

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VPRIV 400 enheter pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 400 enheter* velaglukeras alfa**. Efter beredning innehåller en ml av lösningen 100 enheter velaglukeras alfa.

*En enzymenhet definieras som den mängd enzym som krävs för att omvandla en mikromol p-nitrofenyl-β-D-glukopyranosid till p-nitrofenol per minut vid 37 °C.

**framställs i en HT-1080 human fibroblastcellinje med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 12,15 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

VPRIV är indicerat för långsiktig enzymersättningsbehandling (ERT) hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med VPRIV ska övervakas av läkare med erfarenhet av hantering av patienter med Gauchers sjukdom.

Dosering

Rekommenderad dos är 60 enheter/kg administrerad varannan vecka.

Dosjusteringar kan ske på individuell basis baserat på om terapeutiska mål uppnås och upprätthålls. Kliniska studier har utvärderat doser som varierat mellan 15 och 60 enheter/kg varannan vecka. Doser över 60 enheter/kg har inte studerats.

Patienter som för närvarande får enzymersättningsbehandling med imiglukeras för Gauchers sjukdom typ 1 kan byta till VPRIV och använda samma dos och frekvens.

Särskilda populationer

Äldre patienter (≥ 65 år)

Äldre patienter kan behandlas inom samma dosområde (15 till 60 enheter/kg) som andra vuxna patienter (se avsnitt 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med nedsatt njurfunktion baserat på nuvarande kunskap om farmakokinetiken och farmakodynamiken för velaglukeras alfa (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion baserat på nuvarande kunskap om farmakokinetiken och farmakodynamiken för velaglukeras alfa (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Tjugo av de 94 patienter (21 %) som fick velaglukeras alfa under kliniska studier tillhörde den pediatrika åldersgruppen (4 till 17 år). Säkerhets- och effektprofilerna var likartade för pediatrika och vuxna patienter (se avsnitt 5.1 för ytterligare information).

Velaglukeras alfas säkerhet och effekt för barn under 4 år har inte ännu fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för intravenös infusion.

Ska administreras som en 60 minuters intravenös infusion.

Måste administreras genom ett 0,2 eller 0,22 µm filter.

Administrering i hemmet under överinseende av sjukvårdspersonal kan endast övervägas för patienter som har fått minst tre infusioner och som tolererat sina infusioner väl. Lämplig medicinsk stödbehandling och personal utbildad i akut omhändertagande ska finnas lätt tillgänglig när velaglukeras alfa administreras. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig reaktion uppstår ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Allvarlig allergisk reaktion mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, inklusive symtom som överensstämmer med anafylaxi, har rapporterats hos patienter i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning. Flertalet överkänslighetsreaktioner uppträder vanligtvis upp till 12 timmar efter en infusion. De vanligaste rapporterade symtomen på överkänslighet omfattar illamående, hudutslag, dyspné, ryggsmärta, obehagskänsla i bröstkorgen (inklusive tryck över bröstet), urtikaria, artralgi och huvudvärk.

Infusionsrelaterade reaktioner

En infusionsrelaterad reaktion definieras som en läkemedelsbiverkning som uppträder inom 24 timmar efter att infusion med velaglukeras alfa har påbörjats. Infusionsrelaterade reaktioner (IRR) var de vanligaste observerade biverkningarna hos patienter som behandlades i kliniska studier. En IRR uppkommer ofta i form av en överkänslighetsreaktion. De vanligaste rapporterade symtomen på överkänslighet omfattar illamående, utslag, dyspné, ryggsmärta, obehagskänsla i bröstkorgen

(inklusive tryck över bröstet), urtikaria, artralgi och huvudvärk. Symtom som överensstämmer med anafylaxi har rapporterats hos patienter i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning. Utöver symtom som associeras med överkänslighetsreaktioner kan IRR visa sig som trötthet, yrsel, feber, förhöjt blodtryck, klåda, dimsyn eller kräkning. Hos behandlingsnaiva patienter uppstod flertalet infusionsrelaterade reaktioner under de första 6 månadernas behandling.

Prevention och behandling av infusionsrelaterade reaktioner inklusive överkänslighetsreaktioner

Behandlingen av infusionsrelaterade reaktioner ska baseras på reaktionens svårighetsgrad och inkludera sänkt infusionshastighet, behandling med läkemedel såsom antihistaminer, antipyretika och/eller kortikosteroider och/eller avbrytande och återupptagande av behandling med förlängd infusionstid.

På grund av risken för överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi, ska lämplig medicinsk behandling och adekvat personal utbildad i akut omhändertagande finnas lätt tillgänglig när velaglukeras alfa administreras. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig reaktion uppstår, på en klinik eller i hemmet, ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. För patienter som utvecklar anafylaxi i hemmet bör man överväga att fortsätta behandlingen i klinisk miljö.

Behandling ska ske med försiktighet hos patienter som har visat symtom på överkänslighet mot velaglukeras alfa eller annan enzymersättningsbehandling.

Förbehandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider kan förhindra efterföljande reaktioner i de flesta fall där symtomatisk behandling krävs.

Immunogenitet

Antikroppar kan ha en roll vid de behandlingsutlösta reaktioner som förekommer vid användning av velaglukeras alfa. För att ytterligare utvärdera sambandet vid svåra infusionsrelaterade reaktioner och vid avsaknad eller förlust av effekt, ska patienterna testas på förekomst av antikroppar och resultaten rapporteras till företaget.

I de kliniska studierna inför godkännande av försäljning utvecklade en av 94 (1 %) patienter antikroppar av IgG-klass mot velaglukeras alfa. I detta enda fall fastställdes i en *in vitro*-analys att antikropparna var neutraliserande.

Inga patienter utvecklade IgE-antikroppar mot velaglukeras alfa.

Inga infusionsrelaterade reaktioner rapporterades.

Efter godkännande av försäljning

Under en förlängningsstudie efter beviljat godkännande av försäljning utvecklade en patient IgG-antikroppar mot VPRIV. Efter godkännande av försäljning rapporterades dessutom ett fåtal händelser med positivt neutraliserande antikroppar och brist på effekt vid användning i klinisk praxis.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 12,15 mg natrium per injektionsflaska. Detta motsvarar 0,6 % av WHOs högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Patienter som har Gauchers sjukdom och blir gravida kan uppleva en period av ökad sjukdomsaktivitet under graviditet och puerperium. Det behövs en risk/nytta-bedömning för kvinnor med Gauchers sjukdom som planerar att bli gravida.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av velaglukeras alfa hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Noggrann övervakning av graviditeten och kliniska manifestationer av Gauchers sjukdom är nödvändig för individualisering av behandlingen. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om huruvida velaglukeras alfa eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Velaglukeras är en syntetisk form av beta-glukocerebrosidas, som är en normal komponent i bröstmjolk. Studier med andra former av enzymet har funnit mycket låga nivåer av enzymet i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med VPRIV efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier visar inga tecken på försämrad fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

VPRIV har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna hos patienter i kliniska studier var överkänslighetsreaktioner (2,1 %).

De vanligaste biverkningarna var infusionsrelaterade reaktioner (39,4 %). De vanligaste observerade symtomen på infusionsrelaterade reaktioner var: huvudvärk, yrsel, hypotoni, hypertoni, illamående, trötthet/asteni och feber/förhöjd kroppstemperatur (se avsnitt 4.4 för ytterligare information). Den enda biverkning som ledde till att behandling avbröts var en infusionsrelaterad reaktion.

Tabell över biverkningar

De biverkningar som rapporterats hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1 anges i tabell 1. Informationen presenteras efter organsystem och frekvens i enlighet med MedDRA-konventionen. Frekvensen definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats med VPRIV hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1.

Organsystem	Biverkningar		
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Immunsystemet		Överkänslighet (reaktionerna innefattar allergisk dermatit och anafylaktiska*/anafylaktoida reaktioner)	
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel		
Ögon			dimsyn*
Hjärtat		takykardi	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné*	
Blodkärl		hypertoni, hypotoni, rodnad	
Magtarmkanalen	buksmärta/smärta i bukens övre del	illamående	kräkning*
Hud och subkutan vävnad		utslag, urtikaria, pruritus*	
Muskuloskeletal systemet och bindväv	skelettsmärta, artralgi, ryggsmärta		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	infusionsrelaterad reaktion, asteni/trötthet, feber/förhöjd kroppstemperatur	obehag i bröstkorgen*	
Undersökningar		förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, positiv för neutraliserande antikroppar	

* Biverkningar från rapporter efter godkännande för försäljning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Kräkning

I vissa fall kan kräkningarna vara allvarliga och svåra. Kräkning förekommer oftast under infusionen och upp till 24 timmar efter infusionen.

Andra särskilda populationer

Äldre population (≥ 65 år)

Säkerhetsprofilen för VPRIV i kliniska studier med patienter i åldern 65 år och äldre liknade den som observerats hos andra vuxna patienter.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för VPRIV i kliniska studier med barn och ungdomar i åldern 4 till ≤17 år liknade den som observerats hos vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsad information tillgänglig angående överdosering med velaglukeras alfa. I de flesta fallen som rapporterar överdosering observerades inga ytterligare biverkningar. Vid oavsiktlig- eller avsiktlig överdosering ska patienten dock övervakas noga och behandlingen vara symtomatisk och understödjande. Det finns ingen antidot. Den högsta dosen av velaglukeras alfa i kliniska studier var 60 enheter/kg (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer, ATC-kod: A16AB10.

Gauchers sjukdom är en autosomal recessiv sjukdom som orsakas av mutationer i GBA-genen, vilket medför brist på det lysosomala enzymet beta-glukocerebrosidas. Denna enzymbrist leder till en ackumulering av glukocerebrosid främst i makrofager, vilket ger upphov till skumceller eller "Gaucherceller". Vid denna lysosomala upplagringsjukdom återspeglar kliniska tecken fördelningen av Gaucherceller i levern, mjälten, benmärgen, skelettet och lungorna. Ackumuleringen av glukocerebrosid i levern och mjälten leder till organomegali. Skelettengagemang leder till skelettanomalier och deformiteter liksom svår skelettsmärta (s.k. benkriser). Avlagringar i benmärgen och mjältsequestrering leder till kliniskt signifikant anemi och trombocytopeni.

Den aktiva substansen i VPRIV är velaglukeras alfa, som produceras med genaktiveringsteknik i en human cellinje. Velaglukeras alfa är ett glykoprotein. Monomeren är ungefär 63 kDa, har 497 aminosyror och samma aminosyrasekvens som det naturligt förekommande humana enzymet, glukocerebrosidas. Det finns 5 möjliga N-bundna glykosyleringsställen, varav fyra är upptagna. Velaglukeras alfa är tillverkat för att innehålla främst glykaner med högt mannosinnehåll för att underlätta enzymets internalisering av de fagocytiska målcellerna via mannosreceptorn.

Velaglukeras alfa kompletterar eller ersätter beta-glukocerebrosidas, det enzym som katalyserar hydrolysen av glukocerebrosid till glukos och ceramid i lysosomen, vilket minskar mängden ackumulerad glukocerebrosid och korrigerar patofysiologin vid Gauchers sjukdom. Velaglukeras alfa ökar hemoglobinkoncentrationen och trombocytantalet, samt minskar lever- och mjältvolymen hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1.

I studierna 025EXT och 034 erbjöds patienterna hemmabehandling. I studien 025EXT fick 7 av 10 patienter hemmabehandling minst en gång under 60 månaders behandling. I studien 034 fick 25 av 40 patienter hemmabehandling minst en gång under den 12 månader långa studien.

Klinisk effekt och säkerhet

Studier på behandlingsnaiva patienter

Studie 025 var en öppen 9-månadersstudie på 12 vuxna (≥ 18 år) patienter som var naiva för ERT (definierat som ingen behandling med ERT i minst 12 månader före inträde i studien). Velaglukeras alfa administrerades initialt på ett doseskalrande sätt hos de första 3 patienterna (15, 30, 60 enheter/kg) och de 9 återstående patienterna började behandlingen med 60 enheter/kg.

Kliniskt betydelsefulla förbättringar från utgångsvärdet observerades för hemoglobinkoncentration och trombocytantal redan efter 3 månader och för lever- och mjältvolym vid både 6 månader och 9 månader efter påbörjad behandling med velaglukeras alfa.

Tio patienter som fullföljde studie 025 rekryterades till en öppen förlängningsstudie (025EXT), varav 8 fullföljde studien. Efter minst 12 månaders kontinuerlig behandling med velaglukeras alfa uppfyllde alla patienter kraven för att få dosen av velaglukeras alfa stegvis sänkt från 60 till 30 enheter/kg efter att ha uppnått minst 2 av de 4 terapeutiska ”år 1”-målen för ERT vid Gauchers sjukdom typ 1. Patienterna fick doser som varierade mellan 30 och 60 enheter/kg (mediandos 35 enheter/kg) varannan vecka i upp till 84 månader (7 år). Oförminskad klinisk aktivitet fortsatte att visas under behandling som observerade förbättringar i hemoglobinkoncentrationer och trombocytantal, samt minskade lever- och mjältvolym.

Vid månad 57 hade 8 av de 8 patienterna uppnått en minskning på minst 2 poäng i BMB (Bone Marrow Burden) för ländryggraden fastställt med MRT-undersökning. Förbättring från utgångsvärdet i genomsnittlig Z-poäng för ländryggradens och lårbenshalsens benminertäthet (BMD) observerades vid månad 24 (0,4; 95 % KI 0,1; 0,7) respektive månad 33 (0,4; 95 % KI 0,2; 0,6). Efter sju års behandling var den genomsnittliga ökningen från utgångsvärdet i Z-poäng 0,7 (95 % KI 0,4; 1,0) för ländryggraden och 0,5 (95 % KI 0,2; 0,7) för lårbenshalsen. Inga patienter klassificerades med en allvarligare nedsättning i bentäthet enligt WHO:s klassificering jämfört med utgångsvärdet.

Studie 032 var en 12 månader lång, randomiserad, dubbelblind effektstudie med parallella grupper som omfattade 25 patienter i åldern 4 år och äldre, vilka var naiva för ERT (definierat som ingen behandling med ERT i minst 30 månader före inträdet i studien). Patienterna måste ha anemi som hade samband med Gauchers sjukdom och antingen trombocytopeni eller organomegali. Patienterna randomiserades till att få velaglukeras alfa i en dos på antingen 45 enheter/kg (n=13) eller 60 enheter/kg (n=12) varannan vecka.

Velaglukeras alfa 60 enheter/kg administrerat intravenöst varannan vecka visade kliniskt betydelsefulla öknings från utgångsvärdet för genomsnittlig hemoglobinkoncentration (+2,4 g/dl) och trombocytantal (+50,9 x 10⁹/liter), levervolymen minskade från 1,46 till 1,22 gånger den normala (en genomsnittlig minskning på 17 %) och mjältvolymen minskade från 14,0 till 5,75 gånger den normala (en genomsnittlig minskning på 50 %). Betydelsefulla öknings från utgångsvärdet observerades i gruppen som fick dosen 45 enheter/kg när det gällde hemoglobinkoncentration (+2,4 g/dl) och trombocytantal (+40,9 x 10⁹/liter), levervolymen minskade från 1,40 till 1,24 gånger den normala (en genomsnittlig minskning på 6 %) och mjältvolymen minskade från 14,5 till 9,50 gånger den normala (en genomsnittlig minskning på 40 %).

Studie 039 var en 9 månader lång, randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, ”non-inferiority”-effektstudie med aktiv komparator (imiglukeras) och parallella grupper som omfattade 34 patienter i åldern 4 år och äldre, vilka var naiva för ERT (definierat som ingen behandling med ERT i minst 12 månader före inträdet i studien). Patienterna måste ha anemi som hade samband med Gauchers sjukdom och antingen trombocytopeni eller organomegali. Patienterna fick antingen 60 enheter/kg av velaglukeras alfa (n=17) eller 60 enheter/kg av imiglukeras (n=17) varannan vecka.

Den genomsnittliga absoluta ökningen från studiestart av hemoglobinkoncentrationerna var 1,624 g/dl (±0,223 SE) efter 9 månaders behandling med velaglukeras alfa. Denna ökning i hemoglobinkoncentration visade sig inte vara kliniskt och statistiskt sämre (”non-inferior”) än med imiglukeras (genomsnittlig skillnad mellan behandlingar från studiestart till 9 månader [velaglukeras alfa – imiglukeras]: 0,135 g/dl). Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan velaglukeras alfa och imiglukeras när det gällde skillnader i trombocytantal, samt lever- och mjältvolym efter 9 månaders velaglukeras alfa-behandling, och i tiden till första hemoglobinsvar (definierat som 1 g/dl ökning från utgångsvärdet).

Studie på patienter som bytte behandling från imiglukeras till VPRIV

Studie 034 var en 12 månader lång, öppen säkerhetsstudie som omfattade 40 patienter i åldern 4 år och äldre, vilka hade fått behandling med imiglukeras i doser som varierade mellan 15 och 60 enheter/kg i minst 30 månader i följd. Patienterna måste ha haft en stabil dos av imiglukeras i minst 6 månader före studierekrytering. Behandlingen med velaglukeras alfa administrerades med samma antal enheter och regim som deras imiglukerasdos. Hemoglobinkoncentrationen och trombocytantalet utvärderades som förändringar från utgångsvärdet, som definierades som värdet vid slutet av patientens behandling med imiglukeras.

Hos patienter som bytte från imiglukeras till velaglukeras alfa kvarstod hemoglobinkoncentrationerna och trombocytantalerna på terapeutiska nivåer under alla 12 månadernas behandling.

Studie 058 var en öppen klinisk säkerhetsstudie på 211 patienter, däribland 205 patienter som tidigare behandlats med imiglukeras, 6 behandlingsnaiva patienter och 57 patienter i åldern 65 år eller äldre (56/57 hade bytt från imiglukeras till velaglukeras alfa). Patienter som gick över från imiglukeras fick velaglukeras alfa-infusioner varannan vecka med samma antal enheter som imiglukeras inom området 15 till 60 enheter/kg. Patienter som gick över från en dos på <15 enheter/kg av imiglukeras fick 15 enheter/kg av velaglukeras alfa.

Patienter som tidigare behandlats med imiglukeras fick ett medianantal av 8 velaglukeras alfa-infusioner med en medianduration för behandlingen på 15,1 veckor. Säkerhetsprofilen hos dessa patienter liknade den som observerats i andra kliniska studier. Endast 1 av 163 utvärderade patienter utvecklade antikroppar mot velaglukeras alfa under studien.

Den genomsnittliga hemoglobinkoncentrationen och trombocytantalet hos patienter som tidigare behandlats med imiglukeras bibehölls under hela studien och låg kvar inom referensintervallen.

Förlängningsstudie 044

Totalt 95 patienter (73 vuxna och 22 pediatrika) som deltog i studierna 032, 034 och 039 rekryterades till den öppna förlängningsstudien och behandlades med velaglukeras alfa. 57 patienter var behandlingsnaiva. Alla patienter fick ERT i minst 2 år och följdes i genomsnitt i 4,5 år (min. 2,3 år, max. 5,8 år).

I denna studie bestämdes hemoglobinkoncentration, trombocytantal, levervolym och mjältvolym hos behandlingsnaiva patienter efter 24 månaders behandling. Resultaten presenteras i tabell 2.

Tabell 2: Resultat vid 24 månader – förändring från studiestart – ITT-population i studie 044

Kliniska parametrar	Total velaglukeras alfa-grupp (n=39) - Genomsnittlig förändring från studiestart (95 % KI)	Patienter som behandlades med imigluceras i 9 månader och därefter velaglukeras alfa i 15 månader (n=16) - Genomsnittlig förändring från studiestart (95 % KI)	Patienter som bytte från långtidsbehandling med imigluceras till velaglukeras alfa (n=38) - Genomsnittlig förändring från studiestart (95 % KI)
Hemoglobinkoncentration (g/dl)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Trombocytantal ($\times 10^9$ /liter)	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Normaliserad levervolym* (% av kroppsvikten)	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)

Normaliserad mjältvolym* (% av kroppsvikten) [§]	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; -0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)
<p>§ Exkluderar patienter med splenektomi. N=30, 6 och 34 för de 3 ovanstående grupperna. *Liver- och mjältvolym är normaliserad i procent av kroppsvikten. Normal mjälte definieras som 0,2 % av kroppsvikten, normal lever som 2,5 % av kroppsvikten. Observera: Imputering användes på intermittenta saknade data.</p>			

I denna studie bestämdes BMD med hjälp av dubbelenergiröntgenabsorptiometri av ländryggen och lårbenshalsen. Hos de 31 behandlingsnaiva vuxna patienter som behandlades med velaglukeras alfa var den genomsnittliga Z-poängen för ländryggens BMD -1,820 (95 % KI: -2,21; -1,43) och ökade med 0,62 (95 % KI: 0,39; 0,84) från studiestart efter 24 månaders behandling med velaglukeras alfa. Liknande resultat sågs hos behandlingsnaiva patienter som fick imiglukeras i 9 månader följt av velaglukeras alfa i 15 månader. Hos patienter som bytte från långtidsbehandling med imiglukeras till velaglukeras alfa, bibehölls BMD i ländryggen vid 24 månader. Däremot observerades ingen signifikant förändring av lårbenshalsens BMD.

I den pediatrika populationen (åldrarna 4 till 17 år studerades) sågs ökning av den genomsnittliga Z-poängen för kroppslängd under 60 månaders behandling hos den totala behandlingsnaiva populationen, vilket tyder på en fördelaktig behandlingseffekt av velaglukeras alfa på linjär tillväxt. Liknande behandlingseffekter sågs under 48 månader i den pediatrika populationen som fick 9 månaders behandling med imiglukeras följt av velaglukeras alfa. Pediatrika försökspersoner som bytte från långtidsbehandling med imiglukeras till velaglukeras alfa i studie 034 hade högre genomsnittliga Z-poäng för kroppslängd vid studiestart och deras genomsnittliga Z-poäng var stabila över tid.

Dessa behandlingseffekter på hemoglobin, trombocytantal, organvolym, benmineraltäthet och kroppslängd kvarstod till slutet av studien.

Studie 402

Studie 402 var en öppen fas IV-studie med en arm där man utvärderade effekten av VPRIV på benrelaterad patologi hos 21 behandlingsnaiva vuxna forskningspersoner med Gauchers sjukdom typ 1. Den primära effektanalysen utfördes på 16 forskningspersoner som slutförde 24 månaders VPRIV-behandling och hade en medianålder på 46 år vid baslinjen och en genomsnittlig (SD) Z-poäng för BMD vid baslinjen på -1,93 (0,876).

Det primära utfallsmåttet avseende effekt i studien var förändringen i Z-poäng för BMD i LS från baslinjen till 24 månader, mätt med DXA-metoden. En positiv trend för det primära utfallsmåttet avseende effekt sågs [genomsnittlig (SD) förändring i Z-poäng för BMD i LS från baslinjen till 24 månader 0,17 (0,394), 95 % KI -0,04; 0,38, men effekten var inte statistiskt signifikant (p-värde 0,1077)]. Ingen relevant effekt av VPRIV på Z-poängen för BMD i LS sågs efter 1 års behandling.

De sekundära utfallsmåtten [ITT-population: OC (observerade fall)] som anges i tabell 3 nedan var i linje med de tidigare studierna.

Tabell 3: Sekundära utfallsmått i studien SHP-GCB-402 – genomsnitt (SD) vid baslinjen, genomsnittlig förändring från baslinjen till månad 24, 95 % KI

Kliniska parametrar	Genomsnitt (SD) vid baslinjen	Genomsnittlig förändring från baslinjen till månad 24 [95 % KI]
BMB-poäng (Bone Marrow Burden) (n = 13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Hemoglobinkoncentration (g/dl) (n = 18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Trombocytantal ($\times 10^9$ /liter) (n = 16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Normaliserad levervolym (% av kroppsvikten) (n = 15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Normaliserad mjältvolym (% av kroppsvikten) (n = 15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]

KI = konfidensintervall; SD = standardavvikelse

Säkerhetsprofilen överensstämde även med data från tidigare studier. Inga nya säkerhetssignaler observerades.

Pediatrik population

Användning i åldersgruppen 4 till 17 år stöds av bevis från kontrollerade studier på vuxna och pediatrika [20 av 94 (21 %)] patienter. Säkerhets- och effektprofilerna var likartade för pediatrika och vuxna patienter. Studierna tillät inklusion av patienter som var 2 år och äldre, och säkerhets- och effektprofilerna förväntas vara likartade ned till 2 års ålder. Inga data finns dock tillgängliga för barn under 4 års ålder. Effekten på kroppslängd bestämdes i studie 044 (se avsnitt 5.1, *förlängningsstudie 044*).

Fas I/II-studien HGT-GCB-068 genomfördes för att undersöka effekten och säkerheten för ERT med velaglukeras alfa hos behandlingsnaiva barn och ungdomar med Gauchers sjukdom typ 3. Detta var en öppen multicenterstudie i vilken velaglukeras alfa 60 E/kg gavs som intravenös infusion varannan vecka under 12 månader till 6 patienter (i åldern 2 till 17 år vid registreringen) med en bekräftad diagnos på Gauchers sjukdom typ 3.

I denna lilla explorativa studie var de icke-neurologiska fynden avseende effekt samt säkerhetsprofilen för intravenöst velaglukeras alfa hos patienter med Gauchers sjukdom typ 3 överensstämmande med de som observerades hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1. Det fanns ingen indikation på avsevärd förbättring av de neurologiska manifestationerna av Gauchers sjukdom typ 3, förutom för en patient, i den här studien.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för VPRIV för alla grupper av den pediatrika populationen för Gauchers sjukdom typ 2 (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det fanns inga synbara farmakokinetiska skillnader mellan manliga och kvinnliga patienter med Gauchers sjukdom typ 1. Inga försökspersoner i de farmakokinetiska studierna var positiva för antikroppar mot velaglukeras alfa de dagar farmakokinetisk utvärdering gjordes. Det var därför inte möjligt att utvärdera effekten av antikroppssvar på den farmakokinetiska profilen för velaglukeras alfa.

Absorption

Serumkoncentrationerna av velaglukeras alfa steg snabbt under de första 20 minuterna av 60-minutersinfusionen innan de planade ut och C_{max} uppnåddes vanligtvis mellan 40 och 60 minuter

efter att infusionen startat. Efter att infusionen avslutats sjönk serumkoncentrationerna av velaglukeras alfa snabbt på ett monofasiskt eller bifasiskt sätt med en genomsnittlig $t_{1/2}$ som varierade mellan 5 och 12 minuter vid doserna 15, 30, 45 och 60 enheter/kg.

Distribution

Velaglukeras alfa uppvisade en tillnärmelsevis linjär (dvs. första ordningens) farmakokinetisk profil, och C_{max} och AUC ökade ungefär proportionellt med dosen i dosområdet 15 till 60 enheter/kg. Distributionsvolymen vid steady state var ungefär 10 % av kroppsvikten. Det höga clearance av velaglukeras alfa från serum (i genomsnitt 6,7 till 7,6 ml/min/kg) överensstämmer med det snabba upptaget av velaglukeras alfa i makrofager via mannosreceptorer.

Eliminering

Spridningen för clearance av velaglukeras alfa hos pediatrika patienter (n=7, åldersområde 4 till 17 år) höll sig inom spridningen för clearancevärden hos vuxna patienter (n=15, åldersområde 19 till 62 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Natriumcitratdihydrat (E331)
Citronsyramonohydrat (E330)
Polysorbit 20

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Färdigberedd och utspädd infusionsvätska, lösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar vid 2 °C till 8 °C i skydd mot ljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och får inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska (typ I-glas) med propp (fluorhartsbelagt butylgummi), hel försegling och snäpplock.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 och 25 injektionsflaskor, Varje injektionsflaska innehåller 400 enheter pulver till infusionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

VPRIV kräver beredning och spädning och är endast avsett för intravenös infusion. Det är enbart avsett för engångsbruk och administreras genom ett 0,2 eller 0,22 µm filter.

Aseptisk teknik måste användas.

VPRIV måste beredas enligt följande:

1. Det antal injektionsflaskor som ska beredas bestäms baserat på den enskilde patientens vikt och den ordinerade dosen.
2. Nödvärdigt antal injektionsflaskor tas ut ur kylskåpet. Varje injektionsflaska innehållande 400 enheter bereds med 4,3 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.
3. Vid beredning ska injektionsflaskorna blandas försiktigt. Injektionsflaskorna får inte skakas. Varje injektionsflaska kommer att innehålla en extraherbar volym på 4,0 ml (100 enheter/ml).
4. Före ytterligare spädning ska lösningen i injektionsflaskorna inspekteras visuellt. Lösningen ska vara klar till lätt opaliserande och färglös; lösningen ska inte användas om den är missfärgad eller om den innehåller främmande partiklar.
5. Den beräknade volymen läkemedel dras upp ur lämpligt antal injektionsflaskor och den totala volym som krävs späds i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för infusionsvätskor. Den spädda lösningen ska blandas försiktigt. Den får inte skakas. Infusionen ska påbörjas inom 24 timmar från tidpunkten för beredning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 26 augusti 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 23 juli 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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 läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens om innehållet och formatet för **utbildningsmaterialet för användning av VPRIV infusion för hemmabruk**, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmodaliteter och eventuella andra aspekter av programmet, med nationell behörig myndighet.

Utbildningsmaterialet för användning av VPRIV infusion för hemmabruk syftar till att tillhandahålla vägledning om hur risken **för infusionsrelaterade reaktioner inklusive överkänslighetsreaktioner av allergityp** ska hanteras i hemmamiljö.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där VPRIV marknadsförs säkerställa att all sjukvårdspersonal, alla sjuksköterskor och alla patienter/vårdgivare som förväntas förskriva, dispensera eller använda VPRIV har tillgång till/tillhandahålls följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för sjuksköterskor och för patienter med Gauchers sjukdom som får infusion i hemmet.
- Handbok för sjukvårdspersonal som behandlar patienter med Gauchers sjukdom.

Utbildningsmaterialet för sjuksköterskor och för patienter med Gauchers sjukdom som får infusion i hemmet ska innehålla följande huvudelement:

- En beskrivning av korrekt förberedelse och administreringsteknik.
- Information om risker med produkten, i synnerhet överkänslighetsreaktioner.
- Infusionskalendern ska användas som kommunikationsverktyg för alla som är inblandade i infusionen. Den innehåller följande:
 - Infusionsplan med dos, infusionshastighet osv. som fastställts och fyllts i av läkaren.
 - Information om antikroppstestning.
 - Dokumentation av de enskilda infusionerna, biverkningar och åtgärder som vidtagits av personen som ger infusionen.
- I akutplanen fastställer läkaren vad som ska göras i en akutsituation för den enskilda patienten.

Handboken för sjukvårdspersonal som behandlar patienter med Gauchers sjukdom ska innehålla följande huvudelement:

- Checklista för att fastställa patientens lämplighet innan infusion i hemmet påbörjas:
 - Patienten har fått minst 3 konsekutiva väl tolererade infusioner med VPRIV (inga infusionsrelaterade biverkningar) på kliniken.
 - Patienten bedöms vara medicinskt stabil.
 - Har tidigare följt infusions-schemat.

- Hemsjukvårdssjuksköterskan, patienten och/eller vårdgivaren har fått utbildning i infusion i hemmet, förknippade risker och hur man ska agera i en akutsituation.
- Hemsjukvårdssjuksköterskan, patienten och/eller vårdgivaren har fått utbildningsmaterialet för sjuksköterskor/patienter.
- Detaljerad beskrivning av administreringsproceduren för VPRIV.
- Instruktioner för när sjuksköterskan eller förskrivaren ska kontaktas för rapportering av biverkningar och antikroppstestning.
- Information om antikroppstestning även vid infusion i hemmet om en överkänslighetsreaktion skulle inträffa eller vid minskad effekt. Information om hur prover tas, var de kan analyseras och hur resultaten ska meddelas.
- Infusionskalendern är kommunikationsverktyget för alla som är inblandade i infusionen. Den ska ges till patienten/vårdgivaren. Den ska innehålla:
 - Infusionsplanen som har fastställts av den behandlande läkaren, inklusive dos, infusionshastighet osv. och eventuella förändringar.
 - En lista över genomförda infusioner som administrerats av personen som ger infusionerna, inklusive patientens hälsostatus före, under och efter infusionen samt åtgärder som vidtagits som svar på en biverkning.
- I akutplanen ska den behandlande läkaren tillhandahålla information om hur man känner igen och hanterar överkänslighetsreaktioner. Akutplanen ska vara lämplig för patienten i fråga.
- Läkaren ansvarar för att hemsjukvårdssjuksköterskan, patienten och/eller vårdgivaren har fått lämplig utbildning i hur infusionerna ska förberedas, administreras och dokumenteras, att de är medvetna som riskerna och har fått utbildning i hur de ska agera i en akutsituation, inklusive att rapportera biverkningar till den behandlande läkaren.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – 400 ENHETER (förpackning med 1 injektionsflaska)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VPRIV 400 enheter pulver till infusionsvätska, lösning
velaglukeras alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 400 enheter velaglukeras alfa.
Efter beredning innehåller en ml av lösningen 100 enheter velaglukeras alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också:
Sackaros
Natriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
Polysorbat 20
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter beredning och spädning

Använd omedelbart. Låt ej stå längre än 24 timmar vid 2–8 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Använd inte om lösningen är missfärgad eller om det finns främmande partiklar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/646/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – 400 ENHETER (förpackning med 5 injektionsflaskor)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

VPRIV 400 enheter pulver till infusionsvätska, lösning
velaglukeras alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 400 enheter velaglukeras alfa.
Efter beredning innehåller en ml av lösningen 100 enheter velaglukeras alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också:
Sackaros
Natriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
Polysorbat 20
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning
5 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter beredning och spädning

Använd omedelbart. Låt ej stå längre än 24 timmar vid 2–8 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Använd inte om lösningen är missfärgad eller om det finns främmande partiklar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/646/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – 400 ENHETER (förpackning med 25 injektionsflaskor)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

VPRIV 400 enheter pulver till infusionsvätska, lösning
velaglukeras alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 400 enheter velaglukeras alfa.
Efter beredning innehåller en ml av lösningen 100 enheter velaglukeras alfa.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också:
Sackaros
Natriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
Polysorbat 20
Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning
25 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Efter beredning och spädning

Använd omedelbart. Låt ej stå längre än 24 timmar vid 2–8 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Använd inte om lösningen är missfärgad eller om det finns främmande partiklar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/646/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA – 400 ENHETER

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

VPRIV 400 enheter pulver till infusionsvätska, lösning
velaglukeras alfa
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

VPRIV 400 enheter pulver till infusionsvätska, lösning velaglukeras alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad VPRIV är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder VPRIV
3. Hur du använder VPRIV
4. Eventuella biverkningar
5. Hur VPRIV ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad VPRIV är och vad det används för

VPRIV är en långsiktig enzymsättningsbehandling (ERT) för patienter med Gauchers sjukdom typ 1.

Gauchers sjukdom är en genetisk sjukdom som orsakas av att ett enzym som kallas glukocerebrosidas saknas eller är defekt. När detta enzym saknas eller inte fungerar som det ska, ansamlas en substans som kallas glukocerebrosid inuti kroppens celler. Ansamlingen av denna substans orsakar de tecken och symtom som förekommer vid Gauchers sjukdom.

VPRIV innehåller en substans som kallas velaglukeras alfa som är utformad för att ersätta det saknade eller defekta enzymet, glukocerebrosidas, hos patienter med Gauchers sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du använder VPRIV

Använd inte VPRIV

- om du är svårt allergisk mot velaglukeras alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder VPRIV

- Om du behandlas med VPRIV kan du få biverkningar under eller efter infusionen (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar). Dessa kallas infusionsrelaterade reaktioner och kan visa sig som en överkänslighetsreaktion med symtom som illamående, hudutslag, andningssvårigheter, ryggsmärta, obehagskänsla i bröstkorgen (tryck över bröstet), nässelfeber, ledsmärta eller huvudvärk.
- Förutom symtom på överkänslighetsreaktioner kan infusionsrelaterade reaktioner visa sig som yrsel, högt blodtryck, trötthet, feber, klåda, dimsyn eller kräkning.
Om du får några av dessa symtom **måste du omedelbart tala om det för din läkare.**
- Du kan få ytterligare läkemedel för behandling eller för att förhindra framtida reaktioner. Dessa läkemedel kan omfatta antihistaminer, antipyretika och kortikosteroider.
- Om reaktionen är allvarlig kommer din läkare att omedelbart avbryta den intravenösa infusionen och börja ge dig lämplig medicinsk behandling.

- Om reaktionerna är svåra och/eller läkemedlet förlorar sin effekt kommer din läkare att ta ett blodprov för att kontrollera om det finns antikroppar som kan påverka resultatet av din behandling.
- Läkaren eller sjuksköterskan kan besluta sig för att fortsätta administrera VPRIV även om du upplever infusionsrelaterade reaktioner. Ditt tillstånd kommer noga att övervakas.

Tala om för din läkare om du tidigare har haft någon infusionsrelaterad reaktion med andra ERT för Gauchers sjukdom.

Barn

Använd inte till barn som är yngre än 4 år då det inte finns någon erfarenhet av användning av läkemedlet i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och VPRIV

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet

Gauchers sjukdom kan bli mer aktiv hos en kvinna under graviditet och några veckor efter förlossningen. Kvinnor med Gauchers sjukdom, vilka är gravida eller planerar att bli gravida, ska tala med sin läkare innan detta läkemedel används.

Amning

Det är inte känt om VPRIV passerar över i bröstmjolk. Om du ammar eller planerar att amma ska du tala med läkare innan detta läkemedel används. Läkaren hjälper dig då att besluta om du skall sluta amma eller om du ska sluta använda VPRIV, med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av VPRIV för modern.

Körförmåga och användning av maskiner

VPRIV har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

VPRIV innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 12,15 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 0,6 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du använder VPRIV

Detta läkemedel ska endast användas under lämplig medicinsk övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av Gauchers sjukdom. Det ges av en läkare eller sjuksköterska genom intravenös infusion.

Dos

Rekommenderad dos är 60 enheter/kg som ges varannan vecka.

Om du för närvarande behandlas för Gauchers sjukdom med någon annan ERT och din läkare vill att du byter till VPRIV, kan du initialt få VPRIV i samma dos och frekvens som du har fått den andra ERT.

Användning för barn och ungdomar

VPRIV kan ges till barn och ungdomar (i åldern 4 till 17 år) i samma dos och frekvens som hos vuxna.

Äldre

VPRIV kan ges till äldre (över 65 års ålder) med samma dos och frekvens som hos andra vuxna.

Behandlingssvar

Din läkare kommer att övervaka ditt svar på behandlingen och ändrar kanske din dos (uppåt eller nedåt) med tiden.

Om du tolererar dina infusioner bra på kliniken, kan din läkare eller sköterska ge dig dina infusioner hemma.

Administrering

VPRIV levereras i en injektionsflaska som ett packat pulver som blandas med sterilt vatten och därefter späds ytterligare i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för infusion före intravenös infusion.

Efter beredning ger din läkare eller sköterska dig läkemedlet som dropp i en ven (genom intravenös infusion) under 60 minuter.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vanligen (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) fick patienter en allvarlig allergisk reaktion med andningssvårigheter, obehagskänsla i bröstkorgen (tryck över bröstet), illamående, svullnad i ansikte, läppar, tunga eller strupe (anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner), vanligt är också en allergisk hudreaktion såsom nässelfeber, svåra utslag eller klåda. Om någon av dessa inträffar ska du omedelbart tala om det för din läkare.

De flesta biverkningarna, inklusive de allergiska reaktionerna, förekom under infusionen eller strax efter. Dessa kallas infusionsrelaterade reaktioner. Andra infusionsrelaterade reaktioner som förekom mycket vanligen (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) omfattar huvudvärk, yrsel, feber/förhöjd kroppstemperatur, ryggsmärta, ledsmärta och trötthet, liksom högt blodtryck (vanligt rapporterad), dimsyn och kräkning (mindre vanligt rapporterade). Om någon av dessa inträffar ska du omedelbart tala om det för din läkare.

Andra biverkningar inkluderar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- skelettsmärta
- svaghet/kraftlöshet
- magsmärta

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- förlängning av tiden det tar för ett skärsår att sluta blöda vilket kan leda till lätta/spontana blödningar/lätt att få blåmärken
- rodnad
- snabba hjärtslag
- utveckling av antikroppar mot VPRIV (se avsnitt 2)
- sänkt blodtryck

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

5. Hur VPRIV ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Färdigberedd och utspädd lösning för infusion:

Använd omedelbart. Låt ej stå längre än 24 timmar vid 2–8 °C.

Använd inte VPRIV om lösningen är missfärgad eller om det finns främmande partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är velaglukeras alfa.
Varje injektionsflaska innehåller 400 enheter velaglukeras alfa.
Efter beredning innehåller en ml lösning 100 enheter velaglukeras alfa.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat och polysorbit 20 (se avsnitt 2, ”VPRIV innehåller natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

20 ml injektionsflaska av glas innehållande ett vitt till benvitt pulver till infusionsvätska, lösning.

Förpackningar med 1, 5 eller 25 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

VPRIV är ett pulver till infusionsvätska, lösning. Det kräver beredning och spädning och är endast avsett för intravenös infusion. VPRIV är endast avsett för engångsbruk och administreras genom ett 0,2 eller 0,22 µm filter. Kassera all oanvänd lösning. VPRIV ska inte infunderas tillsammans med andra läkemedel i samma infusion, eftersom kompatibiliteten i lösning med andra läkemedel inte har utvärderats. Den totala infusionsvolymen ska ges under en period av 60 minuter.

Använd aseptisk teknik.

Bered VPRIV enligt följande:

1. Bestäm antalet injektionsflaskor som ska beredas baserat på den enskilde patientens vikt och den ordinerade dosen.
2. Ta ut det antal injektionsflaskor som behövs ur kylskåpet. Bered varje injektionsflaska genom att använda sterilt vatten för injektionsvätskor:

Injektionsflaskans storlek
400 enheter

Sterilt vatten för injektionsvätskor
4,3 ml

3. Vid beredning blandas injektionsflaskorna försiktigt. Skaka inte.
4. Före spädning inspekteras lösningen i injektionsflaskorna visuellt. Lösningen ska vara klar till lätt opaliserande och färglös. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller innehåller främmande partiklar.
5. Dra upp den beräknade volymen av läkemedlet från lämpligt antal injektionsflaskor. En del lösning kommer att bli kvar i injektionsflaskan:

Injektionsflaskans storlek	Extraherbar volym
400 enheter	4,0 ml
6. Späd den totala volym som behövs i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Blanda försiktigt. Skaka inte. Påbörja infusionen inom 24 timmar efter tidpunkten för beredning.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och får inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Kasta inte läkemedel i avloppet eller bland hushållsavfall. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Dokumentering

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.