ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VPRIV 200 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 200 Einheiten* Velaglucerase alfa.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 100 Einheiten Velaglucerase alfa.
*Eine Enzymeinheit wird definiert als die Enzymmenge, die zur Umwandlung eines Mikromols p-Nitrophenyl beta-D-Glucopyranosid zu p-Nitrophenol pro Minute bei 37ºC erforderlich ist.

Velaglucerase alfa wird durch DNS-Rekombinationstechnik in einer humanen HT1080-Fibroblasten-Zelllinie hergestellt.

Sonstige Bestandteile
Eine Durchstechflasche enthält 6,07 mg Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes bis cremefarbiges Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VPRIV ist zur Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 indiziert.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die VPRIV-Behandlung muss durch einen Arzt, der in der Versorgung von Patienten mit Gaucher-Krankheit erfahren ist, überwacht werden. Nur bei Patienten, die mindestens drei Infusionen erhalten und ihre Infusionen gut vertragen haben, kann auch eine Anwendung zu Hause unter der Aufsicht einer medizinischen Fachkraft in Betracht gezogen werden.

Dosierung
Die empfohlene Dosis beträgt 60 Einheiten/kg jede zweite Woche.

Dosierungsanpassungen können individuell, unter Berücksichtigung des erreichten bzw. aufrecht erhaltenen therapeutischen Ziels, vorgenommen werden. Die klinischen Studien beurteilten Dosierungen im Bereich von 15 bis 60 Einheiten/kg jede zweite Woche. Es wurden keine Studien mit Dosierungen über 60 Einheiten/kg durchgeführt.

Spezielle Populationen
Patienten, die derzeit eine Enzymersatztherapie erhalten
Patienten, die derzeit wegen einer Gaucher-Krankheit des Typs 1 mit Imiglucerase als Enzymersatztherapie behandelt werden, können unter Beibehaltung der Dosis und Anwendungshäufigkeit auf VPRIV umgestellt werden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
Aufgrund des derzeitigen Wissens über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Velaglucerase alfa wird bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion keine Dosierungsanpassung empfohlen. Siehe Abschnitt 5.2.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)
Vier von den 94 Patienten (5%), die während der klinischen Studien Velaglucerase alfa erhalten hatten, waren 65 Jahre alt oder älter. Die begrenzten Daten weisen nicht auf die Notwendigkeit einer Dosierungsanpassung für diese Altersgruppe hin.

Kinder und Jugendliche
Von den 94 Patienten, die in den klinischen Studien Velaglucerase alfa erhalten hatten, gehörten 20 (21%) zur pädiatrischen bzw. jugendlichen Altersgruppe (4 ≤17 Jahre). Die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile waren bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten gleich. Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Art der Anwendung
Nur zur intravenösen Infusion bestimmt.
Als 60-minütige intravenöse Infusion anzuwenden.
Muss durch ein 0,22 µm-Filter angewendet werden.
Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung von VPRIV siehe Abschnitt 6.6 und Ende der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere allergische Reaktion auf den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit
In klinischen Studien wurden bei Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Wie bei allen intravenös angewendeten Proteinarzneimitteln können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Daher müssen bei der Verabreichung von Velaglucerase alfa entsprechende Möglichkeiten zur medizinischen Unterstützung verfügbar sein. Beim Auftreten einer schweren Reaktion sind die geltenden Standards für Notfallbehandlung einzuhalten.

Bei Patienten, die Symptome einer Überempfindlichkeit gegen andere Enzymersatztherapien gezeigt haben, ist Vorsicht bei der Behandlung geboten.

Infusionsbedingte Reaktionen
Infusionsbedingte Reaktionen waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei den in klinischen Studien behandelten Patienten. Meistens handelte es sich um leichte infusionsbedingte Reaktionen. Die am häufigsten beobachteten Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren: Kopfschmerz, Schwindel, Hypotonie, Hypertonie, Übelkeit, Ermüdung/Asthenie und Pyrexie/erhöhte Körpertemperatur. Bei nicht vorbehandelten Patienten traten die meisten infusionsbedingten Reaktionen während der ersten 6 Monate der Behandlung auf.

Die Maßnahmen bei infusionsbedingten Reaktionen sind auf den Schweregrad der Reaktion abzustimmen. Dazu gehören Maßnahmen wie die Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit, die Behandlung mit Arzneimitteln wie Antihistaminika, Antipyretika und/oder Corticosteroiden und/oder die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung mit längerer Infusionsdauer.

In Fällen, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war, kann eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Corticosteroiden spätere Reaktionen möglicherweise verhindern. Während der klinischen Studien wurden die Patienten vor der Velaglucerase alfa-Infusion nicht routinemäßig mit anderen Arzneimitteln vorbehandelt.

Immunogenität
Antikörper können bei den im Zusammenhang mit der Velaglucerase alfa-Behandlung beobachteten Reaktionen eine Rolle spielen. Zur weiteren Untersuchung dieses Zusammenhangs sollten in Fällen von schweren infusionsbedingten Reaktionen und bei nicht (mehr) vorhandener Wirksamkeit die Patienten auf Antikörper getestet und die Ergebnisse dem Unternehmen gemeldet werden.

In den klinischen Studien entwickelte einer von 94 Patienten (1%) Antikörper der IgG-Klasse gegen Velaglucerase alfa. In diesem einen Fall erwiesen sich die Antikörper in einem in vitro-Test als neutralisierend. Für diesen Patienten wurden keine infusionsbedingten Reaktionen berichtet. Kein Patient entwickelte IgE-Antikörper gegen Velaglucerase alfa.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 6,07 mg Natrium je Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Bei Patientinnen mit Gaucher-Krankheit, die schwanger werden, kann es während der Schwangerschaft und im Wochenbett zu erhöhter Krankheitsaktivität kommen. Bei jeder Schwangerschaft sind die Risiken individuell gegen den Nutzen abzuwägen. Im Sinne einer Individualisierung der Therapie ist eine strenge Überwachung der Schwangerschaft und der klinischen Manifestationen der Gaucher-Krankheit erforderlich.

Schwangerschaft
Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Velaglucerase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Bei der Verordnung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Stillzeit
Daten aus Studien mit stillenden Frauen liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Velaglucerase alfa in die Muttermilch übergeht. Da viele Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen, ist bei der Verordnung an stillende Mütter Vorsicht geboten.

Fertilität
Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eingeschränkte Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VPRIV hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten beschriebenen Daten beziehen sich auf die Exposition von 94 Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1, die im Rahmen von 5 klinischen Studien Velaglucerase alfa in Dosierungen von 15 bis 60 Einheiten/kg jede zweite Woche erhalten hatten. Vierundfünfzig Patienten hatten zuvor noch keine EET erhalten, und 40 Patienten wechselten von Imiglucerase zu VPRIV. Die Patienten waren bei der ersten Behandlung mit VPRIV zwischen 4 und 71 Jahre alt. Insgesamt waren es 46 männliche und 48 weibliche Patienten.

In den klinischen Studien waren Überempfindlichkeitsreaktionen die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei den Patienten.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren infusionsbedingte Reaktionen. Die am häufigsten beobachteten Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren: Kopfschmerz, Schwindel, Hypotonie, Hypertonie, Übelkeit, Ermüdung/Asthenie und Pyrexie/erhöhte Körpertemperatur (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.). Die einzige zu einem Abbruch der Behandlung führende Nebenwirkung war eine infusionsbedingte Reaktion.

Die bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 berichteten Nebenwirkungen sind in der Tabelle 1 aufgelistet. Die Daten werden der MedDRA-Konvention entsprechend nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet dargestellt. Die Häufigkeit wird klassifiziert nach „sehr häufig“ (≥1/10) und „häufig“ (≥1/100 bis <1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Berichtete Nebenwirkungen unter VPRIV, die bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 beobachet wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	
	Sehr häufig	**Häufig**
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindelgefühl	
Herzerkrankungen		Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, Rötung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen/Schmerzen Oberbauch, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Knochenschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion, Asthenie/Ermüdung, Fieber/ Körpertemperatur erhöht	
Untersuchungen		aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Test auf neutralisierende Antikörper positiv

Kinder und Jugendliche
In klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis ≤ 17 Jahren war das Sicherheitsprofil von VPRIV das gleiche wie das bei erwachsenen Patienten beobachtete.

4.9 Überdosierung

Mit der Überdosierung von Velaglucerase alfa liegen keine Erfahrungen vor. In klinischen Studien betrug die Maximaldosis Velaglucerase alfa 60 Einheiten/kg. Siehe Abschnitt 4.4.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel – Enzyme, ATC-Code: A16AB10

Die Gaucher-Krankheit ist eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit, die durch Mutationen im GBA-Gen verursacht wird. Dies führt zu einem Mangel am lysosomalen Enzym Beta-Glucocerebrosidase. Durch den Enzymmangel reichern sich Glucocerebroside vorwiegend in den Makrophagen an, was zur Entstehung von Schaumzellen oder „Gaucher-Zellen“ führt. Bei dieser lysosomalen Speicherkrankheit (LSK) zeigen die klinischen Merkmale die Verteilung der Gaucher-Zellen in Leber, Milz, Knochenmark, Skelett und Lungen. Die Akkumulation von Glucocerebroside in Leber und Milz führt zu Organomegalie. Sind die Knochen betroffen, so äußert sich dies in Skelettanomalien und Deformationen sowie in Knochenschmerzkrisen. Durch Ablagerungen im Knochenmark und Sequestration in der Milz kommt es zu klinisch signifikanter Anämie und Thrombozytopenie.

Der Wirkstoff in VPRIV ist durch Genaktivierungstechnik in einer menschlichen Zelllinie gewonnenes Velaglucerase alfa. Velaglucerase alfa ist ein Glykoprotein. Das Monomer ist etwa 63 kDa groß, hat 497 Aminosäuren und die gleiche Aminosäuresequenz wie das natürlich vorkommende menschliche Enzym Glucocerebrosidase. Es gibt 5 potenzielle N-gebundene Glykosylierungsstellen, von denen vier besetzt sind. Technisch hergestellte Velaglucerase alfa enthält vorwiegend mannosereiche Glykane (High-Mannose-Typ), um über den Mannoserezeptor die Internalisierung des Enzyms durch die phagozytischen Zielzellen zu erleichtern.

Velaglucerase alfa ergänzt oder ersetzt Beta-Glucocerebrosidase, das Enzym, das als Katalysator für die Hydrolyse von Glucocerebrosiden zu Glukose und Ceramid im Lysosom fungiert. Auf diese Weise wird die akkumulierte Menge Glucocerebrosiden reduziert und die Pathophysiologie der Gaucher-Krankheit korrigiert. Velaglucerase alfa erhöht die Hämoglobinkonzentration und die Blutplättchenanzahl und reduziert das Leber- und Milzvolumen bei Gaucher-Krankheit des Typs 1.

In den Studien 025EXT und 034 wurde den Patienten angeboten, die Therapie zu Hause zu erhalten. In der Studie 025EXT erhielten 7 von 10 Patienten während der 60 Monate dauernden Behandlung mindestens einmal eine Heimtherapie. In der Studie 034 erhielten 25 von 40 Patienten während der 12 Monate dauernden Studie mindestens einmal eine Heimtherapie.

<u>Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit</u>
Studien mit nicht vorbehandelten Patienten
Die Studie 025 war eine 9-monatige Open-Label-Studie mit 12 erwachsenen (≥18 Jahre) Patienten ohne Vorbehandlung (definiert als Patienten, die mindestens 12 Monate vor Studieneintritt keine EET erhalten hatten). VPRIV wurde bei den ersten 3 Patienten zunächst in steigender Dosierung angewendet (15, 30, 60 Einheiten/kg). Die übrigen 9 Patienten begannen die Behandlung mit 60 Einheiten/kg.

Bei der Hämoglobinkonzentration und der Blutplättchenanzahl wurden klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert bereits nach 3 Monaten beobachtet, während solche Verbesserungen hinsichtlich der Leber- und Milzvolumina sowohl 6 Monate als auch 9 Monate nach Einleitung der Behandlung mit VPRIV zu verzeichnen waren.

Zehn Patienten, die die Studie 025 abgeschlossen hatten, wurden in eine Open-Label-Erweiterungsstudie aufgenommen (025EXT). Nach mindestens 12 Monaten kontinuierlicher Behandlung mit VPRIV konnte bei allen Patienten die VPRIV-Dosis schrittweise von 60 auf 30 Einheiten/kg reduziert werden, nachdem sie mindestens 2 der 4 „Jahr 1“-Therapieziele einer EET bei Gaucher-Krankheit des Typs 1 erreicht hatten. Die Patienten erhielten bis zu 60 Monate (5 Jahre) lang Dosierungen von 30 bis 60 Einheiten/kg (mittlere Dosis 35 Einheiten/kg) jede zweite Woche. Während der 5 Jahre Behandlung zeigte sich eine anhaltende klinische Aktivität, gemessen an den

Verbesserungen der Hämoglobinkonzentrationen und der Blutplättchenanzahl sowie an den reduzierten Leber- und Milzvolumina.

Die Studie 032 war eine 12-monatige randomisierte, doppelt verblindete Parallelgruppen-Wirksamkeitsstudie mit 25 mindestens 2 Jahre alten Patienten ohne Vorbehandlung (definiert als Patienten, die mindestens 30 Monate vor Studieneintritt keine EET erhalten hatten). Die Patienten mussten eine mit der Gaucher-Krankheit im Zusammenhang stehende Anämie und entweder Thrombozytopenie oder Organomegalie aufweisen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten VPRIV jede zweite Woche entweder in einer Dosierung von 45 Einheiten/kg (N=13) oder von 60 Einheiten/kg (N=12).

Velaglucerase alfa 60 Einheiten/kg, jede zweite Woche i.v. gegeben, zeigte im Vergleich zu den prätherapeutischen Ausgangswerten klinisch bedeutsame Verbesserungen der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration (+2,4 g/dl) und der Blutplättchenanzahl (+50,9 x 10^9/l), das Lebervolumen reduzierte sich vom 1,46-fachen auf das 1,22-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 17 %) und das Milzvolumen vom 14,0-fachen auf das 5,75-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 50 %). In der Gruppe mit 45 Einheiten/kg zeigten sich im Vergleich zu den prätherapeutischen Ausgangswerten klinisch bedeutsame Verbesserungen der Hämoglobinkonzentration (+2,4 g/dl) und der Blutplättchenanzahl (+40,9 x 10^9/l), das Lebervolumen reduzierte sich vom 1,40-fachen auf das 1,24-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 6 %) und das Milzvolumen vom 14,5-fachen auf das 9,50-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 40 %).

Die Studie 039 war eine 9-monatige randomisierte, doppelt verblindete, mit aktivem Vergleichspräparat (Imiglucerase) kontrollierte Nichtunterlegenheits- und Parallelgruppen-Wirksamkeitsstudie mit 34 mindestens 2 Jahre alten Patienten ohne Vorbehandlung (definiert als Patienten, die mindestens 12 Monate vor Studieneintritt keine EET erhalten hatten). Die Patienten mussten eine mit der Gaucher-Krankheit im Zusammenhang stehende Anämie und entweder Thrombozytopenie oder Organomegalie aufweisen. Die Patienten erhielten entweder 60 Einheiten/kg VPRIV (N=17) oder 60 Einheiten/kg Imiglucerase (N=17), jede zweite Woche angewendet.

Die durchschnittliche absolute Erhöhung der Hämoglobinkonzentrationen gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert betrug 1,624 g/dl (±0,223 Stdabw.) nach 9 Monaten Behandlung mit VPRIV. Es konnte gezeigt werden, dass diese Erhöhung der Hämoglobinkonzentration klinisch und statistisch der unter Imiglucerase erzielten nicht unterlegen ist (durchschnittlicher behandlungsabhängiger Unterschied der Veränderungen zwischen dem prätherapeutischen Ausgangswert und den nach 9 Monaten Behandlung erhobenen Werten [VPRIV - Imiglucerase]: 0,135 g/dl). Es gab keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen VPRIV und Imiglucerase bei den Veränderungen der Blutplättchenanzahl sowie der Leber- und Milzvolumina nach 9 Monaten VPRIV-Behandlung, ebenso wenig hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Hämoglobin-Reaktion (definiert als eine Erhöhung von 1 g/dl gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert).

Studie mit Patienten, die von Imiglucerase-Behandlung zu VPRIV gewechselt sind
Die Studie 034 war eine 12-monatige Open-Label-Sicherheitsstudie mit 40 mindestens 2 Jahre alten Patienten, die zuvor mindestens 30 aufeinander folgende Monate lang mit Imiglucerase in Dosierungen von 15 bis 60 Einheiten/kg behandelt worden waren. Die Patienten mussten vor der Aufnahme in die Studie mindestens 6 Monate lang eine gleichbleibende Imiglucerase-Dosis erhalten haben. Die Behandlung mit VPRIV wurde mit der gleichen Anzahl Einheiten und nach dem gleichen Anwendungsschema wie die vorherige Imiglucerase-Dosis angewendet. Die Beurteilung der Hämoglobinkonzentration und der Blutplättchenanzahl erfolgte im Vergleich zum prätherapeutischen Ausgangswert. Letzterer wurde definiert als der am Ende der Behandlung mit Imiglucerase bei dem Patienten erhobene Wert.

Bei Patienten, die von Imiglucerase zu VPRIV gewechselt waren, blieben die Hämoglobinkonzentrationen und die Blutplättchenanzahl während der 12 Behandlungsmonate anhaltend auf therapeutischem Niveau.

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung in der Altersgruppe von 4 bis 17 Jahren wird durch Daten aus kontrollierten Studien mit erwachsenen und pädiatrischen [20 von 94 (21%)] Patienten gestützt. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile waren bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten gleich. Die Studien erlaubten die Aufnahme von Patienten im Alter von 2 und mehr Jahren, und es wird erwartet, dass die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile bis hinunter zum Alter von 2 Jahren gleich sind. Für Kinder unter 4 Jahren liegen jedoch keine Daten vor.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung aufgehoben, Ergebnisse von Studien mit VPRIV für sämtliche Untergruppen der pädiatrischen Population mit Gaucher-Krankheit des Typs 2 vorzulegen. Sie hat ferner die Verpflichtung ausgesetzt, die Ergebnisse von Studien mit VPRIV für eine oder mehrere Untergruppen der pädiatrischen Population mit Gaucher-Krankheit der Typen 1 und 3 vorzulegen, wie durch den PIP-Beschluss vorgesehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Velaglucerase alfa-Konzentrationen im Serum stiegen während der ersten 20 Minuten der 60-minütigen Infusion rasch an, bevor die Spiegel sich einpendelten. Der C_{max}-Wert wurde typischerweise 40 bis 60 Minuten nach Beginn der Infusion erreicht. Nach Beendigung der Infusion war ein rasches monophasisches oder biphasisches Absinken der Serumkonzentrationen von Velaglucerase alfa zu beobachten. Der durchschnittliche $t_{1/2}$-Wert bei Dosierungen von 15, 30, 45 und 60 Einheiten/kg lag dabei zwischen 5 bis 12 Minuten.

Velaglucerase alfa zeigte ein annähernd lineares pharmakokinetisches Profil (d.h. erster Ordnung); C_{max} und AUC erhöhten sich im gesamten Dosierungsbereich von 15 bis 60 Einheiten/kg in etwa proportional zur Dosis. Das Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht lag bei etwa 10% des Körpergewichts. Die hohe Serum-Clearance von Velaglucerase alfa (durchschnittlich 6,7 bis 7,6 ml/Min/kg) passt zu der raschen Aufnahme von Velaglucerase alfa in die Makrophagen über die Mannoserezeptoren.

Die Clearance-Werte von Velaglucerase alfa bei pädiatrischen Patienten (N=7, Alter von 4 bis 17 Jahren) lagen innerhalb des Bereichs der Clearance-Werte bei den erwachsenen Patienten (N=15, Alter von 19 bis 62 Jahren). Außerdem gab es keine manifesten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1.

An den Tagen der pharmakokinetischen Beurteilung wurde kein Proband in den pharmakokinetischen Studien positiv auf Anti-Velaglucerase alfa-Antikörper getestet. Daher war es nicht möglich, die Wirkung einer Antikörperreaktion auf das pharmakokinetische Profil von Velaglucerase alfa zu beurteilen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Natriumcitrat 2 H_2O (E331)
Citronensäure-Monohydrat (E330)
Polysorbat 20

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Rekonstituierte und verdünnte Infusionslösung:
Die chemische und physikalische Stabilität wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2°C bis 8°C und vor Licht geschützt gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung bis zur Anwendung verantwortlich. Dabei sollten normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschritten werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und/oder verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

200 Einheiten Velaglucerase alfa in einer 5 ml-Durchstechflasche aus Glas (vom Typ I) mit einem Stopfen (Fluorharz-beschichteter Butyl-Stopfen), einer aus einem Stück bestehenden Versiegelung und einem Schnappdeckel. Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

VPRIV muss rekonstituiert und verdünnt werden und ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. VPRIV ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und wird durch ein 0,22 µm-Filter angewendet.

Die aseptische Technik ist anzuwenden.

VPRIV wird wie folgt zubereitet:
1. Die Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen wird anhand des Körpergewichts des Patienten und der verordneten Dosis ermittelt.
2. Die erforderliche Anzahl Durchstechflaschen wird aus dem Kühlschrank entnommen. Jede Durchstechflasche zu 200 Einheiten wird mit 2,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert.
3. Bei der Rekonstitution den Inhalt der Durchstechflaschen vorsichtig mischen. Nicht schütteln. Jede Durchstechflasche enthält ein extrahierbares Volumen von 2,0 ml (100 Einheiten/ml).

4. Vor der weiteren Verdünnung muss die Lösung optisch geprüft werden; die Lösung sollte klar bis leicht opaleszent und farblos sein; nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt ist oder Fremdpartikel enthält.
5. Das berechnete Arzneimittelvolumen wird aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen entnommen und das erforderliche Gesamtvolumen wird in 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke verdünnt. Vorsichtig vermischen. Nicht schütteln. Die Infusion sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution erfolgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VPRIV 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 400 Einheiten* Velaglucerase alfa.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 100 Einheiten Velaglucerase alfa.
*Eine Enzymeinheit wird definiert als die Enzymmenge, die zur Umwandlung eines Mikromols p-Nitrophenyl beta-D-Glucopyranosid zu p-Nitrophenol pro Minute bei 37ºC erforderlich ist.

Velaglucerase alfa wird durch DNS-Rekombinationstechnik in einer humanen HT1080-Fibroblasten-Zelllinie hergestellt.

Sonstige Bestandteile:
Eine Durchstechflasche enthält 12,15 mg Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes bis cremefarbiges Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VPRIV ist zur Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 indiziert.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die VPRIV-Behandlung muss durch einen Arzt, der in der Versorgung von Patienten mit Gaucher-Krankheit erfahren ist, überwacht werden. Nur bei Patienten, die mindestens drei Infusionen erhalten und ihre Infusionen gut vertragen haben, kann auch eine Anwendung zu Hause unter der Aufsicht einer medizinischen Fachkraft in Betracht gezogen werden.

Dosierung
Die empfohlene Dosis beträgt 60 Einheiten/kg jede zweite Woche.

Dosierungsanpassungen können individuell, unter Berücksichtigung des erreichten bzw. aufrecht erhaltenen therapeutischen Ziels, vorgenommen werden. Die klinischen Studien beurteilten Dosierungen im Bereich von 15 bis 60 Einheiten/kg jede zweite Woche. Es wurden keine Studien mit Dosierungen über 60 Einheiten/kg durchgeführt.

Spezielle Populationen
Patienten, die derzeit eine Enzymersatztherapie erhalten
Patienten, die derzeit wegen einer Gaucher-Krankheit des Typs 1 mit Imiglucerase als Enzymersatztherapie behandelt werden, können unter Beibehaltung der Dosis und Anwendungshäufigkeit auf VPRIV umgestellt werden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
Aufgrund des derzeitigen Wissens über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Velaglucerase alfa wird bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion keine Dosierungsanpassung empfohlen. Siehe Abschnitt 5.2.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)
Vier von den 94 Patienten (5%), die während der klinischen Studien Velaglucerase alfa erhalten hatten, waren 65 Jahre alt oder älter. Die begrenzten Daten weisen nicht auf die Notwendigkeit einer Dosierungsanpassung für diese Altersgruppe hin.

Kinder und Jugendliche
Von den 94 Patienten, die in den klinischen Studien Velaglucerase alfa erhalten hatten, gehörten 20 (21%) zur pädiatrischen bzw. jugendlichen Altersgruppe (4 ≤17 Jahre). Die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile waren bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten gleich. Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Art der Anwendung
Nur zur intravenösen Infusion bestimmt.
Als 60-minütige intravenöse Infusion anzuwenden.
Muss durch ein 0,22 µm-Filter angewendet werden.
Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung von VPRIV siehe Abschnitt 6.6 und Ende der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere allergische Reaktion auf den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit
In klinischen Studien wurden bei Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Wie bei allen intravenös angewendeten Proteinarzneimitteln können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Daher müssen bei der Verabreichung von Velaglucerase alfa entsprechende Möglichkeiten zur medizinischen Unterstützung verfügbar sein. Beim Auftreten einer schweren Reaktion sind die geltenden Standards für Notfallbehandlung einzuhalten.

Bei Patienten, die Symptome einer Überempfindlichkeit gegen andere Enzymersatztherapien gezeigt haben, ist Vorsicht bei der Behandlung geboten.

Infusionsbedingte Reaktionen
Infusionsbedingte Reaktionen waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei den in klinischen Studien behandelten Patienten. Meistens handelte es sich um leichte infusionsbedingte Reaktionen. Die am häufigsten beobachteten Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren: Kopfschmerz, Schwindel, Hypotonie, Hypertonie, Übelkeit, Ermüdung/Asthenie und Pyrexie/erhöhte Körpertemperatur. Bei nicht vorbehandelten Patienten traten die meisten infusionsbedingten Reaktionen während der ersten 6 Monate der Behandlung auf.

Die Maßnahmen bei infusionsbedingten Reaktionen sind auf den Schweregrad der Reaktion abzustimmen. Dazu gehören Maßnahmen wie die Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit, die Behandlung mit Arzneimitteln wie Antihistaminika, Antipyretika und/oder Corticosteroiden und/oder die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung mit längerer Infusionsdauer.

In Fällen, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war, kann eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Corticosteroiden spätere Reaktionen möglicherweise verhindern. Während der klinischen Studien wurden die Patienten vor der Velaglucerase alfa-Infusion nicht routinemäßig mit anderen Arzneimitteln vorbehandelt.

Immunogenität
Antikörper können bei den im Zusammenhang mit der Velaglucerase alfa-Behandlung beobachteten Reaktionen eine Rolle spielen. Zur weiteren Untersuchung dieses Zusammenhangs sollten in Fällen von schweren infusionsbedingten Reaktionen und bei nicht (mehr) vorhandener Wirksamkeit die Patienten auf Antikörper getestet und die Ergebnisse dem Unternehmen gemeldet werden.

In den klinischen Studien entwickelte einer von 94 Patienten (1%) Antikörper der IgG-Klasse gegen Velaglucerase alfa. In diesem einen Fall erwiesen sich die Antikörper in einem in vitro-Test als neutralisierend. Für diesen Patienten wurden keine infusionsbedingten Reaktionen berichtet. Kein Patient entwickelte IgE-Antikörper gegen Velaglucerase alfa.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 12,15 mg Natrium je Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Bei Patientinnen mit Gaucher-Krankheit, die schwanger werden, kann es während der Schwangerschaft und im Wochenbett zu erhöhter Krankheitsaktivität kommen. Bei jeder Schwangerschaft sind die Risiken individuell gegen den Nutzen abzuwägen. Im Sinne einer Individualisierung der Therapie ist eine strenge Überwachung der Schwangerschaft und der klinischen Manifestationen der Gaucher-Krankheit erforderlich.

Schwangerschaft
Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Velaglucerase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Bei der Verordnung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Stillzeit
Daten aus Studien mit stillenden Frauen liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Velaglucerase alfa in die Muttermilch übergeht. Da viele Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen, ist bei der Verordnung an stillende Mütter Vorsicht geboten.

Fertilität
Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eingeschränkte Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VPRIV hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten beschriebenen Daten beziehen sich auf die Exposition von 94 Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1, die im Rahmen von 5 klinischen Studien Velaglucerase alfa in Dosierungen von 15 bis 60 Einheiten/kg jede zweite Woche erhalten hatten. Vierundfünfzig Patienten hatten zuvor noch keine EET erhalten, und 40 Patienten wechselten von Imiglucerase zu VPRIV. Die Patienten waren bei der ersten Behandlung mit VPRIV zwischen 4 und 71 Jahre alt. Insgesamt waren es 46 männliche und 48 weibliche Patienten.

In den klinischen Studien waren Überempfindlichkeitsreaktionen die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei den Patienten.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren infusionsbedingte Reaktionen. Die am häufigsten beobachteten Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren: Kopfschmerz, Schwindel, Hypotonie, Hypertonie, Übelkeit, Ermüdung/Asthenie und Pyrexie/erhöhte Körpertemperatur (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.). Die einzige zu einem Abbruch der Behandlung führende Nebenwirkung war eine infusionsbedingte Reaktion.

Die bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 berichteten Nebenwirkungen sind in der Tabelle 1 aufgelistet. Die Daten werden der MedDRA-Konvention entsprechend nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet dargestellt. Die Häufigkeit wird klassifiziert nach „sehr häufig“ (≥1/10) und „häufig“ (≥1/100 bis <1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Berichtete Nebenwirkungen unter VPRIV, die bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 beobachet wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	
	Sehr häufig	**Häufig**
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindelgefühl	
Herzerkrankungen		Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, Rötung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen/Schmerzen Oberbauch, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Knochenschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion, Asthenie/Ermüdung, Fieber/ Körpertemperatur erhöht	
Untersuchungen		aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Test auf neutralisierende Antikörper positiv

Kinder und Jugendliche
In klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis ≤ 17 Jahren war das Sicherheitsprofil von VPRIV das gleiche wie das bei erwachsenen Patienten beobachtete.

4.9 Überdosierung

Mit der Überdosierung von Velaglucerase alfa liegen keine Erfahrungen vor. In klinischen Studien betrug die Maximaldosis Velaglucerase alfa 60 Einheiten/kg. Siehe Abschnitt 4.4.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel – Enzyme, ATC-Code: A16AB10

Die Gaucher-Krankheit ist eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit, die durch Mutationen im GBA-Gen verursacht wird. Dies führt zu einem Mangel am lysosomalen Enzym Beta-Glucocerebrosidase. Durch den Enzymmangel reichern sich Glucocerebroside vorwiegend in den Makrophagen an, was zur Entstehung von Schaumzellen oder „Gaucher-Zellen“ führt. Bei dieser lysosomalen Speicherkrankheit (LSK) zeigen die klinischen Merkmale die Verteilung der Gaucher-Zellen in Leber, Milz, Knochenmark, Skelett und Lungen. Die Akkumulation von Glucocerebroside in Leber und Milz führt zu Organomegalie. Sind die Knochen betroffen, so äußert sich dies in Skelettanomalien und Deformationen sowie in Knochenschmerzkrisen. Durch Ablagerungen im Knochenmark und Sequestration in der Milz kommt es zu klinisch signifikanter Anämie und Thrombozytopenie.

Der Wirkstoff in VPRIV ist durch Genaktivierungstechnik in einer menschlichen Zelllinie gewonnenes Velaglucerase alfa. Velaglucerase alfa ist ein Glykoprotein. Das Monomer ist etwa 63 kDa groß, hat 497 Aminosäuren und die gleiche Aminosäuresequenz wie das natürlich vorkommende menschliche Enzym Glucocerebrosidase. Es gibt 5 potenzielle N-gebundene Glykosylierungsstellen, von denen vier besetzt sind. Technisch hergestellte Velaglucerase alfa enthält vorwiegend mannosereiche Glykane (High-Mannose-Typ), um über den Mannoserezeptor die Internalisierung des Enzyms durch die phagozytischen Zielzellen zu erleichtern.

Velaglucerase alfa ergänzt oder ersetzt Beta-Glucocerebrosidase, das Enzym, das als Katalysator für die Hydrolyse von Glucocerebrosiden zu Glukose und Ceramid im Lysosom fungiert. Auf diese Weise wird die akkumulierte Menge Glucocerebrosiden reduziert und die Pathophysiologie der Gaucher-Krankheit korrigiert. Velaglucerase alfa erhöht die Hämoglobinkonzentration und die Blutplättchenanzahl und reduziert das Leber- und Milzvolumen bei Gaucher-Krankheit des Typs 1.

In den Studien 025EXT und 034 wurde den Patienten angeboten, die Therapie zu Hause zu erhalten. In der Studie 025EXT erhielten 7 von 10 Patienten während der 60 Monate dauernden Behandlung mindestens einmal eine Heimtherapie. In der Studie 034 erhielten 25 von 40 Patienten während der 12 Monate dauernden Studie mindestens einmal eine Heimtherapie.

<u>Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit</u>
Studien mit nicht vorbehandelten Patienten
Die Studie 025 war eine 9-monatige Open-Label-Studie mit 12 erwachsenen (≥18 Jahre) Patienten ohne Vorbehandlung (definiert als Patienten, die mindestens 12 Monate vor Studieneintritt keine EET erhalten hatten). VPRIV wurde bei den ersten 3 Patienten zunächst in steigender Dosierung angewendet (15, 30, 60 Einheiten/kg). Die übrigen 9 Patienten begannen die Behandlung mit 60 Einheiten/kg.

Bei der Hämoglobinkonzentration und der Blutplättchenanzahl wurden klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert bereits nach 3 Monaten beobachtet, während solche Verbesserungen hinsichtlich der Leber- und Milzvolumina sowohl 6 Monate als auch 9 Monate nach Einleitung der Behandlung mit VPRIV zu verzeichnen waren.

Zehn Patienten, die die Studie 025 abgeschlossen hatten, wurden in eine Open-Label-Erweiterungsstudie aufgenommen (025EXT). Nach mindestens 12 Monaten kontinuierlicher Behandlung mit VPRIV konnte bei allen Patienten die VPRIV-Dosis schrittweise von 60 auf 30 Einheiten/kg reduziert werden, nachdem sie mindestens 2 der 4 „Jahr 1“-Therapieziele einer EET bei Gaucher-Krankheit des Typs 1 erreicht hatten. Die Patienten erhielten bis zu 60 Monate (5 Jahre) lang Dosierungen von 30 bis 60 Einheiten/kg (mittlere Dosis 35 Einheiten/kg) jede zweite Woche. Während der 5 Jahre Behandlung zeigte sich eine anhaltende klinische Aktivität, gemessen an den

Verbesserungen der Hämoglobinkonzentrationen und der Blutplättchenanzahl sowie an den reduzierten Leber- und Milzvolumina.

Die Studie 032 war eine 12-monatige randomisierte, doppelt verblindete Parallelgruppen-Wirksamkeitsstudie mit 25 mindestens 2 Jahre alten Patienten ohne Vorbehandlung (definiert als Patienten, die mindestens 30 Monate vor Studieneintritt keine EET erhalten hatten). Die Patienten mussten eine mit der Gaucher-Krankheit im Zusammenhang stehende Anämie und entweder Thrombozytopenie oder Organomegalie aufweisen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten VPRIV jede zweite Woche entweder in einer Dosierung von 45 Einheiten/kg (N=13) oder von 60 Einheiten/kg (N=12).

Velaglucerase alfa 60 Einheiten/kg, jede zweite Woche i.v. gegeben, zeigte im Vergleich zu den prätherapeutischen Ausgangswerten klinisch bedeutsame Verbesserungen der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration (+2,4 g/dl) und der Blutplättchenanzahl (+50,9 x 10^9/l), das Lebervolumen reduzierte sich vom 1,46-fachen auf das 1,22-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 17 %) und das Milzvolumen vom 14,0-fachen auf das 5,75-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 50 %). In der Gruppe mit 45 Einheiten/kg zeigten sich im Vergleich zu den prätherapeutischen Ausgangswerten klinisch bedeutsame Verbesserungen der Hämoglobinkonzentration (+2,4 g/dl) und der Blutplättchenanzahl (+40,9 x 10^9/l), das Lebervolumen reduzierte sich vom 1,40-fachen auf das 1,24-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 6 %) und das Milzvolumen vom 14,5-fachen auf das 9,50-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 40 %).

Die Studie 039 war eine 9-monatige randomisierte, doppelt verblindete, mit aktivem Vergleichspräparat (Imiglucerase) kontrollierte Nichtunterlegenheits- und Parallelgruppen-Wirksamkeitsstudie mit 34 mindestens 2 Jahre alten Patienten ohne Vorbehandlung (definiert als Patienten, die mindestens 12 Monate vor Studieneintritt keine EET erhalten hatten). Die Patienten mussten eine mit der Gaucher-Krankheit im Zusammenhang stehende Anämie und entweder Thrombozytopenie oder Organomegalie aufweisen. Die Patienten erhielten entweder 60 Einheiten/kg VPRIV (N=17) oder 60 Einheiten/kg Imiglucerase (N=17), jede zweite Woche angewendet.

Die durchschnittliche absolute Erhöhung der Hämoglobinkonzentrationen gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert betrug 1,624 g/dl (±0,223 Stdabw.) nach 9 Monaten Behandlung mit VPRIV. Es konnte gezeigt werden, dass diese Erhöhung der Hämoglobinkonzentration klinisch und statistisch der unter Imiglucerase erzielten nicht unterlegen ist (durchschnittlicher behandlungsabhängiger Unterschied der Veränderungen zwischen dem prätherapeutischen Ausgangswert und den nach 9 Monaten Behandlung erhobenen Werten [VPRIV - Imiglucerase]: 0,135 g/dl). Es gab keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen VPRIV und Imiglucerase bei den Veränderungen der Blutplättchenanzahl sowie der Leber- und Milzvolumina nach 9 Monaten VPRIV-Behandlung, ebenso wenig hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Hämoglobin-Reaktion (definiert als eine Erhöhung von 1 g/dl gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert).

Studie mit Patienten, die von Imiglucerase-Behandlung zu VPRIV gewechselt sind
Die Studie 034 war eine 12-monatige Open-Label-Sicherheitsstudie mit 40 mindestens 2 Jahre alten Patienten, die zuvor mindestens 30 aufeinander folgende Monate lang mit Imiglucerase in Dosierungen von 15 bis 60 Einheiten/kg behandelt worden waren. Die Patienten mussten vor der Aufnahme in die Studie mindestens 6 Monate lang eine gleichbleibende Imiglucerase-Dosis erhalten haben. Die Behandlung mit VPRIV wurde mit der gleichen Anzahl Einheiten und nach dem gleichen Anwendungsschema wie die vorherige Imiglucerase-Dosis angewendet. Die Beurteilung der Hämoglobinkonzentration und der Blutplättchenanzahl erfolgte im Vergleich zum prätherapeutischen Ausgangswert. Letzterer wurde definiert als der am Ende der Behandlung mit Imiglucerase bei dem Patienten erhobene Wert.

Bei Patienten, die von Imiglucerase zu VPRIV gewechselt waren, blieben die Hämoglobinkonzentrationen und die Blutplättchenanzahl während der 12 Behandlungsmonate anhaltend auf therapeutischem Niveau.

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung in der Altersgruppe von 4 bis 17 Jahren wird durch Daten aus kontrollierten Studien mit erwachsenen und pädiatrischen [20 von 94 (21%)] Patienten gestützt. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile waren bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten gleich. Die Studien erlaubten die Aufnahme von Patienten im Alter von 2 und mehr Jahren, und es wird erwartet, dass die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile bis hinunter zum Alter von 2 Jahren gleich sind. Für Kinder unter 4 Jahren liegen jedoch keine Daten vor.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung aufgehoben, Ergebnisse von Studien mit VPRIV für sämtliche Untergruppen der pädiatrischen Population mit Gaucher-Krankheit des Typs 2 vorzulegen. Sie hat ferner die Verpflichtung ausgesetzt, die Ergebnisse von Studien mit VPRIV für eine oder mehrere Untergruppen der pädiatrischen Population mit Gaucher-Krankheit der Typen 1 und 3 vorzulegen, wie durch den PIP-Beschluss vorgesehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Velaglucerase alfa-Konzentrationen im Serum stiegen während der ersten 20 Minuten der 60-minütigen Infusion rasch an, bevor die Spiegel sich einpendelten. Der C_{max}-Wert wurde typischerweise 40 bis 60 Minuten nach Beginn der Infusion erreicht. Nach Beendigung der Infusion war ein rasches monophasisches oder biphasisches Absinken der Serumkonzentrationen von Velaglucerase alfa zu beobachten. Der durchschnittliche $t_{1/2}$-Wert bei Dosierungen von 15, 30, 45 und 60 Einheiten/kg lag dabei zwischen 5 bis 12 Minuten.

Velaglucerase alfa zeigte ein annähernd lineares pharmakokinetisches Profil (d.h. erster Ordnung); C_{max} und AUC erhöhten sich im gesamten Dosierungsbereich von 15 bis 60 Einheiten/kg in etwa proportional zur Dosis. Das Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht lag bei etwa 10% des Körpergewichts. Die hohe Serum-Clearance von Velaglucerase alfa (durchschnittlich 6,7 bis 7,6 ml/Min/kg) passt zu der raschen Aufnahme von Velaglucerase alfa in die Makrophagen über die Mannoserezeptoren.

Die Clearance-Werte von Velaglucerase alfa bei pädiatrischen Patienten (N=7, Alter von 4 bis 17 Jahren) lagen innerhalb des Bereichs der Clearance-Werte bei den erwachsenen Patienten (N=15, Alter von 19 bis 62 Jahren). Außerdem gab es keine manifesten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1.

An den Tagen der pharmakokinetischen Beurteilung wurde kein Proband in den pharmakokinetischen Studien positiv auf Anti-Velaglucerase alfa-Antikörper getestet. Daher war es nicht möglich, die Wirkung einer Antikörperreaktion auf das pharmakokinetische Profil von Velaglucerase alfa zu beurteilen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Natriumcitrat-2 H_2O (E331)
Citronensäure-Monohydrat (E330)
Polysorbat 20

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Rekonstituierte und verdünnte Infusionslösung:
Die chemische und physikalische Stabilität wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2°C bis 8°C unter lichtgeschützten Bedingungen gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung bis zur Anwendung verantwortlich. Dabei sollten normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschritten werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und/oder verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

400 Einheiten Velaglucerase alfa in einer 20 ml-Durchstechflasche aus Glas (vom Typ I) mit einem Stopfen (Fluorharz-beschichteter Butyl-Stopfen), einer aus einem Stück bestehenden Versiegelung und einem Schnappdeckel. Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

VPRIV muss rekonstituiert und verdünnt werden und ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. VPRIV ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und wird durch ein 0,22 µm-Filter angewendet.

Die aseptische Technik ist anzuwenden.

VPRIV wird wie folgt zubereitet:
1. Die Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen wird anhand des Körpergewichts des Patienten und der verordneten Dosis ermittelt.
2. Die erforderliche Anzahl Durchstechflaschen wird aus dem Kühlschrank entnommen. Jede Durchstechflasche zu 400 Einheiten wird mit 4,3 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert.
3. Bei der Rekonstitution den Inhalt der Durchstechflaschen vorsichtig mischen. Nicht schütteln. Jede Durchstechflasche enthält ein extrahierbares Volumen von 4,0 ml (100 Einheiten/ml).

4. Vor der weiteren Verdünnung muss die Lösung optisch geprüft werden; die Lösung sollte klar bis leicht opaleszent und farblos sein; nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt ist oder Fremdpartikel enthält.
5. Das berechnete Arzneimittelvolumen wird aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen entnommen und das erforderliche Gesamtvolumen wird in 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke verdünnt. Vorsichtig vermischen. Nicht schütteln. Die Infusion sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution erfolgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Cell Bank manufacture and storage.
Shire Human Genetic Therapies, Inc
700 Main Street, Cambridge, Massachusetts 021 39
Vereinigte Staaten von Amerika

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Shire Human Genetic Therapies AB
Åldermansgatan 13
227 64 Lund
Schweden

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Version 5.10 beschrieben und in Modul 1.8.1 des Zulassungsantrags dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Riskomanagement-Plan
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 6.0 des Risikomanagement-Planes (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 200 EINHEITEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VPRIV 200 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Velaglucerase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 200 Einheiten Velaglucerase alfa
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 100 Einheiten Velaglucerase alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sucrose
Natriumcitrat-Dihydrat
Citronensäure-Monohydrat
Polysorbat 20
Enthält Natrium, weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern
Nicht einfrieren
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE – 200 EINHEITEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

VPRIV 200 E Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Velaglucerase alfa
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

200 Einheiten

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 400 EINHEITEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VPRIV 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Velaglucerase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 400 Einheiten Velaglucerase alfa
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 100 Einheiten Velaglucerase alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sucrose
Natriumcitrat-Dihydrat
Citronensäure-Monohydrat
Polysorbat 20
Enthält Natrium. Weitere Informationen in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE – 400 EINHEITEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

VPRIV 400 E Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Velaglucerase alfa
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw.endbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

400 Einheiten

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

VPRIV 200 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
VPRIV 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Velaglucerase alfa

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist VPRIV und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von VPRIV beachten?
3. Wie ist VPRIV anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist VPRIV aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VPRIV UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

VPRIV ist eine Langzeit-Enzymersatztherapie (EET) für Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1.

Die Gaucher-Krankheit ist eine genetische Erkrankung. Sie wird dadurch verursacht, dass das Enzym Glucocerebrosidase nicht oder nur in unzureichendem Maße vorhanden ist. Wenn dieses Enzym fehlt oder nicht richtig arbeitet, sammeln sich in den Körperzellen so genannte Glucocerebroside an. Durch die Ansammlung dieser Stoffe werden die Anzeichen und Symptome verursacht, die bei Menschen mit Gaucher-Krankheit auftreten.

VPRIV soll bei Patienten mit Gaucher-Krankheit das fehlende oder nicht richtig arbeitende Enzym Glucocerebrosidase ersetzen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON VPRIV BEACHTEN?

VPRIV darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Velaglucerase alfa oder einen der sonstigen Bestandteile von VPRIV sind.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von VPRIV ist erforderlich
- Wenn Sie mit VPRIV behandelt werden, kann bei Ihnen während oder nach einer Infusion eine Nebenwirkung auftreten (siehe Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich?). Dies wird als infusionsbedingte Reaktion bezeichnet, die manchmal schwerwiegend sein kann.
- Zu den infusionsbedingten Reaktionen gehören Schwindel, Kopfschmerz, Übelkeit, niedriger oder hoher Blutdruck, Ermüdung und Fieber. Wenn bei Ihnen eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, **müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren**.
- Wenn Sie eine infusionsbedingte Reaktion haben, erhalten Sie möglicherweise weitere Arzneimittel, um diese Reaktion zu behandeln oder in Zukunft zu verhindern. Zu diesen Arzneimitteln können Antihistaminika, Antipyretika und Corticosteroide gehören.
- Wenn eine schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion auftritt, wird Ihr Arzt die intravenöse Infusion sofort abbrechen und eine entsprechende medizinische Behandlung einleiten.
- In den meisten Fällen kann VPRIV bei Ihnen auch dann angewendet werden, wenn eine infusionsbedingte Reaktion aufgetreten ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit bei anderen EET für die Gaucher-Krankheit bereits infusionsbedingte Reaktionen oder allergische Reaktionen hatten.

Kinder

VPRIV darf bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.

Bei Anwendung von VPRIV mit anderen Arzneimitteln
Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit
Die Gaucher-Krankheit kann bei Frauen während der Schwangerschaft und für einige Wochen nach der Geburt aktiver werden. Frauen mit Gaucher-Krankheit, die schwanger werden möchten, sollten mit ihrem Arzt sprechen.

VPRIV ist nicht an Schwangeren geprüft worden. Tierexperimentelle Studien haben keine schädlichen Wirkungen durch VPRIV gezeigt. Bei der Anwendung von VPRIV während der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

VPRIV ist nicht an stillenden Müttern geprüft worden. Es ist nicht bekannt, ob VPRIV in die Muttermilch ausgeschieden wird. VPRIV enthält jedoch ein Protein, das vom Kind aufgenommen werden könnte. Es wird empfohlen, VPRIV während der Stillzeit nur mit Vorsicht anzuwenden.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
VPRIV keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wichtige Informationen über einen sonstigen Bestandteil von VPRIV
Jede Durchstechflasche mit 200 Einheiten dieses Arzneimittels enthält 6,07 mg Natrium. Jede Durchstechflasche mit 400 Einheiten dieses Arzneimittels enthält 12,15 mg Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. WIE IST VPRIV ANZUWENDEN?

VPRIV darf nur unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der mit der Behandlung der Gaucher-Krankheit vertraut ist. VPRIV wird von einem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft in Form einer intravenösen Infusion gegeben.

Dosis
Die übliche Dosis ist 60 Einheiten/kg jede zweite Woche.

Wenn Sie zurzeit wegen Ihrer Gaucher-Krankheit eine andere EET erhalten und Ihr Arzt Sie auf VPRIV umstellen möchte, können Sie VPRIV zunächst in der gleichen Dosierung und nach dem gleichen Schema wie die andere EET erhalten. In klinischen Studien sind Dosierungen von 15 Einheiten/kg bis 60 Einheiten/kg verwendet worden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
VPRIV kann bei Kindern und Jugendlichen (2 bis ≤17 Jahre) in der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie bei Erwachsenen angewendet werden.

Ansprechen auf die Behandlung
Ihr Arzt wird überwachen, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, und Ihre Dosis möglicherweise im Laufe der Zeit (nach oben oder unten) verändern.

Wenn Sie die Infusionen in der Klinik gut vertragen, können Sie Ihre Infusionen möglicherweise auch bei sich zu Hause von Ihrem Arzt oder von einer medizinischen Fachkraft erhalten.

Anwendung
VPRIV ist in einer Durchstechflasche als verdichtetes Pulver erhältlich, das mit sterilem Wasser vermischt und anschließend vor der intravenösen Infusion in isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke weiter verdünnt wird.

Nach der Zubereitung gibt Ihnen Ihr Arzt oder eine medizinische Fachkraft VPRIV in einem Zeitraum von 60 Minuten über einen Venentropf (intravenöse Infusion).

Wenn Sie eine größere Menge von VPRIV angewendet haben, als Sie sollten
Wenn Ihnen während der Infusion übel wird, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt oder die medizinische Fachkraft.

Wenn Sie die Anwendung von VPRIV vergessen haben
Wenn Sie eine Infusion vergessen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von VPRIV abbrechen
Besprechen Sie Änderungen in der Behandlung mit Ihrem Arzt.
Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann VPRIV Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In Studien mit VPRIV traten Nebenwirkungen bei den Patienten meistens während der Infusion oder kurz danach auf (infusionsbedingte Reaktionen). Zu diesen Nebenwirkungen gehörten Kopfschmerz, Schwindel, verminderter Blutdruck, erhöhter Blutdruck, Übelkeit, Ermüdung und Fieber/erhöhte Körpertemperatur. Falls solche Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren nur leicht.

Bei einigen Patienten traten jedoch allergische Hautreaktionen wie starker Ausschlag oder Juckreiz auf. Es trat eine schwere allergische Reaktion mit Atemnot, Schwellung des Gesichts, der Lippen, Zunge oder des Rachens auf. Bitte informieren Sie in diesen Fällen Ihren Arzt.

Die Häufigkeit der unten angegebenen möglichen Nebenwirkungen ist nach dem folgenden üblichen Schema definiert:

Sehr häufig	betrifft mehr als 1 Behandelten von 10
Häufig	betrifft 1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich	betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten	betrifft 1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten	betrifft weniger als 1 Behandelten von 10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

In den Studien mit VPRIV wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen sind:
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Knochenschmerzen

- Gelenkschmerzen
- Rückenschmerzen
- Infusionsbedingte Reaktion
- Schwäche/ Kraftverlust/ Ermüdung
- Fieber/erhöhte Körpertemperatur

Häufige Nebenwirkungen sind:
- Bauchschmerzen/Übelkeit
- Anormale Blutgerinnung
- Verminderter Blutdruck
- Erhöhter Blutdruck
- Rötung
- Schneller Herzschlag
- Ausschlag/Nesselausschlag
- Schwere allergische Reaktionen
- Entwicklung von Antikörpern gegen VPRIV

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VPRIV AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen VPRIV nach dem auf dem Umkarton und auf der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Sie dürfen die Lösung nicht verwenden, wenn sie verfärbt ist oder Fremdpartikel enthält.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was VPRIV enthält

- Der Wirkstoff ist Velaglucerase alfa.
  Eine Durchstechflasche VPRIV 200 Einheiten Pulver enthält 200 Einheiten Velaglucerase alfa.
  Eine Durchstechflasche VPRIV 400 Einheiten Pulver enthält 400 Einheiten Velaglucerase alfa.
  Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 100 Einheiten Velaglucerase alfa pro ml.

- Die sonstigen Bestandteile sind Sucrose, Natriumcitrat-Dihydrat, Citronensäure-Monohydrat und Polysorbat 20.

Wie VPRIV aussieht und Inhalt der Packung

VPRIV ist ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; das Pulver ist weiß bis cremefarben.
VPRIV 200 Einheiten Pulver ist in eine 5 ml-Durchstechflasche aus Glas gefüllt. Jeder Umkarton enthält 1 Durchstechflasche.
VPRIV 400 Einheiten Pulver ist in eine 20 ml-Durchstechflasche aus Glas gefüllt. Jeder Umkarton enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer
Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

Hersteller
Shire Human Genetic Therapies AB
Åldermansgatan 13
227 64 Lund
Schweden

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar. Es gibt auch Links zu anderen Websites über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt.

VPRIV ist ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. VPRIV muss rekonstituiert und verdünnt werden und ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. VPRIV ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt und wird durch ein 0,22 µm-Filter angewendet. Die Durchstechflaschen sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist zu entsorgen. VPRIV darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Infusion gegeben werden, da die Kompatibilität in einer Lösung mit anderen Arzneimitteln nicht geprüft worden ist. Das gesamte Infusionsvolumen ist innerhalb eines Zeitraums von 60 Minuten zu geben.

Die aseptische Technik ist einzuhalten.

VPRIV wird wie folgt zubereitet:
1. Die Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen wird anhand des Körpergewichts des Patienten und der verordneten Dosis ermittelt.
2. Die erforderliche Anzahl Durchstechflaschen wird aus dem Kühlschrank entnommen. Jede Durchstechflasche wird mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert:

Größe der Durchstechflasche	Wasser für Injektionszwecke
200 Einheiten	2,2 ml
400 Einheiten	4,3 ml

3. Bei der Rekonstitution die Durchstechflaschen vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
4. Vor der Verdünnung die Lösung in den Durchstechflaschen optisch prüfen: Sie sollte klar bis leicht opaleszent und farblos sein. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn sie verfärbt ist oder Fremdpartikel enthält.

5. Das berechnete Volumen des Arzneimittels wird aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen entnommen. Ein Teil der Lösung wird in der Durchstechflasche übrig bleiben:

Größe der Durchstechflasche	Extrahierbares Volumen
200 Einheiten	2,0 ml
400 Einheiten	4,0 ml

6. Das benötigte Gesamtvolumen wird in 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung fur Infusionszwecke verdünnt. Vorsichtig vermischen. Nicht schütteln. Die Infusion ist innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution durchzuführen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung bis zur Anwendung verantwortlich. Dabei sollten normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschritten werden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.