatert til Gauchers sykdom og enten trombocytopeni eller organomegali. Pasientene ble randomisert til å få velaglukerase alfa i en dose på enten 45 enheter/kg (N=13) eller 60 enheter/kg (N=12) annen hver uke.

Velaglukerase alfa 60 enheter/kg gitt intravenøst annen hver uke viste klinisk betydelige økninger fra baseline i gjennomsnittlig hemoglobinkonsentrasjon (+2,4 g/dl) og trombocytantall (+50,9 x 10⁹/l), leverbolumet redusert fra 1,46 til 1,22 ganger det normale (gjennomsnittlig reduksjon på 17 %) og miltvolumet ble redusert fra 14,0 til 5,75 ganger det normale (gjennomsnittlig reduksjon på 50 %). Det ble observert betydelige økninger fra baseline i 45 enheter/kg-gruppen i hemoglobinkonsentrasjon (+2,4 g/dl) og trombocytantall (+40,9 x 10⁹/l), leverbolumet ble redusert fra 1,40 til 1,24 ganger det normale (gjennomsnittlig reduksjon på 6 %) og miltvolumet ble redusert fra 14,5 til 9,50 ganger det normale (gjennomsnittlig reduksjon på 40 %).

Studie 039 var en 9-måneders randomisert, dobbeltblindet, aktiv komparator kontrollert (imiglukerase) effektstudie med ikke-inferioritet og parallelle grupper som inkluderte 34 pasienter på 4 år og eldre som var naive for ERT (definert som ikke å ha vært behandlet med ERT i minst 12 måneder før studieregistrering). Pasientene måtte ha anemi relatert til Gauchers sykdom og enten trombocytopeni eller organomegali. Pasientene fikk enten 60 enheter/kg velaglukerase alfa (N=17) eller 60 enheter/kg imiglukerase (N=17) annen hver uke.

Gjennomsnittlig absolutt økning fra baseline i hemoglobinkonsentrasjoner var 1,624 g/dl (± 0,223 SE) etter 9 måneders behandling med velaglukerase alfa. Denne økningen i hemoglobinkonsentrasjon ble påvist å være klinisk og statistisk ikke-inferior til imiglukerase (gjennomsnittlig forskjell mellom behandlinger i endring fra baseline til 9 måneder [velaglukerase alfa – imiglukerase]: 0,135 g/dl). Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom velaglukerase alfa og imiglukerase når det gjaldt endringer i trombocytantall og lever- og miltvolum etter 9 måneders velaglukerase alfa-behandling, og i tiden før første hemoglobinrespons (definert som 1 g/dl økning fra baseline).

Studie av pasienter som byttet fra imiglukerasebehandling til VPRIV

Studie 034 var en 12-måneders åpen sikkerhetsstudie som inkluderte 40 pasienter i alderen 4 år og eldre som hadde fått behandling med imiglukerase med doser i området 15 til 60 enheter/kg i minst 30 påfølgende måneder. Pasientene måtte ha stabile doser av imiglukerase i minst 6 måneder før studieregistrering. Behandling med velaglukerase alfa ble administrert med samme antall enheter og

samme regime som imiglukerasedosen. Hemoglobinkonsentrasjon og trombocytantall ble evaluert som endringer fra baseline, som ble definert som slutten av pasientens behandling med imiglukerase.

Hos pasienter som byttet fra imiglukerase til velaglukerase alfa var hemoglobinkonsentrasjonene og trombocytantallene opprettholdt ved terapeutiske nivåer gjennom 12 måneders behandling.

Studie 058 var en åpen, klinisk sikkerhetsstudie hos 211 pasienter, inkludert 205 pasienter som var behandlet tidligere med imiglukerase, 6 behandlingsnaive pasienter og 57 pasienter på 65 år eller eldre (56/57 hadde byttet over fra imiglukerase til velaglukerase alfa). Pasienter som byttet over fra imiglukerase, fikk velaglukerase alfa-infusjoner annenhver uke med samme antall enheter som imiglukerase, innenfor området 15 til 60 enheter/kg. Pasienter som byttet fra en imiglukerasedose < 15 enheter/kg, fikk en velaglukerase alfa-dose på 15 enheter/kg.

Pasienter som tidligere ble behandlet med imiglukerase, fikk en median på 8 velaglukerase alfa-infusjoner med median behandlingsvarighet på 15,1 uke. Sikkerhetsprofilen hos disse pasientene var i likhet med det som observeres ved andre kliniske studier. Kun 1 av 163 vurderte pasienter utviklet anti-velaglukerase alfa-antistoffer i løpet av studien.

Gjennomsnittlig hemoglobinkonsentrasjon og trombocytantall hos pasientene som tidligere var behandlet med imiglukerase, ble opprettholdt gjennom hele studien og holdt seg innenfor referanseintervallene.

Forlengelsesstudie 044

Til sammen 95 pasienter (73 voksne og 22 barn) som deltok i studie 032, 034 og 039 deltok i den åpne forlengelsesstudien og ble behandlet med velaglukerase alfa. 57 pasienter var behandlingsnaive, Alle pasienter fikk minst 2 års ERT og ble fulgt opp i gjennomsnittlig 4,5 år (min. 2,3 år, maks 5,8 år).

I denne studien ble hemoglobinkonsentrasjon, trombocytantall, levervolum og miltvolum vurdert hos behandlingsnaive pasienter etter 24 måneders behandling. Resultatene blir presentert i tabell 2.

Tabell 2: Resultater ved 24 måneder – Endring fra baseline – Studie 044 ITT-populasjon

Kliniske parametere	Generell velaglukerase alfa-gruppe (N=39) - Gjennomsnittlig endring fra baseline (95 % KI)	Pasienter behandlet med imiglukerase i 9 måneder og så velaglukerase alfa i 15 måneder (N=16) - Gjennomsnittlig endring fra baseline (95 % KI)	Pasienter som vekslet fra langsiktig imiglukerasebehandling til velaglukerase alfa (N=38) - Gjennomsnittlig endring fra baseline (95 % KI)
Hemoglobinkonsentrasjon (g/dl)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Trombocytantall (x 10 ⁹ /l)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Normalisert levervolum* (%BW)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Normalisert miltvolum* (%BW) [§]	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, - 0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)
[§] Unntatt pasienter med splenektomi. N=30, 6 og 34 for de 3 gruppene ovenfor. *Lever- og miltvolum er normalisert som en prosentandel av kroppsvekten. En normal milt er definert som 0,2 % av kroppsvekten, en normal lever som 2,5 % av kroppsvekten Merk: Tilskrivninger ble gjort hvis det av og til manglet data.			

I denne studien ble BMD vurdert ved bruk av dobbel røntgenabsorptiometri av lumbalcolumna og lårhalsen. Blant 31 behandlingsnaive voksne pasienter som ble behandlet med velaglukerase alfa, var

gjennomsnittlig BMD Z-skår for lumbalcolumna ved baseline -1,820 (95 % KI: -2,21, -1,43) og økte med 0,62 (95 % KI: 0,39, 0,84) fra baseline etter 24 måneders behandling med velaglukerose alfa. Lignende resultater ble sett hos behandlingsnaive pasienter som fikk 9 måneder med imiglukerose etterfulgt av velaglukerose alfa i 15 måneder. Hos pasienter som vekslet over fra langsiktig imiglukerose til velaglukerose alfa, ble BMD for lumbalcolumna opprettholdt ved 24 måneder. I motsetning ble det ikke observert noen signifikante endringer i BMD for lårhalsen.

I den pediatrike populasjonen (studerte i alderen 4 til 17 år) ble det sett økninger i Z-skår for gjennomsnittshøyde gjennom 60 måneders behandling i den generelle behandlingsnaive populasjonen, noe som antyder en fordelaktig behandlingseffekt med velaglukerose alfa på lineær vekst. Lignende behandlingseffekter ble sett gjennom 48 måneder i den pediatrike populasjonen som fikk imiglukerose i 9 måneder etterfulgt av velaglukerose alfa. Pediatrike forsøkspersoner som byttet fra langsiktig imiglukerose til velaglukerose alfa i studie 034, hadde større Z-skår for gjennomsnittlig høyde ved baseline, og den gjennomsnittlige Z-skåren for høyde holdt seg stabil over tid.

Disse behandlingseffektene på hemoglobin, trombocytantall, organvolumer, benmineraltetthet og høyde ble opprettholdt til slutten av studien.

Studie 402

Studie 402 var en fase IV, åpen, enkeltarmet studie som evaluerte effekten av VPRIV på beinrelatert patologi hos 21 behandlingsnaive voksne personer med Gauchers sykdom type 1. Den primære effektanalysen ble utført på 16 forsøkspersoner som gjennomførte 24 måneders VPRIV-behandling med en median alder på 46 år ved baseline og baseline gjennomsnittlig (SD) BMD Z-skår på -1,93 (0,876).

I denne studien var det primære effektendepunktet endringen fra baseline til 24 måneder i LS BMD Z-skår målt med DXA-metoden. En positiv trend for det primære effektendepunktet ble observert [endring i LS BMD Z-skår ved baseline til 24 måneders gjennomsnitt (SD) 0,17 (0,394), 95 % KI -0,04, 0,38; men effekten var ikke statistisk signifikant (p-verdi 0,1077)]. Ingen relevant effekt av VPRIV på LS BMD Z-skår ble observert etter 1 års behandling.

De sekundære endepunktene [ITT-populasjon: OC (observerte tilfeller)] som vist i tabell 3 nedenfor, var i tråd med de tidligere studiene.

Tabell 3: Sekundære endepunkter i SHP-GCB-402-studien – Gjennomsnitt ved baseline (SD), gjennomsnittlig endring fra baseline til måned 24, 95 % KI

Kliniske parametere	Baseline, gj.sn. (SD)	Gjennomsnittlig endring fra baseline til måned 24 (95 % KI)
BMB-skår (Bone Marrow Burden) (N=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Hemoglobinkonsentrasjon (g/dl) (N=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Trombocytantall ($\times 10^9/l$) (N=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Normalisert levervolum (%BW) (N=15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Normalisert miltvolum (%BW) (N=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]

KI = konfidensintervall; SD = standardavvik

Sikkerhetsprofilen var også i samsvar med data fra tidligere studier. Ingen nye sikkerhetstegn ble observert.

Pediatrik populasjon

Bruk i aldersgruppen 4 til 17 år er understøttet av bevis fra kontrollerte studier av voksne og pediatrike [20 av 94 (21 %)] pasienter. Sikkerhets- og effektprofilene var tilsvarende hos pediatrike og voksne pasienter. Studiene var åpne for inklusjon av pasienter som var 2 år og eldre, og sikkerhet og effekt forventes å være tilsvarende ned til 2-årsalderen. Det er imidlertid ingen data tilgjengelige for barn under 4 år. Effekten på høyde ble vurdert i studie 044 (se pkt. 5.1, forlengelsesstudie 044).

Fase I/II-studie HGT-GCB-068 ble gjennomført for å utrede effekt og sikkerhet av velaglukerose alfa ERT hos behandlingsnaive barn og ungdom med Gauchers sykdom type 3. Dette var en åpen multisenterstudie hvor 60 enheter/kg av velaglukerose alfa ble administrert ved intravenøs infusjon hver annen uke i 12 måneder hos 6 pasienter (i alderen 2 til 17 år ved inklusjon) med bekreftet diagnose Gauchers sykdom type 3.

I denne lille utredningsstudien var de ikke-nevrologiske effektfunnene og sikkerhetsprofilen for intravenøs velaglukerose alfa hos pasienter med Gauchers sykdom type 3 sammenfallende med de som er observert hos pasienter med Gauchers sykdom type 1. Det var ingen indikasjon på signifikante forbedringer av de nevrologiske manifestasjonene av Gauchers sykdom type 3 unntatt for én pasient i denne studien.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater av studier med VPRIV i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved Gauchers sykdom type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det var ingen tilsynelatende farmakokinetiske forskjeller mellom mannlige og kvinnelige pasienter med Gauchers sykdom type 1. Ingen av forsøkspersonene i de farmakokinetiske studiene var positive for anti-velaglukerose alfa-antistoffer de dagene det ble utført farmakokinetisk vurdering. Derfor var det ikke mulig å vurdere effekten av antistoffrespons på farmakokinetikkprofilen til velaglukerose alfa.

Absorpsjon

Serumkonsentrasjonene av velaglukerose alfa steg raskt i de første 20 minuttene av infusjonen på 60 minutter, før den jevnet seg ut, og C_{max} ble typisk oppnådd mellom 40 og 60 minutter etter infusjonsstart. Etter avsluttet infusjon falt serumkonsentrasjonene av velaglukerose alfa raskt på mono- eller tofasisk måte med en gjennomsnittlig $t_{1/2}$ -variasjonsbredde fra 5 til 12 minutter for doser på 15, 30, 45 og 60 enheter/kg.

Distribusjon

Velaglukerose alfa utviste en omtrent lineær (dvs. førsteordens) farmakokinetisk profil, og C_{max} og AUC økte omtrent i forhold til dosen i doseområdet 15 til 60 enheter/kg. Steady state av distribusjonsvolumet var omtrent 10 % av kroppsvekten. Det at velaglukerose alfa har så høy clearance fra serum (gjennomsnitt 6,7 til 7,6 ml/min/kg) er konsistent med det raske opptaket av velaglukerose alfa til makrofager via mannosereseptorer.

Eliminasjon

Området for velaglukerose alfa clearance hos pediatrike pasienter (N=7, alder 4 til 17 år) var innenfor området for clearanceverdiene for voksne pasienter (N=15, alder 19 til 62 år).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, eller reproduksjons- og utviklingstoksitet (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Sukrose
Natriumsitratdihydrat (E331)
Sitronsyremonohydrat (E330)
Polysorbat 20

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Rekonstituert og fortynnet løsning til infusjon:

Det er vist kjemisk og fysisk bruksstabilitet i 24 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerte og fortynnede legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C)
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml hetteglass (glass type I) med propp (fluorresinbelagt butylgummi), forsegling i ett stykke og flipplokk.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 25 hetteglass. Hvert hetteglass inneholder 400 enheter pulver til infusjonsvæske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

VPRIV krever rekonstitusjon og fortynning, og er kun beregnet på intravenøs infusjon. Det er kun til engangsbruk, og må administreres gjennom et 0,2 eller 0,22 mikrometer filter.

Aseptisk teknikk må brukes.

VPRIV må tilberedes som følger:

1. Antall hetteglass som skal rekonstitueres avgjøres basert på den enkelte pasientens vekt og anbefalt dose.
2. Ta ut det nødvendige antall hetteglass fra kjøleskapet. Rekonstituer hvert 400 enheter hetteglass med 4,3 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.

3. Bland hetteglassene forsiktig ved rekonstitusjon. Hetteglassene må ikke ristes. Hvert hetteglass vil inneholde et ekstrasherbart volum på 4,0 ml (100 enheter/ml).
4. Før ytterligere fortynning må oppløsningen i hetteglassene inspiseres visuelt. Oppløsningen bør være klar til lett opaliserende og fargeløs: Oppløsningen skal ikke brukes hvis den er misfarget, eller hvis det finnes fremmedpartikler i den.
5. Det beregnede legemiddelvolum trekkes opp fra egnet antall hetteglass, og det totale nødvendige volumet fortynnes i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning. Den fortynnete oppløsningen blandes forsiktig. Det skal ikke ristes. Infusjonen skal påbegynnes innen 24 timer etter rekonstitusjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 26. august 2010
Dato for siste fornyelse: 23. juli 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal avtale innhold og format for **opplæringsmaterieil for bruk av VPRIV ved hjemmeinfusjon**, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og eventuelle andre forhold ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet.

Hensikten med opplæringsmaterieil for bruk av VPRIV ved hjemmeinfusjon, er å gi veiledning for håndtering av risiko ved **infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert allergiske overfølsomhetsreaksjoner** i en hjemmesituasjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland hvor VPRIV markedsføres, sørge for at alt helsepersonell, sykepleiere og pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive, utlevere eller bruke VPRIV, har tilgang til/får utlevert følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmaterialer for sykepleiere og pasienter med Gauchers sykdom som får hjemmeinfusjon;
- Veiledning for helsepersonell som behandler pasienter med Gauchers sykdom.

Opplæringsmaterialet for sykepleiere og pasienter med Gauchers sykdom som får hjemmeinfusjon skal inneholde følgende hovedpunkter:

- En beskrivelse av korrekt klargjøring og administrasjonsteknikk
- Informasjon om risikoene ved bruk av produktet, spesielt overfølsomhetsreaksjoner
- Infusjonsdagboken skal brukes som kommunikasjonsverktøy mellom alle parter involvert i infusjonen. Den inneholder:
 - infusjonsplan med dose, infusjonsrate osv. som bestemt og fylt ut av lege
 - informasjon om antistofftesting
 - dokumentasjon på individuelle infusjoner, bivirkninger og målinger utført av personen som gjennomfører infusjonen
- I nødplanen avgjør legen hvordan man skal opptre i et nødstilfelle, basert på den individuelle pasienten

Veiledning for helsepersonell som behandler pasienter med Gauchers sykdom skal inneholde følgende hovedpunkter:

- Sjekkliste for å avgjøre om pasienten er kvalifisert, før oppstart av hjemmeinfusjon:
 - Pasienten har hatt minst 3 VPRIV-infusjoner på rad som ble tolerert bra (ingen infusjonsrelaterte reaksjoner) ved klinikken.
 - Pasienten er vurdert til å være medisinsk stabil.
 - Pasienten har tidligere overholdt tidsplanen for infusjoner.
 - Hjemmesykepleieren, pasienten og/eller omsorgspersonen har blitt opplært i hjemmeinfusjon, de tilknyttede risikoene og hvordan man håndterer et nødstilfelle.
 - Hjemmesykepleieren, pasienten og/eller omsorgspersonen har mottatt opplæringsmateriale for sykepleiere/pasienter.
- Detaljerte instruksjoner om administrasjonsprosedyrene for VPRIV.
- Instruksjoner som angir når man skal kontakte sykepleier eller helsepersonellet som har forskrevet behandlingen, for å rapportere bivirkninger eller utføre antistofftest.

- Informasjon om antistofftesting ved hjemmeinfusjon i tilfeller med overfølsomhetsreaksjoner eller redusert effekt. Informasjon om når det skal tas prøver, hvor de kan analyseres, og hvordan resultatene skal kommuniseres.
- Infusjonsdagboken er kommunikasjonsverktøyet for alle parter involvert i infusjonen. Den skal gjøres tilgjengelig for pasienten/omsorgspersonen. Den skal inneholde:
 - infusjonsplanen fastsatt av behandlende lege, inkludert dose, infusjonsrate etc. og eventuelle endringer
 - en liste over faktiske infusjoner administrert av personen som utfører infusjonen, inkludert helsetilstanden til pasienten før, under og etter infusjonen, samt tiltak som er tatt i tilfelle bivirkninger
- I nødplanen skal behandlende lege oppgi opplysninger om hvordan man kan gjenkjenne og håndtere overfølsomhetsreaksjoner. Nødplanen skal være tilpasset den spesifikke pasienten.
- Legen er ansvarlig for at hjemmehelsepersonellet, pasienten og/eller omsorgspersonen er tilstrekkelig opplært i klargjøring, administrering og dokumentering av infusjonene. De skal være klar over risikoene og opplært til å handle korrekt i et nødstilfelle, inkludert å kommunisere bivirkninger til behandlende lege.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE – 400 ENHETER (pakning med 1 hetteglass)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

VPRIV 400 enheter, pulver til infusjonsvæske, oppløsning
velaglukerose alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 400 enheter velaglukerose alfa.
Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml oppløsning 100 enheter velaglukerose alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:

Sukrose

Natriumsitratdihydrat

Sitronsyremonohydrat

Polysorbat 20

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Etter rekonstituering og fortynning

Brukes umiddelbart. Må ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager misfarging eller synlige partikler.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/646/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE – 400 ENHETER (pakning med 5 hetteglass)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

VPRIV 400 enheter, pulver til infusjonsvæske, oppløsning
velaglukerose alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 400 enheter velaglukerose alfa.
Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml oppløsning 100 enheter velaglukerose alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:

Sukrose

Natriumsitratdihydrat

Sitronsyremonohydrat

Polysorbat 20

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Etter rekonstituering og fortykning

Brukes umiddelbart. Må ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager misfarging eller synlige partikler.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/646/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE – 400 ENHETER (pakning med 25 hetteglass)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

VPRIV 400 enheter, pulver til infusjonsvæske, oppløsning
velaglukerose alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 400 enheter velaglukerose alfa.
Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml oppløsning 100 enheter velaglukerose alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:

Sukrose

Natriumsitratdihydrat

Sitronsyremonohydrat

Polysorbat 20

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

25 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Etter rekonstituering og fortykning

Brukes umiddelbart. Må ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager misfarging eller synlige partikler.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/646/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS, 400 ENHETER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEIER

VPRIV 400 enheter, pulver til infusjonsvæske, oppløsning
velaglukerose alfa
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

VPRIV 400 enheter, pulver til infusjonsvæske, oppløsning velaglukerase alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget (se avsnitt 4).

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva VPRIV er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker VPRIV
3. Hvordan du bruker VPRIV
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer VPRIV
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva VPRIV er og hva det brukes mot

VPRIV er en langvarig enzymerstatningsterapi (ERT) som brukes for Gauchers sykdom type 1.

Gauchers sykdom er en genetisk lidelse, forårsaket av et enzym som heter glucocerebrosidase som mangler eller som er defekt. Når dette enzymet mangler eller ikke virker ordentlig, samler det seg opp et stoff som kalles glucocerebroside på innsiden av cellene i kroppen. Oppsamlingen av dette stoffet gir tegn og symptomer som man finner ved Gauchers sykdom.

VPRIV inneholder stoffet velaglukerase alfa, som er utformet for å erstatte det manglende eller defekte enzymet, glucocerebrosidase, hos pasienter med Gauchers sykdom

2. Hva du må vite før du bruker VPRIV

Bruk ikke VPRIV:

- dersom du er sterkt allergisk overfor velaglukerase alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker VPRIV.

- Dersom du behandles med VPRIV, kan du oppleve reaksjoner under eller etter infusjonen (se avsnitt 4, mulige bivirkninger). Disse kalles infusjonsrelaterte reaksjoner og kan forekomme som en overfølsomhetsreaksjon med symptomer som kvalme, utslett, pustebesvær, rygg smerter, ubehag i brystet (tetthet i brystet), elveblest, leddsmerter eller hodepine.
- I tillegg til symptomene på overfølsomhetsreaksjoner kan infusjonsrelaterte reaksjoner opptre som svimmelhet, høyt blodtrykk, tretthet, feber, kløe, tåkesyn eller oppkast.
- Hvis du opplever noen av disse symptomene, **må du informere legen din umiddelbart.**
- Du kan få ytterligere legemidler for å behandle eller bidra til å forebygge fremtidige reaksjoner. Disse legemidlene kan omfatte antihistaminer, antipyretika og kortikosteroider.
- Hvis reaksjonen er alvorlig, stanser legen den intravenøse infusjonen umiddelbart og setter i gang egnet medisinsk behandling.

- Hvis reaksjonene er alvorlige og/eller det oppstår tap av effekt av dette legemidlet, gjennomfører legen en blodprøve for å kontrollere for antistoffer som kan påvirke resultatet av behandlingen din.
- Legen eller sykepleieren din kan bestemme at du fortsatt skal få VPRIV selv om du opplever infusjonsrelaterte reaksjoner. Tilstanden din vil bli overvåket nøye.

Informér legen din hvis du tidligere har opplevd en infusjonsrelatert reaksjon med annen ERT for Gauchers sykdom.

Barn

Skal ikke brukes til barn under 4 år da det ikke foreligger erfaring med bruk av legemidlet i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og VPRIV

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet

Gauchers sykdom kan bli mer aktiv hos kvinner under svangerskapet og noen uker etter fødselen. Kvinner med Gauchers sykdom som er gravide eller vurderer å bli gravide, bør snakke med lege før dette legemidlet brukes.

Amming

Det er ukjent om VPRIV kan overføres til morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med lege før dette legemidlet brukes. Legen din vil så hjelpe deg å avgjøre om du skal slutte å amme, eller om du skal slutte å bruke VPRIV, tatt i betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene med VPRIV for moren.

Kjøring og bruk av maskiner

VPRIV har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner.

VPRIV inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 12,15 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,6 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker VPRIV

Dette legemidlet skal bare brukes under egnet medisinsk overvåking av lege som har erfaringer fra behandling av Gauchers sykdom. Det skal gis som intravenøs infusjon av lege eller sykepleier.

Dosering

Den anbefalte dosen er 60 enheter/kg administrert hver annen uke.

Hvis du for tiden behandles for Gauchers sykdom med en annen ERT og legen din ønsker å bytte til VPRIV, kan du innledningsvis få VPRIV i samme dose og med samme frekvens som for den andre ERT.

Bruk av VPRIV hos barn og ungdom

VPRIV kan gis til barn og ungdom (4 til 17 år) med samme dose og doseintervall som hos voksne.

Bruk hos eldre

VPRIV kan gis til eldre (65 år og over) med samme dose og doseintervall som hos voksne.

Respons på behandling

Legen din overvåker din respons på behandlingen og kan endre dosen din (opp eller ned) over tid.

Hvis du tåler infusjonene du får på sykehuset bra, kan en lege eller sykepleier gi deg infusjonene hjemme.

Administrering

VPRIV leveres i et hetteglass som et tettpakket pulver som blandes med sterilt vann og fortynnes ytterligere i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning før intravenøs infusjon.

Etter tilberedning vil lege eller sykepleier gi deg legemidlet gjennom drypp i en blodåre (ved intravenøs infusjon) over en periode på 60 minutter.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er vanlig (kan ramme opptil 1 av 10 personer) at pasienter opplever en alvorlig allergisk reaksjon med pustebesvær, ubehag i brystet (tetthet i brystet), kvalme, hovenhet i ansikt, lepper, tunge eller hals. (anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner). Allergiske hudreaksjoner som elveblest, kraftig utslett eller kløe er også vanlige. Informer legen din umiddelbart dersom noe av dette oppstår.

De fleste bivirkningene, inkludert de allergiske reaksjonene, oppsto under infusjon eller kort tid etter. Disse kalles infusjonsrelaterte reaksjoner. Andre svært vanlige infusjonsrelaterte reaksjoner (kan ramme mer enn 1 av 10 personer) omfatter hodepine, svimmelhet, feber/økt kroppstemperatur, ryggsmerte, leddsmerter og tretthet (fatigue) så vel som høyt blodtrykk (rapportert som vanlige), tåkesyn og oppkast (rapportert som mindre vanlige). Hvis du opplever noe av dette, må du informere legen din umiddelbart.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 personer) er:

- bensmerter
- svekkelse/tap av styrke
- magesmerter

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer) er:

- det tar lengre tid å få slutt på blødning, som kan føre til at man har lett for å blø/lett for å få blåmerker
- sprutrødming
- raske hjerteslag
- utvikling av antistoffer mot VPRIV (se avsnitt 2)
- redusert blodtrykk

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer VPRIV

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert og fortynnet oppløsning til infusjon:

Brukes umiddelbart. Må ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er misfarget, eller hvis det finnes fremmedpartikler i den.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av VPRIV

- Virkestoff er velaglukerose alfa.
Hvert hetteglass inneholder 400 enheter velaglukerose alfa.
Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 100 enheter velaglukerose alfa.
- Andre innholdsstoffer er sukrose, natriumsitratdihydrat, sitronsyremonohydrat og polysorbat 20 (se avsnitt 2 ”VPRIV inneholder natrium”).

Hvordan VPRIV ser ut og innholdet i pakningen

Hetteglass på 20 ml som inneholder et hvitt til off-white pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Pakker med 1, 5 eller 25 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

Österreich

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

Polska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VPRIV er et pulver til infusjonsvæske, oppløsning. Det krever rekonstitusjon og fortykning og er kun beregnet til intravenøs infusjon. VPRIV er kun til engangsbruk og må administreres gjennom et 0,2 eller 0,22 mikrometer filter. Kast all ubrukt oppløsning. VPRIV bør ikke infunderes sammen med andre legemidler i samme infusjon, da kompatibilitet i oppløsning sammen med andre legemidler ikke er evaluert. Det samlede infusjonsvolumet bør tilføres over en periode på 60 minutter.

Bruk aseptisk teknikk

Tilbered VPRIV som følger:

1. Beregn antall hetteglass som skal rekonstitueres basert på den enkelte pasientens vekt og anbefalt dose.
2. Ta ut det nødvendige antall hetteglass fra kjøleskapet. Rekonstituer hvert hetteglass med sterilt vann til injeksjonsvæsker:

Hetteglass størrelse	Vann til injeksjonsvæsker
400 enheter	4,3 ml
3. Bland hetteglassene forsiktig ved rekonstitusjon. **SKAL IKKE RISTES.**

4. Før ytterligere fortykning må oppløsningen i hetteglassene inspiseres visuelt. Oppløsningen bør være klar til lett opaliserende og fargeløs. Skal ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget, eller hvis det finnes fremmedpartikler i den.
5. Trekk ut det beregnede volumet av legemidlet fra det nødvendige antall hetteglass. Noe oppløsning vil være igjen i hetteglasset:

Hetteglass størrelse	Ekstraherbart volum
400 enheter	4,0 ml
6. Fortynn det totale nødvendige volumet i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning. Bland forsiktig. Skal ikke ristes. Start infusjonen innen 24 timer etter rekonstitusjon.

Fra et mikrobiologisk ståsted bør rekonstituert legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og forhold før bruk brukerens ansvar. Ikke overstig 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Destruer legemidlet som ikke ble anvendt samt avfall i overensstemmelse med lokale krav.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidletprotokollføres.