

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VPRIV 400 Unità Polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 400 Unità* di velaglucerasi alfa**.

Dopo la ricostituzione, un ml di soluzione contiene 100 Unità di velaglucerasi alfa.

*Un'unità di enzima è definita come la quantità di enzima necessaria a convertire 1 micromole di *p*-nitrofenil β -D-glucopiranoside in *p*-nitrofenolo in un minuto alla temperatura di 37 °C.

**prodotto in una linea cellulare di fibroblasti umani HT-1080 mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 12,15 mg di sodio.

Ogni flaconcino contiene 0,484 mg di polisorbato 20.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore bianco – biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VPRIV è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungo termine in pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con VPRIV deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da malattia di Gaucher.

Posologia

La dose raccomandata è 60 Unità/kg da somministrare a settimane alterne.

A seconda del raggiungimento e del mantenimento degli obiettivi terapeutici è possibile effettuare aggiustamenti della dose su base individuale. Gli studi clinici hanno valutato dosi comprese tra 15 e 60 Unità/kg a settimane alterne. Dosi superiori a 60 Unità/kg non sono state valutate.

I pazienti attualmente trattati con terapia enzimatica sostitutiva a base di imiglucerasi per la malattia di Gaucher di tipo 1 possono passare a VPRIV, alla stessa dose e frequenza di assunzione.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥65 anni)

I pazienti anziani possono essere trattati con VPRIV a dosi comprese nello stesso intervallo di dose (15-60 Unità/kg) utilizzato per altri pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione renale

Alla luce delle conoscenze attuali sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica di velaglucerasi alfa, non si raccomandano aggiustamenti della dose in pazienti che presentano compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Alla luce delle conoscenze attuali sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica di velaglucerasi alfa, non si raccomandano aggiustamenti della dose in pazienti che presentano compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Venti pazienti su 94 (21%) trattati con velaglucerasi alfa nel corso di studi clinici erano in età pediatrica e adolescenziale (da 4 a 17 anni). I profili di sicurezza ed efficacia della popolazione pediatrica ed adulta sono risultati simili (vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni). I dati sull'infusione a domicilio nella popolazione pediatrica da parte del paziente o della persona che se ne prende cura sono molto limitati.

La sicurezza e l'efficacia di velaglucerasi alfa nei bambini di età inferiore ai 4 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per infusione endovenosa (EV).

Somministrare come infusione EV nell'arco di 60 minuti.

Somministrare con un filtro da 0,2 o 0,22 µm.

La somministrazione a domicilio da parte di un operatore sanitario o l'autosomministrazione (ovvero, la somministrazione eseguita da parte della persona che si prende cura del paziente o dal paziente stesso) potrebbe essere considerata nei pazienti che hanno ricevuto almeno tre infusioni e le hanno tollerate bene. La decisione di passare un paziente all'infusione a domicilio deve essere presa dopo la valutazione e la raccomandazione del medico curante. In particolare, l'autosomministrazione deve essere attentamente monitorata dal medico curante e deve avvenire in presenza di un adulto responsabile.

Il medico curante deve assicurarsi che la persona che somministrerà velaglucerasi alfa a domicilio sia adeguatamente formata. La dose e la velocità di infusione devono rimanere costanti durante l'infusione a domicilio e non essere modificate senza la supervisione del medico curante. Durante la somministrazione di velaglucerasi alfa deve essere prontamente disponibile un adeguato supporto medico, incluso personale esperto in procedure d'emergenza. Qualora si verificassero reazioni anafilattiche o altre reazioni acute, interrompere immediatamente l'infusione e iniziare un trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4). Potrebbe essere necessario eseguire le infusioni successive in un contesto clinico.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Reazioni da ipersensibilità, inclusi sintomi compatibili con anafilassi, sono state osservate in pazienti partecipanti a studi clinici e nell'esperienza post-marketing. La maggior parte delle reazioni da ipersensibilità si verifica in genere fino a 12 ore dopo l'infusione. I sintomi da ipersensibilità più comunemente segnalati comprendono nausea, eruzione cutanea, dispnea, dolore dorsale, fastidio al torace (inclusa costrizione toracica), orticaria, artralgia e cefalea.

Reazioni correlate all'infusione

La reazione correlata all'infusione è definita come una reazione avversa al farmaco che si verifica entro 24 ore dall'inizio dell'infusione di velaglucerasi alfa. Le reazioni correlate all'infusione sono le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza nei pazienti partecipanti agli studi clinici. Una reazione correlata all'infusione spesso si presenta come reazione da ipersensibilità. I sintomi da ipersensibilità più comunemente segnalati comprendono nausea, eruzione cutanea, dispnea, dolore dorsale, fastidio al torace (inclusa costrizione toracica), orticaria, artralgia e cefalea. Sintomi compatibili con l'anafilassi sono stati segnalati nei pazienti partecipanti a studi clinici e nell'esperienza post-marketing. Oltre ai sintomi associati a ipersensibilità, le reazioni correlate all'infusione possono presentarsi con stanchezza, capogiro, piressia, aumento della pressione arteriosa, prurito, visione offuscata o vomito. Nei pazienti naïve al trattamento la maggior parte delle reazioni correlate all'infusione si è verificata nei primi 6 mesi di terapia.

Prevenzione e gestione delle reazioni correlate all'infusione, incluse le reazioni da ipersensibilità

La gestione delle reazioni correlate all'infusione deve tenere conto della severità della reazione e prevede la riduzione della velocità di infusione, il trattamento con medicinali quali antistaminici, antipiretici e/o corticosteroidi e/o l'interruzione e la successiva ripresa del trattamento prolungando il tempo di infusione.

A causa del rischio di reazioni da ipersensibilità, inclusa anafilassi, durante la somministrazione di velaglucerasi alfa deve essere prontamente disponibile un adeguato supporto medico, inclusa la presenza di personale esperto in misure di emergenza. Qualora si verificano reazioni anafilattiche o altre reazioni acute, nel contesto clinico o domiciliare, interrompere immediatamente l'infusione e iniziare un trattamento medico appropriato. Per i pazienti che sviluppano anafilassi in un contesto domiciliare deve essere considerata la possibilità di continuare il trattamento in un contesto clinico.

Il trattamento deve essere somministrato con cautela in pazienti che abbiano manifestato sintomi di ipersensibilità a velaglucerasi alfa o ad altra terapia enzimatica sostitutiva.

Il pretrattamento con antistaminici e/o corticosteroidi potrebbe prevenire successive reazioni nei casi in cui si sia reso necessario un trattamento sintomatico.

Immunogenicità

Lo sviluppo di anticorpi anti-velaglucerasi alfa potrebbe essere associato a reazioni correlate all'infusione, comprese reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. Negli studi clinici per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, 1 paziente su 94 (1%) ha sviluppato anticorpi della classe IgG alla velaglucerasi alfa. In quest'unico caso, in un saggio *in vitro* gli anticorpi sono stati identificati essere neutralizzanti. Nessun paziente ha sviluppato anticorpi IgE alla velaglucerasi alfa.

Fase di post-marketing

Durante uno studio di estensione post-marketing, un paziente ha sviluppato anticorpi IgG a VPRIV. Inoltre, dopo la commercializzazione sono stati segnalati pochi casi di anticorpi neutralizzanti positivi e mancanza di effetto.

Se il medico sospetta mancanza/perdita di effetto, che potrebbe essere correlata alla formazione di anticorpi, il paziente può essere sottoposto a dosaggio anticorpale, a discrezione del medico. Per ulteriori informazioni sulla richiesta di servizi di test anticorpali, si prega di contattare medinfoEMA@takeda.com.

Sodio

Questo medicinale contiene 12,15 mg di sodio per flaconcino equivalente allo 0,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Polisorbato 20

Questo medicinale contiene 0,484 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino equivalente a 0,11 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le pazienti con malattia di Gaucher che sviluppano una gravidanza possono attraversare un periodo di aumentata attività della malattia durante la gravidanza e il puerperio. Per le donne con malattia di Gaucher che stanno pianificando una gravidanza è necessaria una valutazione dei rischi e dei benefici.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di velaglucerasi alfa in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale. Per impostare una terapia personalizzata occorre monitorare attentamente la gravidanza e le manifestazioni cliniche della malattia di Gaucher. VPRIV deve essere prescritto con cautela a donne in stato di gravidanza.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di velaglucerasi alfa o dei suoi metaboliti nel latte materno. Velaglucerasi è una forma sintetica di beta-glucocerebrosidasi, un normale componente del latte materno. Studi con altre forme dell'enzima hanno rilevato livelli molto bassi dell'enzima nel latte materno. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con VPRIV tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli studi sugli animali non mostrano alcuna evidenza di ridotta fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

VPRIV non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi osservate nei pazienti partecipanti agli studi clinici erano reazioni da ipersensibilità (2,1%).

Le reazioni avverse più comuni erano reazioni correlate all'infusione (39,4%). I sintomi delle reazioni correlate all'infusione osservati con maggiore frequenza includevano: cefalea, capogiro, ipotensione, ipertensione, nausea, stanchezza/astenia e piressia/aumento della temperatura corporea (vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni). L'unica reazione avversa che ha comportato la sospensione del trattamento è stata una reazione correlata all'infusione.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse manifestate dai pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 sono elencate nella tabella 1. Le informazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza, secondo la convenzione MedDRA. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: reazioni avverse di VPRIV in pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa		
	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario		reazioni da ipersensibilità (comprendono dermatite allergica e reazioni anafilattiche*/anafilattoidi)	
Patologie del sistema nervoso	cefalea, capogiro		
Patologie dell'occhio			visione offuscata*
Patologie cardiache		tachicardia	

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea*	
Patologie vascolari		ipertensione, ipotensione, rossore	
Patologie gastrointestinali	dolore addominale/dolore addominale superiore	nausea	vomito*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, orticaria, prurito*	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	dolore osseo, artralgia, dolore dorsale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	reazione correlata all'infusione, astenia/stanchezza, ipertensione/aumento della temperatura corporea	fastidio al torace*	
Esami diagnostici		prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata, positività agli anticorpi neutralizzanti	

* Reazioni avverse derivate da segnalazioni post-marketing

Descrizione di alcune reazioni avverse

Vomito

In alcuni casi il vomito può essere grave e severo. Il vomito si verifica con maggiore frequenza durante l'infusione e nelle 24 ore successive all'infusione.

Altre popolazioni speciali

Popolazione anziana (≥65 anni)

Il profilo di sicurezza di VPRIV emerso nel corso di studi clinici che hanno coinvolto pazienti di età pari o superiore a 65 anni è risultato simile a quello osservato in altri pazienti adulti.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di VPRIV emerso dagli studi clinici che hanno coinvolto pazienti pediatrici e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni è risultato simile a quello osservato negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni relative al sovradosaggio di velaglucerasi alfa sono in numero limitato. Nella maggior parte dei casi di segnalazione di sovradosaggio non sono stati osservati ulteriori eventi avversi. Tuttavia, in caso di sovradosaggio accidentale o intenzionale, i pazienti devono essere attentamente

monitorati e sottoposti a un trattamento sintomatico e di supporto. Non esiste un antidoto. La dose massima di velaglucerasi alfa utilizzata negli studi clinici è di 60 Unità/kg (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo, enzimi, codice ATC: A16AB10.

Meccanismo d'azione

La malattia di Gaucher è un disturbo autosomico recessivo dovuto a mutazioni del gene GBA, che provocano una carenza dell'enzima lisosomiale beta-glucocerebrosidasi. Questa carenza enzimatica causa un accumulo di glucocerebroside principalmente a livello dei macrofagi, dando vita alle cosiddette cellule schiumose o "cellule di Gaucher". In questo disturbo da accumulo lisosomiale (LSD) le caratteristiche cliniche rispecchiano la distribuzione delle cellule di Gaucher nel fegato, nella milza, nel midollo osseo, nello scheletro e nei polmoni. L'accumulo di glucocerebroside nel fegato e nella milza determina organomegalia. L'interessamento osseo provoca deformazioni e anomalie scheletriche e crisi ossee. I depositi nel midollo osseo e il sequestro splenico determinano anemia e trombocitopenia clinicamente significative.

Il principio attivo di VPRIV è la velaglucerasi alfa prodotta mediante tecnologia di attivazione genica in una linea cellulare umana. Velaglucerasi alfa è una glicoproteina. Il monomero ha un peso di circa 63 kDa, è costituito da 497 aminoacidi e possiede la stessa sequenza aminoacidica dell'enzima umano naturale, la glucocerebrosidasi. Contiene cinque potenziali siti di N-glicosilazione, quattro dei quali sono occupati. Velaglucerasi alfa è prodotta in modo da contenere catene di glicani prevalentemente del tipo ad alto mannosio per facilitare l'assimilazione dell'enzima da parte delle cellule fagocitiche bersaglio attraverso il recettore del mannosio.

Velaglucerasi alfa integra o sostituisce la beta-glucocerebrosidasi, l'enzima che catalizza l'idrolisi di glucocerebroside in glucosio e ceramide nel lisosoma, riducendo la quantità di glucocerebroside accumulato e correggendo la fisiopatologia della malattia di Gaucher. Nei pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1 velaglucerasi alfa aumenta la concentrazione di emoglobina e la conta piastrinica e riduce il volume di fegato e milza.

Negli studi 025EXT e 034, ai pazienti è stato offerto il trattamento domiciliare. Nello studio 025EXT, 7 pazienti su 10 hanno ricevuto il trattamento domiciliare almeno una volta durante i 60 mesi di terapia. Nello studio 034, 25 pazienti su 40 hanno ricevuto il trattamento domiciliare almeno una volta durante i 12 mesi di studio.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi su pazienti naïve al trattamento

Lo studio 025 è uno studio in aperto, della durata di 9 mesi, condotto su 12 pazienti adulti (≥ 18 anni) non trattati con TES (con ciò intendendo pazienti che non erano stati trattati con TES per almeno 12 mesi prima dell'ingresso nello studio). Velaglucerasi alfa è stata inizialmente somministrata ai primi 3 pazienti (15, 30, 60 Unità/kg) secondo un regime di incremento della dose, mentre gli altri 9 pazienti hanno iniziato il trattamento alla dose di 60 Unità/kg.

Sono stati osservati miglioramenti clinicamente rilevanti rispetto ai valori iniziali per la concentrazione di emoglobina e per il numero di piastrine, già a 3 mesi, e per il volume di fegato e milza a 6 mesi e a 9 mesi dall'inizio del trattamento con velaglucerasi alfa.

Dieci pazienti che hanno completato lo studio 025 sono stati arruolati in uno studio di estensione in aperto (025EXT) e 8 di loro hanno completato lo studio. Dopo un trattamento continuativo con velaglucerasi alfa per un minimo di 12 mesi, tutti i pazienti che avevano raggiunto almeno 2 dei 4 obiettivi terapeutici del "1° anno" della TES per la malattia di Gaucher di tipo 1 erano idonei alla riduzione graduale della dose di velaglucerasi alfa, da 60 a 30 Unità/kg. I pazienti sono stati trattati con una dose di velaglucerasi alfa compresa tra 30 e 60 Unità/kg (dose mediana: 35 Unità/kg) a settimane alterne per un massimo di 84 mesi (7 anni). Velaglucerasi alfa ha continuato a dimostrare un'attività clinica duratura durante il trattamento, resa evidente dai miglioramenti della concentrazione dell'emoglobina e delle conte piastriniche, oltre che dalla riduzione del volume di fegato e milza.

Entro il mese 57, 8 pazienti su 8 hanno mostrato una riduzione di almeno 2 punti nel punteggio BMB (Bone Marrow Burden) relativo alla colonna lombare, come evidenziato dalla RM. Al mese 24 e al mese 33 è stato osservato un miglioramento nei punteggi Z medi della densità minerale ossea (DMO) a livello di colonna lombare e collo del femore rispetto al basale (rispettivamente 0,4; IC al 95% 0,1, 0,7; e 0,4; IC 95% 0,2, 0,6). Dopo sette anni di trattamento, l'aumento medio dei punteggi Z rispetto al basale è stato di 0,7 punti (IC 95% 0,4, 1,0) per la colonna lombare e di 0,5 punti (IC 95% 0,2, 0,7) per il collo del femore. Rispetto al basale nessun paziente ha mostrato un peggioramento della densità ossea valutata secondo i criteri dell'OMS.

Lo studio 032 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 12 mesi, teso a valutare l'efficacia di velaglucerasi alfa che ha arruolato 25 pazienti di età pari o superiore a 4 anni naïve alla TES (con ciò intendendo pazienti che non erano stati trattati con TES per almeno 30 mesi prima dell'ingresso nello studio). I pazienti, che dovevano presentare anemia e trombocitopenia o organomegalia correlate alla malattia di Gaucher, sono stati randomizzati a ricevere velaglucerasi alfa alla dose di 45 Unità/kg (N = 13) o 60 Unità/kg (N = 12) a settimane alterne.

Velaglucerasi alfa, somministrato alla dose di 60 Unità/kg per via endovenosa a settimane alterne, ha determinato un aumento clinicamente significativo rispetto al basale della concentrazione media di emoglobina (+2,4 g/dL) e della conta piastrinica (+50,9 x 10⁹/L), con una riduzione del volume del fegato da 1,46 a 1,22 volte il valore normale (riduzione media del 17%) e del volume della milza da 14,0 a 5,75 volte il valore normale (riduzione media del 50%). Alla dose di 45 Unità/kg sono associati aumenti significativi rispetto al basale della concentrazione media di emoglobina (+2,4 g/dL) e della conta piastrinica (+40,9 x 10⁹/L), con una riduzione del volume del fegato da 1,40 a 1,24 volte il valore normale (riduzione media del 6%) e del volume della milza da 14,5 a 9,50 volte il valore normale (riduzione media del 40%).

Lo studio 039 è uno studio di non inferiorità in doppio cieco, randomizzato, controllato verso comparatore attivo (imiglucerasi), a gruppi paralleli, della durata di 9 mesi, teso a valutare l'efficacia di velaglucerasi alfa che ha arruolato 34 pazienti di età pari o superiore a 4 anni naïve alla TES (con ciò intendendo pazienti che non erano stati trattati con TES per almeno 12 mesi prima dell'ingresso nello studio). I pazienti, che dovevano presentare anemia e trombocitopenia o organomegalia correlate alla malattia di Gaucher, sono stati trattati con 60 Unità/kg di velaglucerasi alfa (N = 17) o 60 Unità/kg di imiglucerasi (N = 17) a settimane alterne.

Dopo 9 mesi di trattamento con velaglucerasi alfa è stato osservato un aumento assoluto medio nelle concentrazioni di emoglobina di 1,624 g/dL ($\pm 0,223$ ES) rispetto al basale. L'aumento nella concentrazione di emoglobina è risultato clinicamente e statisticamente non inferiore a quello associato a imiglucerasi [differenza media del trattamento dal basale a 9 mesi (velaglucerasi alfa – imiglucerasi): 0,135 g/dL]. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra velaglucerasi alfa e imiglucerasi nelle variazioni delle conte piastriniche e del volume di fegato e milza a 9 mesi dall'inizio del trattamento con velaglucerasi alfa e nel tempo alla prima risposta dell'emoglobina (definito come aumento di 1 g/dL rispetto al basale).

Studio sui pazienti passati dalla terapia con imiglucerasi a VPRIV

Lo studio 034 è uno studio di sicurezza in aperto, della durata di 12 mesi, che ha arruolato 40 pazienti di età pari o superiore a 4 anni trattati con imiglucerasi a dosi comprese tra 15 e 60 Unità/kg per un

minimo di 30 mesi consecutivi. I pazienti dovevano essere in trattamento con imiglucerasi a dosi stabili per almeno 6 mesi prima dell'arruolamento nello studio. Nell'ambito del trattamento con velaglucerasi alfa sono state somministrate le stesse Unità di imiglucerasi, secondo lo stesso regime terapeutico. La concentrazione di emoglobina e le conte piastriniche sono state valutate in termini di variazioni rispetto al basale, ovvero rispetto alla fine del trattamento con imiglucerasi per il paziente.

Nei pazienti passati da imiglucerasi a velaglucerasi alfa, le concentrazioni di emoglobina e le conte piastriniche si sono mantenute a livelli terapeutici durante l'intero arco dei 12 mesi di trattamento.

Lo studio 058, uno studio clinico in aperto teso a verificare la sicurezza di velaglucerasi alfa, è stato condotto su 211 pazienti, 205 dei quali erano stati precedentemente trattati con imiglucerasi, mentre 6 erano naïve al trattamento. Tra i 211 pazienti partecipanti, 57 avevano un'età pari o superiore a 65 anni (56/57 erano passati da imiglucerasi a velaglucerasi alfa). Ai pazienti precedentemente trattati con imiglucerasi sono state somministrate infusioni di velaglucerasi alfa a settimane alterne, ricevendo per velaglucerasi alfa le stesse unità somministrate per la dose di imiglucerasi nell'intervallo di dose compreso tra 15 e 60 Unità/kg. I pazienti precedentemente trattati con una dose di imiglucerasi <15 Unità/kg ricevevano una dose di velaglucerasi alfa pari a 15 Unità/kg.

Ai pazienti precedentemente trattati con imiglucerasi è stato somministrato un numero mediano di 8 infusioni di velaglucerasi alfa per una durata mediana del trattamento di 15,1 settimane. In questi pazienti il profilo di sicurezza è risultato simile a quello osservato in altri studi clinici. Solo 1 paziente su 163 valutati ha sviluppato anticorpi anti-velaglucerasi alfa durante lo studio.

La concentrazione media di emoglobina e la conta piastrinica media dei pazienti precedentemente trattati con imiglucerasi si sono mantenute stabili ed entro gli intervalli di riferimento per l'intera durata dello studio.

Studio di estensione 044

Complessivamente 95 pazienti (73 adulti e 22 pediatrici) che avevano partecipato agli studi 032, 034 e 039 sono stati arruolati nello studio di estensione in aperto e trattati con velaglucerasi alfa. Cinquantasette (57) pazienti erano naïve al trattamento. Tutti i pazienti hanno ricevuto almeno 2 anni di TES e sono stati seguiti per una media di 4,5 anni (min. 2,3 anni, max. 5,8 anni).

In questo studio la concentrazione di emoglobina, la conta piastrinica e il volume epatico e splenico sono stati valutati nei pazienti naïve al trattamento dopo 24 mesi di terapia. I risultati sono presentati nella tabella 2.

Tabella 2: Risultati a 24 mesi – Variazione rispetto al basale – Popolazione ITT dello studio 044

Parametri clinici	Gruppo totale velaglucerasi alfa (N = 39) - Variazione media rispetto al basale (IC 95%)	Pazienti trattati con imiglucerasi per 9 mesi e quindi passati a velaglucerasi alfa per 15 mesi (N = 16) - Variazione media rispetto al basale (IC 95%)	Pazienti passati dalla terapia a lungo termine con imiglucerasi a velaglucerasi alfa (N = 38) - Variazione media rispetto al basale (IC 95%)
Concentrazione di emoglobina (g/dL)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Conta piastrinica (x 10 ⁹ /L)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)

Volume epatico normalizzato* (% del peso corporeo)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Volume splenico normalizzato* (% del peso corporeo) [§]	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, -0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)
[§] Esclusi i pazienti splenectomizzati. N = 30, 6 e 34 per i 3 gruppi in tabella. * Il volume epatico e quello splenico sono normalizzati in termini di percentuale del peso corporeo. Una milza normale è definita come 0,2% del peso corporeo, un fegato normale è definito come 2,5% del peso corporeo. Nota: per i dati mancanti intermittenti è stata applicata l'imputazione.			

In questo studio la DMO è stata valutata mediante assorbimetria a raggi X a doppia energia della colonna lombare e del collo femorale. Al termine dei 24 mesi di terapia con velaglucerasi alfa, 31 pazienti adulti naïve al trattamento, che al basale avevano presentato un punteggio Z medio della DMO della colonna lombare pari a -1,820 (IC 95%: -2,21, -1,43), hanno mostrato un aumento di 0,62 (IC 95%: 0,39, 0,84). Simili risultati sono stati osservati nei pazienti naïve al trattamento che dopo 9 mesi di imiglucerasi sono passati a velaglucerasi alfa per 15 mesi. Nei pazienti passati dalla terapia a lungo termine con imiglucerasi a velaglucerasi alfa, i valori della DMO della colonna lombare si sono mantenuti per 24 mesi. Per contro, non sono state osservate variazioni significative nella DMO del collo femorale.

Nella popolazione pediatrica (intervallo di età studiato compreso fra i 4 e i 17 anni), coloro che erano naïve al trattamento hanno mostrato, nel corso di 60 mesi di terapia, un aumento del punteggio Z medio per l'altezza, a indicare un effetto benefico del trattamento con velaglucerasi alfa sulla crescita lineare. Un effetto terapeutico simile è stato osservato nell'arco di 48 mesi nella popolazione pediatrica che, dopo essere stata trattata per 9 mesi con imiglucerasi, ha ricevuto velaglucerasi alfa. I pazienti pediatrici passati da imiglucerasi a lungo termine a velaglucerasi alfa nell'ambito dello studio 034 presentavano al basale punteggi Z medi per l'altezza più elevati che sono rimasti stabili nel tempo.

Questi effetti del trattamento su concentrazione di emoglobina, conta piastrinica, volume degli organi, densità minerale ossea e altezza si sono mantenuti fino alla conclusione dello studio.

Studio 402

Lo studio 402 è stato uno studio di fase IV, in aperto, a braccio singolo che ha valutato l'effetto di VPRIV sulla patologia ossea in 21 soggetti adulti naïve al trattamento con malattia di Gaucher di tipo 1. L'analisi di efficacia primaria è stata condotta su 16 soggetti che hanno completato 24 mesi di trattamento con VPRIV con un'età mediana di 46 anni al basale e punteggio Z medio (DS) della DMO al basale di -1,93 (0,876).

In questo studio, l'endpoint primario di efficacia era la variazione dal basale a 24 mesi del punteggio Z della DMO della colonna lombare misurato con il metodo DXA. È stato osservato un trend positivo per l'endpoint primario di efficacia [variazione del punteggio Z della DMO della colonna lombare dal basale alla media (DS) a 24 mesi 0,17 (0,394), IC 95% -0,04, 0,38]; ma l'effetto non è risultato statisticamente significativo (valore p 0,1077). Dopo 1 anno di trattamento non è stato riscontrato alcun effetto rilevante di VPRIV sul punteggio Z della DMO della colonna lombare.

Gli endpoint secondari [popolazione ITT: CO (casi osservati)], come mostrato nella Tabella 3 sottostante, erano in linea con gli studi precedenti.

Tabella 3: Endpoint secondari nello studio SHP-GCB-402 – Media (DS) al basale, variazione media dal basale al mese 24, IC 95%

Parametri clinici	Media (DS) al basale	Variazione media dal basale al mese 24 (IC 95%)
Punteggio coinvolgimento midollare (Bone Marrow Burden, BMB) (n = 13)	7,8 (2,61)	-3,0 (-4,4, -1,6)
Concentrazione di emoglobina (g/dL) (n = 18)	13,1 (1,30)	0,90 (0,29, 1,51)
Conta piastrinica ($\times 10^9/L$) (n = 16)	135,3 (47,94)	69,16 (40,67, 97,64)
Volume epatico normalizzato (% del peso corporeo) (n = 15)	2,8 (0,59)	-0,45 (-0,67, -0,22)
Volume splenico normalizzato (% del peso corporeo) (n = 15)	1,0 (0,86)	-0,56 (-0,97, -0,15)

IC = intervallo di confidenza; DS = deviazione standard

Anche il profilo di sicurezza è risultato coerente con i dati di studi precedenti; non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza.

Popolazione pediatrica

L'uso nel gruppo di età 4-17 anni è confermato da evidenze di studi controllati su pazienti adulti e pediatrici [20 su 94 (21%)]. I profili di sicurezza ed efficacia della popolazione pediatrica e adulta sono risultati simili. Negli studi sono stati inclusi pazienti di età pari o superiore a 2 anni e ci si attende simili profili di sicurezza ed efficacia fino all'età di 2 anni. Tuttavia, non sono disponibili dati per bambini di età inferiore a 4 anni. L'effetto sull'altezza è stato valutato nello studio 044 (vedere paragrafo 5.1, *Studio di estensione 044*).

Lo studio di fase I/II HGT-GCB-068 è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza della TES con velaglucerasi alfa in bambini e adolescenti affetti da malattia di Gaucher di tipo 3 naïve al trattamento. Si è trattato di uno studio multicentrico in aperto, che prevedeva la somministrazione di 60 Unità/kg di velaglucerasi alfa mediante infusione endovenosa, a settimane alterne nell'arco di 12 mesi, in 6 pazienti (da 2 a 17 anni di età all'arruolamento) con diagnosi confermata di malattia di Gaucher di tipo 3.

In questo piccolo studio esplorativo, i risultati in termini di efficacia non neurologica e il profilo di sicurezza di velaglucerasi alfa somministrato per via endovenosa in pazienti con malattia di Gaucher di tipo 3 erano coerenti con quelli osservati in pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1. In questo studio, non vi sono state indicazioni di miglioramenti significativi delle manifestazioni neurologiche della malattia di Gaucher di tipo 3, eccetto per un paziente.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con VPRIV in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con malattia di Gaucher di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono emerse differenze farmacocinetiche evidenti tra i pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 di sesso maschile e femminile. Nessuno dei pazienti partecipanti agli studi farmacocinetici è risultato positivo agli anticorpi anti-velaglucerasi alfa nei giorni in cui erano previste le valutazioni farmacocinetiche. Pertanto, non è possibile valutare l'effetto della risposta agli anticorpi sul profilo farmacocinetico di velaglucerasi alfa.

Assorbimento

Nei primi 20 minuti dell'infusione di 60 minuti, le concentrazioni sieriche di velaglucerasi alfa sono aumentate rapidamente prima di stabilizzarsi e la concentrazione massima (C_{max}) è stata tipicamente registrata a 40-60 minuti dall'inizio dell'infusione. Al termine dell'infusione le concentrazioni sieriche di velaglucerasi alfa sono scese rapidamente in modalità monofasica o bifasica, con un $t_{1/2}$ medio di 5-12 minuti alle dosi di 15, 30, 45 e 60 Unità/kg.

Distribuzione

Velaglucerasi alfa ha presentato un profilo farmacocinetico pressoché lineare (ovvero di primo ordine), con aumenti della C_{max} e della AUC quasi proporzionali alla dose nell'intervallo di 15-60 Unità/kg. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è risultato pari al 10% circa del peso corporeo. L'elevata *clearance* sierica di velaglucerasi alfa (media: 6,7-7,6 ml/min/kg) è coerente con la sua rapida captazione nei macrofagi attraverso i recettori del mannosio.

Eliminazione

Il range dei valori della *clearance* di velaglucerasi alfa in pazienti pediatrici (N = 7, età: 4-17 anni) è compreso in quello dei pazienti adulti (N = 15, età: 19-62 anni).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio citrato diidrato (E331)
Acido citrico monoidrato (E330)
Polisorbato 20 (E432)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Soluzione ricostituita e diluita per infusione:

È stato dimostrato che il medicinale si mantiene chimicamente e fisicamente stabile per 24 ore alla temperatura di 2 °C - 8 °C e al riparo dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore alla temperatura di 2 °C - 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 20 ml (vetro di tipo I) con tappo (in gomma butilica con rivestimento in fluororesina), sigillo realizzato in un unico pezzo e disco flip-off.

Confezioni: 1, 5 e 25 flaconcini. Ciascun flaconcino contiene 400 unità di polvere per soluzione per infusione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

VPRIV deve essere ricostituito e diluito ed è solo per somministrazione per infusione endovenosa.

È monouso ed è somministrato con un filtro da 0,2 o 0,22 µm.

Deve essere utilizzata una tecnica asettica.

VPRIV deve essere preparato come illustrato di seguito:

1. Determinare il numero dei flaconcini con la polvere da ricostituire in base al peso del singolo paziente e alla dose prescritta.
2. Estrarre dal frigorifero il numero necessario di flaconcini. Ricostituire 400 Unità di polvere in ciascun flaconcino con 4,3 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.
3. Dopo la ricostituzione, miscelare delicatamente il contenuto dei flaconcini. Non agitare. Ogni flaconcino conterrà un volume estraibile di 4,0 ml (100 Unità/ml).
4. Prima di diluire ulteriormente il medicinale ricostituito, esaminare visivamente la soluzione contenuta nei flaconcini: deve apparire trasparente o leggermente opalescente e incolore. La soluzione non deve essere utilizzata in presenza di cambiamento di colore o di materiale particolato estraneo.
5. Prelevare il volume calcolato di medicinale dal numero appropriato di flaconcini e diluire il volume totale necessario in 100 ml di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La soluzione diluita deve essere miscelata delicatamente. Non agitare. L'infusione deve iniziare entro 24 ore dalla ricostituzione del liofilizzato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublino 2
D02 HW68
Irlanda
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/646/002

EU/1/10/646/005

EU/1/10/646/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 agosto 2010

Data del rinnovo più recente: 23 luglio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI E LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta della Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso di VPRIV in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve approvare il contenuto e il formato del materiale educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, insieme all'autorità nazionale competente.

Il materiale educativo ha lo scopo di aiutare gli operatori sanitari nella selezione appropriata dei pazienti per l'infusione a domicilio, nel dosaggio e nella somministrazione ottimali del prodotto e nella gestione della sicurezza durante il trattamento domiciliare con velaglucerasi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ciascuno Stato membro in cui velaglucerasi è in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/persone che prestano assistenza destinati a prescrivere, dispensare o utilizzare velaglucerasi abbiano accesso al/ricevano il seguente materiale educativo:

- Guida per gli operatori sanitari
- Materiale educativo per infermieri/pazienti/persone che prestano assistenza

Guida per gli operatori sanitari

- Sottolineare l'importanza della conoscenza del rischio di reazioni correlate all'infusione, comprese reazioni da ipersensibilità associate a velaglucerasi.
- Lista di controllo per determinare l'idoneità del paziente prima dell'inizio dell'infusione a domicilio:
 - Il paziente è stato sottoposto ad almeno 3 infusioni consecutive di velaglucerasi ben tollerate (nessuna reazione correlata all'infusione) presso il centro clinico.
 - Paziente giudicato stabile dal punto di vista medico.
 - Storia di aderenza al programma delle infusioni.
 - Il personale infermieristico domiciliare, il paziente e/o la persona che presta assistenza sono stati formati sull'infusione a domicilio, sui rischi associati e su come agire in caso di emergenza.
 - Il personale infermieristico domiciliare, il paziente e/o la persona che presta assistenza hanno ricevuto il materiale educativo per personale infermieristico/pazienti.
- Descrizione dettagliata delle procedure di somministrazione di VPRIV.
- Il diario delle infusioni è lo strumento di comunicazione per tutte le persone coinvolte nelle infusioni. Deve essere fornito al paziente/ la persona che presta assistenza e deve includere:
 - Il piano di infusione determinato dal medico curante comprendente dose, velocità di infusione ecc. ed eventuali modifiche.
 - Un registro delle infusioni somministrate dalla persona che si occupa delle infusioni comprendente stato di salute del paziente prima, durante e dopo l'infusione e misure adottate in risposta a un evento avverso.
- Il medico deve garantire che i farmaci per il pretrattamento e/o il trattamento delle reazioni correlate all'infusione siano prescritti e prontamente disponibili e che il personale infermieristico/paziente/persona che presta assistenza sappia come utilizzare i farmaci per la pre-medicazione e/o il trattamento delle reazioni correlate all'infusione gravi quando necessario.
- Il medico è responsabile che il personale infermieristico domiciliare, il paziente e/o la persona che presta assistenza siano adeguatamente formati sulla preparazione, sulla somministrazione e sulla documentazione delle infusioni e che siano consapevoli dei rischi e addestrati ad agire adeguatamente in caso di emergenza, inclusa la comunicazione di eventi avversi al medico curante.

Materiale educativo per infermieri/pazienti/persona che presta assistenza

- Una descrizione della corretta tecnica di preparazione e somministrazione.
- Sottolineare l'importanza di attenersi al dosaggio e alla velocità di infusione prescritti dal medico.
- Qualsiasi farmaco prescritto dal medico curante per il pretrattamento e/o il trattamento di eventuali reazioni correlate all'infusione deve essere prontamente disponibile presso il domicilio

del paziente. Importanza di seguire tutte le istruzioni relative ai farmaci per il pretrattamento e/o il trattamento di reazioni correlate all'infusione gravi e sapere come utilizzarle.

- Informazioni su segni e sintomi correlati alle reazioni correlate all'infusione.
- Il diario delle infusioni è lo strumento di comunicazione per tutte le persone coinvolte nelle infusioni. Deve essere fornito al paziente/ alla persona che presta assistenza e deve includere:
 - Il piano di infusione determinato dal medico curante comprendente dose, velocità di infusione ecc. ed eventuali modifiche.
 - Un registro delle infusioni somministrate dalla persona che si occupa delle infusioni comprendente stato di salute del paziente prima, durante e dopo l'infusione e misure adottate in risposta a un evento avverso.
- Nel piano di emergenza, il medico determina per il singolo paziente come intervenire in caso di emergenza.
- Durante l'auto-infusione, sottolineare l'importanza che il paziente abbia sempre accanto una persona che presta assistenza o un adulto responsabile in grado di intervenire come indicato nel piano di emergenza.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO - 400 UNITÀ

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VPRIV 400 Unità polvere per soluzione per infusione
velaglucerasi alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 400 Unità di velaglucerasi alfa.
Dopo la ricostituzione, un ml di soluzione contiene 100 Unità di velaglucerasi alfa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: saccarosio, sodio citrato diidrato (E331), acido citrico monoidrato (E330), polisorbato 20 (E432).
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione
1 flaconcino
5 flaconcini
25 flaconcini

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione e diluizione:
Usare immediatamente. Non superare 24 ore a 2 °C - 8 °C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/646/002 1 flaconcino

EU/1/10/646/005 5 flaconcini

EU/1/10/646/006 25 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO - 400 UNITÀ

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

VPRIV 400 Unità polvere per soluzione per infusione
velaglucerasi alfa
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

VPRIV 400 Unità polvere per soluzione per infusione velaglucerasi alfa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico (vedere paragrafo 4).

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è VPRIV e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare VPRIV
3. Come usare VPRIV
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare VPRIV
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è VPRIV e a cosa serve

VPRIV è una terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungo termine in pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1.

La malattia di Gaucher è un disordine genetico causato dalla carenza o dal malfunzionamento di un enzima chiamato glucocerebrosidasi. Nei casi di carenza o di malfunzionamento di questo enzima, all'interno delle cellule dell'organismo si accumula una sostanza chiamata glucocerebroside che causa i segni e i sintomi della malattia di Gaucher.

VPRIV contiene una sostanza chiamata velaglucerasi alfa, che è utilizzata per sostituire l'enzima carente o difettoso, glucocerebrosidasi, nei pazienti con malattia di Gaucher.

2. Cosa deve sapere prima di usare VPRIV

Non usi VPRIV

- se è allergico a velaglucerasi alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di ricevere VPRIV

- Se è trattato con VPRIV, potrebbe sviluppare effetti indesiderati durante o dopo l'infusione (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati). Questi effetti si chiamano reazioni correlate all'infusione e possono manifestarsi come reazione da ipersensibilità, con sintomi quali nausea, eruzione cutanea, difficoltà di respirazione, dolore dorsale, fastidio al torace (costrizione toracica), orticaria, dolore articolare o mal di testa.
- Oltre ai sintomi da ipersensibilità, le reazioni correlate all'infusione possono presentarsi con capogiro, ipertensione, stanchezza, febbre, prurito, visione offuscata o vomito. Se sviluppa uno qualsiasi dei sintomi, **deve informare immediatamente il medico.**
- Potranno esserle prescritti altri medicinali per trattare o prevenire reazioni future. Questi medicinali possono includere: antistaminici, antipiretici o corticosteroidi.

Informi il medico se in precedenza ha sviluppato una reazione da infusione ad altre TES per la malattia di Gaucher.

Bambini

Non usare nei bambini di età inferiore a 4 anni poiché non c'è esperienza nell'uso del medicinale in questa fascia d'età.

Altri medicinali e VPRIV

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza

La malattia di Gaucher può acuirsi durante la gravidanza e per alcune settimane dopo il parto. Le donne con malattia di Gaucher in gravidanza o che hanno intenzione di programmare una gravidanza devono consultare il medico prima di ricevere questo medicinale.

Allattamento

Non è noto se VPRIV possa passare nel latte materno. Se sta allattando o ha intenzione di allattare con latte materno, consulti il medico prima di ricevere questo medicinale. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere l'allattamento o se interrompere l'utilizzo di VPRIV, considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio di VPRIV per la madre.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

VPRIV non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

VPRIV contiene sodio

Questo medicinale contiene 12,15 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale allo 0,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

VPRIV contiene polisorbato 20

Questo medicinale contiene 0,484 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino equivalente a 0,11 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se lei o il suo bambino avete allergie note.

3. Come usare VPRIV

Questo medicinale deve essere utilizzato solo sotto la supervisione medica appropriata di un medico competente nella terapia della malattia di Gaucher, che determinerà anche la dose che deve assumere.

Questo medicinale è somministrato per infusione endovenosa da un medico o infermiere. Rimanendo sotto la supervisione del medico, VPRIV può essere autosomministrato (da lei o dalla persona che la assiste) dopo un'adeguata formazione impartita dal medico e/o dall'infermiere. L'autosomministrazione deve avvenire in presenza di un adulto responsabile.

Dose

La dose raccomandata è 60 Unità/kg da somministrare a settimane alterne.

Se lei è attualmente in trattamento con un'altra TES per la malattia di Gaucher e il medico desidera prescriverle VPRIV, può iniziare la terapia con VPRIV alla stessa dose e frequenza di somministrazione dell'altra terapia TES.

Uso nei bambini e negli adolescenti

VPRIV può essere somministrato a bambini e adolescenti (dai 4 ai 17 anni) alla stessa dose e frequenza degli adulti.

Uso nei pazienti anziani

VPRIV può essere somministrato ai pazienti anziani (età superiore a 65 anni) alla stessa dose e frequenza degli adulti.

Risposta al trattamento

Il medico monitorerà la risposta al trattamento e potrà modificare la dose (aumentandola o riducendola) nel tempo.

Se tollererà bene le infusioni che le saranno somministrate in ambiente ospedaliero, il medico o l'infermiere potranno somministrarle VPRIV in trattamento domiciliare.

Somministrazione

VPRIV è fornito in un flaconcino sotto forma di polvere compatta da miscelare con acqua sterile e diluire ulteriormente con soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) prima dell'infusione endovenosa.

Una volta preparato, il medicinale le sarà somministrato dal medico o dall'infermiere per infusione endovenosa (mediante fleboclisi in una vena) nell'arco di 60 minuti.

Per l'autosomministrazione, la dose e la velocità di infusione prescritti non devono essere modificati senza l'accordo del medico curante.

Se usa più VPRIV di quanto deve

Se ritiene di aver utilizzato più VPRIV di quanto avrebbe dovuto, si rivolga al medico.

Se usa meno VPRIV di quanto deve

Se ritiene di aver utilizzato meno VPRIV di quanto avrebbe dovuto, si rivolga al medico.

Se dimentica di usare VPRIV

Se ha saltato un'infusione di VPRIV, si rivolga al medico.

Se interrompe il trattamento con VPRIV

Se interrompe il trattamento con VPRIV, si rivolga al medico. Se interrompe il trattamento, i sintomi potrebbero ripresentarsi. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Con una frequenza comune (possono interessare fino a 1 persona su 10), i pazienti hanno sviluppato una severa reazione allergica, con difficoltà di respirazione, fastidio al torace (costrizione toracica), sensazione di malessere (nausea), gonfiore di volto, labbra, lingua o gola (reazioni anafilattiche/anafilattoidi); è comune anche una reazione allergica cutanea come orticaria, rash severo o prurito. Se manifesta simili effetti indesiderati, informi immediatamente il medico.

La maggior parte degli effetti indesiderati, comprese le reazioni allergiche, è stata osservata durante l'infusione o poco dopo. Questi effetti sono noti come reazioni correlate all'infusione.

- Se si manifesta una reazione grave presso il centro clinico, il medico interromperà immediatamente l'infusione endovenosa e inizierà a somministrarle un trattamento medico appropriato.
- In caso di somministrazione a domicilio, se si verifica una reazione grave correlata all'infusione, inclusa l'anafilassi, **interrompere immediatamente l'infusione, richiedere immediatamente cure di emergenza** e contattare il medico.

- In caso di reazioni gravi e/o perdita di efficacia del medicinale, il medico le prescriverà un esame del sangue per verificare se lei abbia sviluppato anticorpi che possono influire sull'esito del trattamento.
- Il medico o l'infermiere potrebbe decidere di continuare a somministrarle VPRIV anche qualora manifesti una reazione correlata all'infusione. Le sue condizioni saranno attentamente monitorate.

Altre reazioni correlate all'infusione che si sono manifestate molto comunemente (possono interessare più di 1 persona su 10) sono cefalea, capogiro, febbre/aumento della temperatura corporea, dolore dorsale, dolore articolare e stanchezza, nonché pressione arteriosa alta (riportato con frequenza comune), visione offuscata e vomito (riportato con frequenza non comune). Se manifesta simili effetti indesiderati, informi immediatamente il medico.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- dolore osseo
- debolezza/perdita di forza
- mal di stomaco

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- maggiore tempo necessario affinché si interrompa il sanguinamento da un taglio che può determinare facilità/spontaneità di sanguinamento/facilità di formazione di lividi
- arrossamento cutaneo
- battito cardiaco accelerato
- sviluppo di anticorpi a VPRIV (vedere paragrafo 2)
- riduzione della pressione arteriosa

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare VPRIV

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Soluzione per infusione ricostituita e diluita:

Usare immediatamente. Non superare 24 ore a 2 °C – 8 °C.

Non usi questo medicinale se la soluzione presenta cambiamento di colore o presenta particelle estranee.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene VPRIV

- Il principio attivo è velaglucerasi alfa.
Ogni flaconcino contiene 400 Unità di velaglucerasi alfa.
Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 100 Unità di velaglucerasi alfa.
- Gli altri componenti sono saccarosio, sodio citrato diidrato (E331), acido citrico monoidrato (E330) e polisorbato 20 (E432) (vedere paragrafo 2 “VPRIV contiene sodio” e “VPRIV contiene polisorbato 20”).

Descrizione dell'aspetto di VPRIV e contenuto della confezione

Flaconcino in vetro da 20 ml contenente una polvere di colore bianco-biancastro per soluzione per infusione.

Confezioni da 1, 5 o 25 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMA@takeda.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

VPRIV è una polvere per soluzione per infusione. Deve essere diluito e ricostituito e va utilizzato solo per infusione endovenosa. VPRIV è monouso e viene somministrato con un filtro da 0,2 o 0,22 µm. Eliminare l'eventuale soluzione inutilizzata. VPRIV non deve essere somministrato con altri medicinali nella stessa infusione in quanto non è stata valutata la compatibilità in soluzione con altri medicinali. Il volume totale dell'infusione deve essere somministrato nell'arco di 60 minuti.

Utilizzare una tecnica asettica.

Preparare VPRIV come illustrato di seguito:

1. Determinare il numero dei flaconcini da ricostituire in base al peso del singolo paziente e alla dose prescritta.
2. Estrarre dal frigorifero il numero necessario di flaconcini. Ricostituire ciascun flaconcino utilizzando acqua sterile per preparazioni iniettabili:

Capacità del flaconcino	Acqua sterile per preparazioni iniettabili
400 Unità	4,3 ml
3. Dopo la ricostituzione, miscelare delicatamente il contenuto dei flaconcini. Non agitare.
4. Prima di diluire ulteriormente il medicinale ricostituito, esaminare visivamente la soluzione contenuta nei flaconcini: deve apparire trasparente o leggermente opalescente e incolore. Non utilizzare in presenza di cambiamento di colore o di materiale particolato estraneo.
5. Prelevare il volume calcolato di medicinale dal numero appropriato di flaconcini. Parte della soluzione resterà nel flaconcino:

Capacità del flaconcino	Volume estraibile
400 Unità	4,0 ml
6. Diluire il volume totale necessario in 100 ml di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Miscelare delicatamente. Non agitare. Iniziare l'infusione entro 24 ore dalla ricostituzione.

Da un punto di vista microbiologico, usare il medicinale immediatamente. Se non venisse usato immediatamente i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore. Non superare le 24 ore alla temperatura di 2 °C - 8 °C.

Non gettare il medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Smaltire il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale in conformità alla normativa locale vigente.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, registrare chiaramente il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato.