

BILA GA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VPRIV 400 enheter pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 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:

En injektionsflaska innehåller 12,15 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

VPRIV är indicerat för långsiktig enzymsättningsbehandling (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 enzymsättningsbehandling med imiglukeras för Gauchers sjukdom typ 1 kan byta till VPRIV och använda samma dos och frekvens.

Speciella populationer

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion baserat på nuvarande kunskap om farmakokinetiken och farmakodynamiken för velaglukeras alfa, se avsnitt 5.2.

Äldre patienter (≥ 65 år)

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

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.

Administreringsätt

Endast för intravenös infusion.

Ska administreras som en 60 minuters intravenös infusion.

Måste administreras genom ett 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

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 bröstkorget (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 bröstkorget (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 eller klåda. 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 enzymsättningsbehandling.

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 prövningarna 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 infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos denna patient. Inga patienter utvecklade IgE-antikroppar mot velaglukeras alfa.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 12,15 mg natrium per injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

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 inga data från studier på ammande kvinnor. Det är okänt om velaglukeras alfa utsöndras i bröstmjölk. Förskrivning till ammande kvinnor skall ske med försiktighet.

Fertilitet

Djurstudier visar inga tecken på försämrad fertilitet.

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 data som beskrivs nedan återspeglar exponering av 94 patienter med Gauchers sjukdom typ 1, vilka fick velaglukeras alfa i doser mellan 15 och 60 enheter/kg varannan vecka i 5 kliniska studier. Femtiofyra patienter var naiva för ERT och 40 patienter bytte från imiglukeras till VPRIV. Patienterna var mellan 4 och 71 år gamla vid tidpunkten för första behandling med VPRIV och omfattade 46 manliga och 48 kvinnliga patienter.

De allvarligaste biverkningarna hos patienter i kliniska prövningar var överkänslighetsreaktioner.

De vanligaste biverkningarna var infusionsrelaterade reaktioner. 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 ($\geq 1/10$) eller vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Läkemedelsbiverkningar från rapporter efter godkännandet för försäljning utöver kliniska interventionsstudier anges med kursiv stil.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats med VPRIV, vilka observerats hos patienter med Gauchers sjukdom typ 1. Biverkningar efter godkännandet för försäljning anges med kursiv stil.

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

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.

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.

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 ingen erfarenhet av överdosering av velaglukeras alfa. 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 mjältsekreter 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 mjältvolymen 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 mjältvolymen.

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 benmineraltäthet (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 på 25 patienter i åldern 2 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 med 34 patienter i åldern 2 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 mjältvolymen 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 på 40 patienter i åldern 2 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 velagluceras 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)
[§] 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.			

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, benmineralitet och kroppslängd kvarstod till slutet av studien.

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 tagit bort kravet att skicka in studieresultat för VPRIV för alla grupper av den pediatrika populationen för Gauchers sjukdom typ 2.

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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Natriumcitratdihydrat (E331)
Citronsyramonohydrat (E330)
Polysorbat 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. 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 0,22 µm filter.

Aseptisk teknik måste användas.

Bered VPRIV enligt följande:

1. Det antal injektionsflaskor som ska beredas bestäms baserat på den enskilde patientens vikt och den ordinerade dosen.
2. Nödvändigt 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. Produkten 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

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
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: 19 juni 2015

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 FÖRSKRIVNING 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

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING 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**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG 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 och alla patienter/vårdgivare som förväntas förskriva, dispensera eller använda VPRIV har tillgång till/tillhandahålls följande utbildningspaket:

- bruksanvisning för patienter med Gauchers sjukdom som får infusion i hemmet;
- handbok för sjukvårdspersonal som behandlar patienter med Gauchers sjukdom;
- infusionskalender;
- akutplan som tillhandahålls av förskrivaren, inklusive vilka som ska kontaktas och vad som ska göras vid en allvarlig överkänslighetsreaktion.

Bruksanvisningen för patienter med Gauchers sjukdom som får infusion i hemmet ska innehålla följande huvudelement:

- om sjukdomen, behandling och infusion i hemmet;
- organisation: hemmamiljö/vårdgivare/behandlande läkare;
- beskrivning om hur infusionen ska beredas och administreras, inklusive säkerhetsinformation;
- bilaga: bipacksedel, infusionskalender, patienthandbok om beredning, akutplan.

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

- patientutvärdering och -urval;
- krav för infusion i hemmet (hemförhållande, patientbedömning, akutbehandling);
- organisation för infusion/beredning av infusion i hemmet;
- säkerhetsinformation;
- bilaga: produktresumé; handbok om beredning för sjukvårdspersonal, infusionskalender.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

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

VPRIV 400 enheter pulver till infusionsvätska, lösning
velaglukeras alfa

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros
Natriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
Polysorbat 20
Innehåller natrium, se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/646/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros
Natriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
Polysorbat 20
Innehåller natrium, se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning
5 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/646/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros
Natriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
Polysorbat 20
Innehåller natrium, se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning
25 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/646/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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. LÄKEMEDELET 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 detta läkemedel används. 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 VPRIV används.

- 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 eller klåda.
- 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.
- Oftast kan du ändå få VPRIV, även om du får en av dessa reaktioner.

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

Barn

VPRIV ska inte användas till barn som är yngre än 2 år.

Andra läkemedel och VPRIV

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

Graviditet och amning

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.

Om du ammar eller planerar att amma ska du tala med läkare innan detta läkemedel används.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan detta läkemedel används.

Körförmåga och användning av maskiner

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

VPRIV innehåller natrium

Varje injektionsflaska med 400 enheter av detta läkemedel innehåller 12,15 mg natrium. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

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 2 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 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.

Några få patienter fick dock en allergisk hudreaktion som kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer (vanlig), såsom kraftiga utslag eller klåda. En allvarlig allergisk reaktion med andningssvårigheter, svullnad i ansikte, läppar, tunga eller strupe uppstod. Om något av detta händer ska du omedelbart informera din läkare.

De flesta biverkningarna förekom under infusionen eller strax efter. Dessa kallas infusionsrelaterade reaktioner och kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer (mycket vanliga). Dessa reaktioner omfattar:

- huvudvärk
- yrsel
- feber/förhöjd kroppstemperatur
- sänkt blodtryck eller förhöjt blodtryck
- illamående och trötthet
- obehagskänsla i bröstkorgen
- andningssvårigheter
- klåda

Om du får några biverkningar som dessa, tala omedelbart om det för din läkare. Flertalet av dessa biverkningar var lindriga i sin intensitet.

I studier med VPRIV har även ytterligare biverkningar rapporterats:

Mycket vanliga biverkningar är:

- skelettsmärta
- ledsmärta
- ryggsmärta
- svaghet/kraftlöshet/trötthet

Vanliga biverkningar är:

- magsmärta /illamående
- lätt att få blödningar/lätt att få blåmärken
- rodnad
- snabba hjärtslag
- utslag/nässelfeber
- utveckling av antikroppar mot VPRIV (se avsnitt 2)

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.

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.
En 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. Kartonger med 1, 5 eller 25 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irland
Tel: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.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 0,22 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. Det antal injektionsflaskor som ska beredas bestäms baserat på den enskilde patientens vikt och den ordinerade dosen.
2. Nödvändigt antal injektionsflaskor tas ut ur kylskåpet. Varje injektionsflaska bereds genom att använda sterilt vatten för injektionsvätskor:

Injektionsflaskans storlek	Sterilt vatten för injektionsvätskor
400 enheter	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. Den beräknade volymen av läkemedlet dras upp från lämpligt antal injektionsflaskor. En del lösning kommer att bli kvar i injektionsflaskan:

Injektionsflaskans storlek	Extraherbar volym
400 enheter	4,0 ml

6. Den totala volym som behövs späds i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Blanda försiktigt. Skaka inte. Infusionen ska påbörjas 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.

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