

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VPRIV 400 unités poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 400 unités* de vélagluçérase alfa**.

Après reconstitution, un ml de solution contient 100 unités de vélagluçérase alfa.

*Une unité enzymatique est définie par la quantité d'enzyme nécessaire à la conversion d'une micromole de p-nitrophényl β -D-glucopyranoside en p-nitrophénol par minute à 37 °C.

**produite dans une lignée de fibroblastes humains HT-1080 par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon contient 12,15 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VPRIV est un traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

4.2 Posologie et mode d'administration

VPRIV doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Gaucher.

Posologie

La posologie recommandée est de 60 unités/kg une semaine sur deux.

Des ajustements posologiques sont possibles et devront être décidés au cas par cas en fonction des objectifs thérapeutiques atteints et de leur évolution. Les études cliniques ont évalué des doses comprises entre 15 et 60 unités/kg administrées une semaine sur deux. Les doses supérieures à 60 unités/kg n'ont pas été étudiées.

Les patients recevant déjà une enzymothérapie substitutive par imiglucérase pour une maladie de Gaucher de type 1 peuvent être traités par VPRIV en utilisant la même dose et la même fréquence.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

La posologie chez les patients âgés peut être la même que chez les autres patients adultes (15 à 60 unités/kg) (voir rubrique 5.1).

Insuffisants rénaux

D'après les connaissances actuelles sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la vélaglucérase alfa, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques

D'après les connaissances actuelles sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la vélaglucérase alfa, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Vingt des 94 patients (21 %) ayant reçu de la vélaglucérase alfa au cours des études cliniques étaient des enfants/adolescents âgés de 4 à 17 ans. Les profils d'efficacité et de sécurité étaient similaires tant chez l'adulte que chez l'enfant/adolescent (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations).

La sécurité et l'efficacité de la vélaglucérase alfa chez les enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse exclusivement.

À administrer au cours d'une perfusion IV de 60 minutes, avec usage d'un filtre de 0,2 ou 0,22 µm.

L'administration à domicile supervisée par un professionnel de santé ne peut être envisagée que chez les patients ayant reçu au moins trois perfusions et ayant bien toléré leurs perfusions. Le matériel médical approprié, avec la présence de personnel ayant reçu une formation appropriée aux mesures d'urgence, doit être facilement disponible lorsque la vélaglucérase alfa est administrée. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'autres réactions aiguës, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement médical approprié doit être instauré (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Réaction allergique sévère à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant des symptômes compatibles avec une anaphylaxie, ont été rapportées chez des patients au cours des études cliniques et après la commercialisation. Dans la majorité des cas, les réactions d'hypersensibilité surviennent généralement dans les 12 heures suivant la perfusion. Les symptômes d'hypersensibilité les plus fréquemment rapportés sont : nausées, rash, dyspnée, dorsalgies, gêne thoracique (y compris oppression thoracique), urticaire, arthralgies et céphalées.

Réactions liées à la perfusion

Une réaction liée à la perfusion est définie comme tout effet indésirable survenant dans les 24 heures suivant le début de la perfusion de vélaglucérase alfa. Les réactions liées à la perfusion (RLP) étaient les réactions indésirables les plus fréquemment observées chez les patients traités dans les études cliniques. Une RLP se manifeste souvent sous forme de réaction d'hypersensibilité. Les symptômes d'hypersensibilité les plus fréquemment observés sont : nausées, rash, dyspnée, dorsalgies, gêne thoracique (y compris oppression thoracique), urticaire, arthralgies et céphalées. Des symptômes compatibles avec une anaphylaxie ont été rapportés chez des patients traités dans les études cliniques et après la commercialisation. Outre les symptômes associés à des réactions d'hypersensibilité, les RLP peuvent se manifester par une fatigue, des sensations vertigineuses, de la fièvre, une augmentation de la pression artérielle, un prurit, une vision trouble ou des vomissements. Chez les patients naïfs de traitement, la majorité des réactions liées à la perfusion ont été observées au cours des 6 premiers mois de traitement.

Prévention et prise en charge des réactions liées à la perfusion, incluant les réactions d'hypersensibilité.

La prise en charge des réactions liées à la perfusion doit être fonction de la sévérité de la réaction et peut inclure : une réduction du débit de perfusion, un traitement médicamenteux tel que des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes, et/ou l'interruption puis la reprise de la perfusion avec une durée de perfusion plus longue.

Du fait du risque de réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie, le matériel médical approprié, avec la présence de personnel ayant reçu une formation adéquate aux mesures d'urgence, doit être facilement disponible lorsque la vélaglucérase alfa est administrée. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'autres réactions aiguës, en milieu hospitalier ou à domicile, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement médical approprié doit être instauré. Chez les patients traités à domicile qui développent une réaction anaphylactique, il doit être envisagé de poursuivre le traitement en milieu hospitalier.

Le traitement devra être envisagé avec précaution chez les patients ayant présenté des symptômes d'hypersensibilité à la vélaglucérase alfa ou à un autre type d'enzymothérapie substitutive.

Un traitement préalable par antihistaminiques et/ou corticostéroïdes est susceptible d'empêcher l'apparition de réactions ultérieures dans ces situations où un traitement symptomatique était requis.

Immunogénicité

Il est possible que les anticorps jouent un rôle dans les réactions liées au traitement observées chez les patients traités par vélaglucérase alfa. Afin d'évaluer davantage cette corrélation, en cas de réactions sévères liées à la perfusion ou d'absence d'effet ou de perte d'effet chez un patient, il convient de rechercher la présence d'anticorps et d'informer la société des résultats obtenus.

Au cours des études cliniques dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, un des 94 patients (1 %) a développé des anticorps IgG anti-vélaglucérase alfa. Chez ce patient, un essai *in vitro* a montré que les anticorps étaient neutralisants.

Aucun des patients n'a développé d'anticorps IgE anti-vélaglucérase alfa.

Aucune réaction à la perfusion n'a été rapportée.

Phase de post-commercialisation

Au cours d'une étude d'extension post-commercialisation, un patient a développé des anticorps IgG anti-VPRIV. En outre, quelques cas de développement d'anticorps neutralisants et d'absence d'effet ont été rapportés après la commercialisation.

Sodium

Ce médicament contient 12,15 mg de sodium par flacon. Cela équivaut à 0,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

En cas de grossesse chez une patiente ayant une maladie de Gaucher, une période d'exacerbation de l'activité de la maladie pendant la grossesse et la puerpéralité est possible. Il convient de bien peser les bénéfices et les risques du traitement chez les patientes atteintes de la maladie de Gaucher envisageant une grossesse.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la vélaglucérase alfa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal. Une surveillance étroite de la grossesse et des manifestations cliniques de la maladie de Gaucher est nécessaire pour une adaptation thérapeutique individuelle. Il convient d'user de prudence en cas de prescription chez la femme enceinte.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la vélaglucérase alfa ou de ses métabolites dans le lait maternel. La vélaglucérase est une forme synthétique de la bêta-glucocérébrosidase, un composant normal du lait maternel. Des études portant sur d'autres formes de l'enzyme ont révélé des taux très faibles de l'enzyme dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec VPRIV en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VPRIV n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus graves observées chez les participants à ces études étaient des réactions d'hypersensibilité (2,1 %).

Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient des réactions liées à la perfusion (39,4 %). Les symptômes les plus fréquents associés à ce type de réactions étaient : céphalées, sensations vertigineuses, hypotension, hypertension, nausées, fatigue/asthénie et pyrexie/température augmentée

(voir rubrique 4.4 pour plus d'informations). La seule réaction indésirable ayant entraîné l'interruption du traitement était une réaction à la perfusion.

Liste des effets indésirables

Le Tableau 1 recense les effets indésirables rapportés chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Chaque effet est présenté par classe de systèmes d'organes et par fréquence, conformément à la convention MedDRA, selon l'ordre de fréquence suivant : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés sous VPRIV chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système immunitaire		réactions d'hypersensibilité (y compris dermatite allergique et réactions anaphylactiques* /anaphylactoïdes)	
Affections du système nerveux	céphalées, sensations vertigineuses		
Affections oculaires			vision trouble*
Affections cardiaques		tachycardie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dyspnée*	
Affections vasculaires		hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices	
Affections gastro-intestinales	douleurs abdominales/douleurs abdominales hautes	nausées	vomissements*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash, urticaire, prurit*	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	douleurs osseuses, arthralgies, dorsalgies		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	réaction liée à la perfusion, asthénie/fatigue, fièvre/température augmentée	gêne thoracique*	
Investigations		temps de céphaline activée allongé, développement d'anticorps neutralisants	

* Effets indésirables rapportés après la commercialisation

Description de certains effets indésirables

Vomissements

Dans certains cas, les vomissements peuvent être graves et sévères. Les vomissements surviennent le plus souvent pendant la perfusion et jusqu'à 24 heures après celle-ci.

Autres populations spéciales

Population âgée (≥ 65 ans)

Dans les études cliniques menées chez des patients âgés de 65 ans et plus, le profil de sécurité de VPRIV a été similaire à celui observé chez les autres patients adultes.

Population pédiatrique

Les études cliniques incluant des enfants et des adolescents âgés de 4 à 17 ans ont montré un profil de sécurité de VPRIV similaire à celui de l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les informations disponibles concernant le surdosage en vélaglucérase alfa sont limitées. Dans la majorité des cas de surdosage rapportés, aucun événement indésirable supplémentaire n'a été observé. Cependant, en cas de surdosage accidentel ou intentionnel, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et le traitement doit être symptomatique et de soutien. Aucun antidote n'est disponible. La dose maximale de vélaglucérase alfa testée au cours des études cliniques était de 60 unités/kg (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme – enzymes, Code ATC : A16AB10.

La maladie de Gaucher est une maladie génétique à transmission autosomique récessive caractérisée par des mutations du gène GBA responsables d'un déficit en une enzyme lysosomale, la bêta-glucocérébrosidase. Ce déficit enzymatique entraîne des dépôts de glucocérébroside dans les macrophages principalement et engendre la formation de cellules spumeuses appelées « cellules de Gaucher ». Dans cette maladie de surcharge lysosomale, les caractéristiques cliniques traduisent la distribution des cellules de Gaucher au niveau hépatique, splénique, médullaire, osseux et pulmonaire. L'accumulation de glucocérébroside dans le foie et la rate entraîne une hépatosplénomégalie. L'atteinte osseuse entraîne des anomalies et des malformations du squelette, ainsi que des crises douloureuses osseuses. Les dépôts médullaires et la séquestration splénique sont responsables d'une anémie et d'une thrombopénie cliniquement significatives.

La substance active de VPRIV, la vélaglucérase alfa, est produite par activation génique dans une lignée de cellules humaines. La vélaglucérase alfa est une glycoprotéine. Ce monomère d'environ 63 kDa est constitué de 497 acides aminés et présente une séquence d'acides aminés identique à l'enzyme produite naturellement (la glucocérébrosidase). On compte cinq sites de N-glycosylation

potentiels, quatre d'entre eux étant occupés. La vélaglucérase alfa est fabriquée de telle sorte à contenir en priorité des glycanes hautement mannosylés afin de faciliter l'internalisation de l'enzyme par les cellules phagocytaires cibles via le récepteur au mannose.

La vélaglucérase alfa compense ou remplace la bêta-glucocérébrosidase (l'enzyme responsable de l'hydrolyse du glucocérébroside en glucose et en céramide dans le lysosome) réduisant ainsi la quantité de glucocérébroside accumulé et corrigeant la physiopathologie de la maladie de Gaucher. La vélaglucérase alfa augmente le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire et réduit les volumes hépatique et splénique chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

Dans les études 025EXT et 034, les patients ont eu la possibilité de recevoir leur traitement à domicile. Dans l'étude 025EXT, 7 patients sur les 10 inclus ont pu être traités à domicile au moins une fois au cours des 60 mois de traitement. Dans l'étude 034, 25 patients sur les 40 inclus ont pu être traités à domicile au moins une fois au cours de ce protocole de 12 mois.

Efficacité et sécurité cliniques

Études portant sur des patients naïfs de traitement

L'étude 025 était une étude en ouvert de 9 mois portant sur 12 adultes (≥ 18 ans) naïfs de traitement enzymatique substitutif (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive au cours des 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude). La vélaglucérase alfa a tout d'abord été administrée selon un schéma d'escalade de doses aux trois premiers patients (15, 30, 60 unités/kg), puis les neuf patients restants ont débuté le traitement par une dose de 60 unités/kg.

Des améliorations cliniquement significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées en termes de taux d'hémoglobine et de numération plaquettaire dès 3 mois de traitement, ainsi qu'en termes de volumes hépatique et splénique à 6 et 9 mois de traitement par la vélaglucérase alfa.

Dix patients ayant terminé l'étude 025 ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert (025EXT), parmi lesquels 8 l'ont suivie dans son intégralité. Après au moins 12 mois de traitement par vélaglucérase alfa en continu, on a pu procéder à une réduction progressive de la posologie (de 60 à 30 unités/kg) chez l'ensemble des patients lorsqu'au moins deux des quatre objectifs thérapeutiques de l'enzymothérapie substitutive de « l'Année 1 » pour la maladie de Gaucher de type 1 étaient atteints. Les patients ont reçu des doses comprises entre 30 et 60 unités/kg (dose médiane : 35 unités/kg) une semaine sur deux sur une période allant jusqu'à 84 mois (7 ans). Une activité clinique soutenue a été observée tout au long du traitement (à savoir, amélioration du taux d'hémoglobine et de la numération plaquettaire et diminution des volumes hépatique et splénique).

Après 57 mois, chez 8 patients sur 8 le score BMB (*Bone Marrow Burden*) pour le rachis lombaire, évalué par IR, était, diminué d'au moins 2 points. Une amélioration, par rapport aux Z-scores initiaux, des valeurs moyennes de densité minérale osseuse (DMO) du rachis lombaire et du col du fémur a été observée au 24^e mois (0,4 ; IC à 95 % [0,1 ; 0,7]) et au 33^e mois (0,4 ; IC à 95 % [0,2 ; 0,6]), respectivement. Après sept années de traitement, l'augmentation moyenne des Z-scores par rapport aux résultats initiaux était de 0,7 (IC à 95 % [0,4 ; 1,0]) pour le rachis lombaire et de 0,5 (IC à 95 % [0,2 ; 0,7]) pour le col du fémur. Selon la classification OMS, aucun des patients n'a atteint un stade de densité osseuse plus sévère que celui des évaluations initiales.

L'étude 032 était une étude d'efficacité de 12 mois, randomisée, en parallèle, en double aveugle, ayant recruté 25 patients âgés d'au moins 4 ans et naïfs de traitement de remplacement (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive depuis au moins 30 mois avant leur inclusion à l'étude). Les patients devaient présenter une anémie liée à la maladie de Gaucher et soit une thrombopénie, soit une organomégalie. Après randomisation, les patients ont reçu la vélaglucérase alfa à une dose soit de 45 unités/kg (N=13), soit de 60 unités/kg (N=12) une semaine sur deux.

La dose de vélaglucérase alfa à 60 unités/kg par voie intraveineuse une semaine sur deux a montré des améliorations cliniques significatives par rapport aux valeurs initiales du taux d'hémoglobine

(+2,4 g/dl) et de la numération plaquettaire (+50,9 x 10⁹/l). Les volumes hépatique et splénique ont quant à eux présenté une réduction de 1,46 à 1,22 fois la normale (réduction moyenne de 17 %) et de 14,0 à 5,75 fois la normale (réduction moyenne de 50 %), respectivement. Des améliorations significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées dans le groupe sous 45 unités/kg en termes de taux d'hémoglobine (+2,4 g/dl) et de numération plaquettaire (+40,9 x 10⁹/l). Les volumes hépatique et splénique ont quant à eux présenté une réduction de 1,40 à 1,24 fois la normale (réduction moyenne de 6 %) et de 14,5 à 9,50 fois la normale (réduction moyenne de 40 %), respectivement.

L'étude 039 était une étude de non-infériorité de 9 mois, randomisée, en double aveugle, avec traitement de référence (imiglucérase) ayant recruté 34 patients âgés de 4 ans minimum et naïfs de traitement de remplacement (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive au cours des 12 mois précédant leur inclusion à l'étude). Les patients devaient présenter une anémie liée à la maladie de Gaucher et soit une thrombopénie, soit une organomégalie. Les patients ont reçu soit 60 unités/kg de vélaglucérase alfa (N=17), soit 60 unités/kg d'imiglucérase (N=17) une semaine sur deux.

L'augmentation moyenne absolue par rapport aux valeurs initiales du taux d'hémoglobine était de 1,624 g/dl (\pm 0,223 écart type) après 9 mois de traitement par vélaglucérase alfa. Cette augmentation du taux d'hémoglobine s'est révélée cliniquement et statistiquement non inférieure à l'imiglucérase (différence moyenne entre les traitements [vélaglucérase alfa – imiglucérase] entre les valeurs initiales et les valeurs à 9 mois) : 0,135 g/dl). Aucune différence statistiquement significative entre la vélaglucérase alfa et l'imiglucérase n'a été observée en termes d'évolution de la numération plaquettaire, des volumes hépatique et splénique après 9 mois de traitement par vélaglucérase alfa, et d'obtention de la première réponse de l'hémoglobine (à savoir, augmentation de 1 g/dl par rapport aux valeurs initiales).

Étude portant sur des patients passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par VPRIV

L'étude 034 était une étude de sécurité de 12 mois en ouvert ayant recruté 40 patients âgés de 4 ans minimum ayant reçu un traitement par imiglucérase à des doses s'échelonnant de 15 à 60 unités/kg pendant au minimum 30 mois consécutifs. Les patients devaient avoir reçu l'imiglucérase selon un schéma posologique stable pendant au moins 6 mois avant leur inclusion à l'étude. Le traitement par la vélaglucérase alfa a été administré de manière identique au traitement par imiglucérase tant en termes de nombre d'unités, que de posologie. Le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire ont été évalués en fonction de leur évolution par rapport aux valeurs initiales, lesquelles correspondaient aux valeurs obtenues à la fin de leur traitement par imiglucérase.

Chez les patients passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par vélaglucérase alfa, le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire se sont maintenus aux niveaux thérapeutiques tout au long des 12 mois de traitement.

L'étude 058 était une étude de sécurité clinique en ouvert menée chez 211 patients, dont 205 patients traités antérieurement par imiglucérase, 6 patients naïfs de traitement et 57 patients âgés de 65 ans ou plus (56 patients sur 57 étant passés du traitement par imiglucérase au traitement par vélaglucérase alfa). Les patients ayant été traités préalablement par imiglucérase ont reçu des perfusions de vélaglucérase alfa toutes les deux semaines à raison du même nombre d'unités que l'imiglucérase, dans un intervalle de 15 à 60 unités/kg. Les patients qui recevaient antérieurement une dose < 15 unités/kg ont reçu une dose de 15 unités/kg de vélaglucérase alfa.

Les patients traités antérieurement par imiglucérase ont reçu un nombre médian de 8 perfusions de vélaglucérase alfa, avec une durée médiane de traitement de 15,1 semaines. Le profil de sécurité chez ces patients a été similaire à celui observé dans les autres études cliniques. Seul 1 patient sur les 163 patients analysés a développé des anticorps anti-vélaglucérase alfa pendant l'étude.

Chez les patients traités antérieurement par imiglucérase, les taux moyens d'hémoglobine et de plaquettes se sont maintenus pendant toute l'étude et sont restés dans les valeurs normales.

Étude d'extension 044

Au total, 95 des patients ayant participé aux études 032, 034 et 039 (73 adultes et 22 sujets pédiatriques) ont poursuivi leur traitement par vélaglucérase alfa dans une étude d'extension en ouvert. Parmi eux, 57 patients étaient naïfs de tout traitement. Tous ont reçu une enzymothérapie substitutive d'au moins 2 ans avec un suivi moyen de 4,5 ans (min. 2,3 ans – max. 5,8 ans).

Dans cette étude, le taux d'hémoglobine, la numération plaquettaire, les volumes hépatique et splénique des patients naïfs de traitement ont été évalués après 24 mois de traitement (résultats présentés dans le Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats à 24 mois – évolution par rapport aux valeurs initiales – étude 044 population en ITT

Paramètres cliniques	Groupe vélaglucérase alfa global (N = 39) - Évolution moyenne par rapport aux valeurs initiales (IC à 95 %)	Patients traités par imiglucérase pendant 9 mois, puis par vélaglucérase alfa pendant 15 mois (N = 16) - Évolution moyenne par rapport aux valeurs initiales (IC à 95 %)	Patients traités par imiglucérase au long cours puis par vélaglucérase alfa (N = 38) - Évolution moyenne par rapport aux valeurs initiales (IC à 95 %)
Taux d'hémoglobine (g/dl)	2,75 (2,28 ; 3,22)	2,00 (1,25 ; 2,75)	-0,05 (-0,34 ; 0,25)
Numération plaquettaire (x10 ⁹ /l)	87,85 (72,69 ; 103,00)	160,94 (117,22 ; 204,66)	9,03 (-2,60 ; 20,66)
Volume hépatique exprimé en % de la masse corporelle*	-1,21 (-1,50 ; -0,91)	-1,69 (-2,16 ; -1,21)	-0,03 (-0,10 ; 0,05)
Volume splénique exprimé en % de la masse corporelle*§	-2,66 (-3,50 ; -1,82)	-3,63 (-7,25 ; -0,02)	-0,11 (-0,19 ; -0,03)

§ N'inclut pas les patients splénectomisés ; N = 30, 6 et 34 pour les 3 groupes mentionnés ci-dessus.
* Les volumes hépatique et splénique sont exprimés en pourcentage de la masse corporelle. Notons qu'une rate normale est définie comme ayant un volume de 0,2 % de la masse corporelle et un foie normal comme ayant un volume de 2,5 % de la masse corporelle.
Remarque : une imputation des données manquantes intermittentes a été réalisée.

Dans cette étude, la DMO a été évaluée par absorptiométrie biphotonique du rachis lombaire et du col du fémur. Parmi les 31 patients adultes naïfs de traitement ayant reçu un traitement par vélaglucérase alfa, le Z-score initial moyen était de -1,820 (IC à 95 % [-2,21 – -1,43]) pour le rachis lombaire avec une augmentation de 0,62 (IC à 95 % [0,39 – 0,84]) par rapport aux valeurs initiales après 24 mois de traitement par vélaglucérase alfa. Des résultats similaires ont été observés chez les patients naïfs de traitement ayant reçu un traitement par imiglucérase de 9 mois suivi d'un traitement par vélaglucérase alfa de 15 mois. Chez les patients passés d'un traitement au long cours par imiglucérase à un traitement par vélaglucérase alfa, la DMO du rachis lombaire était maintenue à 24 mois. En revanche, aucune différence significative sur la DMO du col du fémur n'a été observée.

Dans la population pédiatrique (patients âgés de 4 à 17 ans), une augmentation du Z-score de la stature moyenne au cours des 60 mois de traitement a été observée sur l'ensemble de la population naïve de traitement, ce qui suggère un effet bénéfique du traitement par la vélaglucérase alfa sur la croissance staturale. Des effets similaires ont été décrits au cours des 48 mois de suivi chez les sujets pédiatriques ayant reçu un traitement de 9 mois par imiglucérase suivi d'un traitement par vélaglucérase alfa. Les

sujets pédiatriques passés d'un traitement au long cours par imiglucérase à un traitement par vélaglucérase alfa dans le cadre de l'étude 034 avaient des Z-scores initiaux de la stature moyenne supérieurs, lesquels sont restés stables sur le temps.

Ces effets sur le taux d'hémoglobine, la numération plaquettaire, le volume des organes, la densité minérale osseuse et la stature se sont maintenus jusqu'au terme de l'étude.

Étude 402

L'étude 402 était une étude de phase IV, en ouvert et à un seul bras, qui évaluait l'effet de VPRIV sur la pathologie osseuse chez 21 sujets adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et n'ayant jamais reçu de traitement. L'analyse primaire de l'efficacité a été effectuée chez 16 sujets ayant terminé 24 mois de traitement par VPRIV, dont l'âge médian était de 46 ans à l'inclusion et dont le Z-score moyen (ET) de la DMO était de -1,93 (0,876) à l'inclusion.

Dans cette étude, le critère d'efficacité principal était l'évolution, entre l'inclusion et le mois 24, du Z-score de la DMO du rachis lombaire, mesuré par la méthode DXA. Une tendance positive a été observée pour le critère d'efficacité principal [évolution du Z-score de la DMO du rachis lombaire entre l'inclusion et le mois 24, moyenne [ET] 0,17 (0,394), IC à 95 % -0,04, 0,38], mais l'effet n'était pas statistiquement significatif (valeur p 0,1077). Aucun effet pertinent de VPRIV sur le Z-score de la DMO du rachis lombaire n'a été observé après 1 an de traitement.

Les critères d'évaluation secondaires [population ITT : CO (cas observés)], tels qu'ils apparaissent dans le tableau 3 ci-dessous, étaient conformes aux études précédentes.

Tableau 3 : Critères d'évaluation secondaires dans l'étude SHP-GCB-402 - Moyenne (ET) à l'inclusion, évolution moyenne entre l'inclusion et le mois 24, IC à 95 %

Paramètres cliniques	Moyenne (ET) à l'inclusion	Évolution moyenne entre l'inclusion et le mois 24 [IC à 95 %]
Score BMB (<i>Bone Marrow Burden</i>) (n=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4 ; -1,6]
Taux d'hémoglobine (g/dL) (n=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29 ; 1,51]
Numération plaquettaire (x 10 ⁹ /L) (n=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67 ; 97,64]
Volume hépatique exprimé en % de la masse corporelle (n=15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67 ; -0,22]
Volume splénique exprimé en % de la masse corporelle (n=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97 ; -0,15]

IC = intervalle de confiance ; ET = écart type

Le profil de sécurité était cohérent avec les données des études précédentes ; aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

Population pédiatrique

L'usage du produit chez cette population spécifique âgée de 4 à 17 ans est soutenu par des résultats issus d'études contrôlées chez des adultes et des enfants/adolescents [20 des 94 patients (21 %)]. Les profils d'efficacité et de sécurité étaient similaires entre les patients adultes et les patients pédiatriques. Les études permettaient l'inclusion de patients âgés de 2 ans et plus et les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi du produit sont supposés similaires jusqu'à l'âge de 2 ans. Toutefois, aucune donnée concernant des enfants âgés de moins de 4 ans n'est disponible à ce jour. Les effets sur la stature ont été évalués au cours de l'étude 044 (voir rubrique 5.1, étude d'extension 044).

L'étude de phase I/II HGT-GCB-068 est un essai exploratoire mené afin d'étudier l'efficacité et la sécurité du traitement enzymatique substitutif par vélaglucérase alfa chez des enfants et adolescents

atteints de la maladie de Gaucher de type 3, naïfs de traitement. Il s'agissait d'une étude multicentrique en ouvert au cours de laquelle la vélaglucérase alfa à la dose de 60 U/kg a été administrée en perfusion intraveineuse une semaine sur deux (q2s) pendant 12 mois chez 6 patients (âgés de 2 à 17 ans lors de l'inclusion) ayant un diagnostic confirmé de maladie de Gaucher de type 3.

Dans cette étude exploratoire de faible taille, les résultats concernant l'efficacité sur les manifestations non neurologiques et le profil de sécurité de la vélaglucérase alfa par voie intraveineuse, chez des patients présentant une maladie de Gaucher de type 3, étaient cohérents avec ceux observés chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Dans cette étude, à l'exception d'un patient, il n'a pas été observé d'améliorations significatives des manifestations neurologiques de la maladie de Gaucher de type 3.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VPRIV dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Gaucher de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il n'a pas été observé de différences pharmacocinétiques apparentes entre les sexes chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Dans les études pharmacocinétiques, aucun sujet n'a été positif pour les anticorps anti-vélaglucérase alfa les jours de l'évaluation pharmacocinétique. Par conséquent, il n'a pas été possible d'évaluer l'effet de la réponse en anticorps sur le profil pharmacocinétique de la vélaglucérase alfa.

Absorption

Les taux sériques de vélaglucérase alfa ont augmenté rapidement pendant les 20 premières minutes de la perfusion de 60 minutes avant de se stabiliser. La C_{max} était généralement atteinte après 40 à 60 minutes de perfusion. Une fois la perfusion terminée, les taux sériques de vélaglucérase alfa chutaient rapidement selon un mode monophasique ou biphasique avec un $t_{1/2}$ moyen compris entre 5 et 12 minutes à des doses de 15, 30, 45 et 60 unités/kg.

Distribution

La vélaglucérase alfa a présenté un profil pharmacocinétique quasi linéaire (c'est-à-dire d'ordre 1) et une C_{max} et une ASC augmentant presque proportionnellement à la dose, comprise entre 15 et 60 unités/kg. Le volume de distribution à l'état stable était d'environ 10 % de la masse corporelle. La clairance sérique élevée de la vélaglucérase alfa (moyenne comprise entre 6,7 et 7,6 ml/min/kg) est cohérente avec la capture rapide de la vélaglucérase alfa par les macrophages via les récepteurs au mannose.

Élimination

L'amplitude des clairances de la vélaglucérase alfa chez les patients pédiatriques (N=7, âgés de 4 à 17 ans) était contenue dans l'amplitude de valeurs de clairance des patients adultes (N=15, âgés de 19 à 62 ans).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Citrates de sodium dihydraté (E331)
Acide citrique monohydraté (E330)
Polysorbate 20

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Solution pour perfusion reconstituée et diluée :

La stabilité physico-chimique du produit après reconstitution et dilution a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 20 ml (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle recouvert de résine fluorée) scellé par une bague et une capsule amovible.

Boîtes de 1, 5 et 25 flacons. Chaque flacon contient 400 unités de poudre pour solution pour perfusion.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

VPRIV nécessite d'être reconstitué et dilué et est uniquement destiné à une perfusion intraveineuse. VPRIV est à usage unique et est administré via un filtre de 0,2 ou 0,22 µm.

Les conditions d'asepsie doivent être impérativement maintenues.

VPRIV doit être préparé de la façon suivante :

1. Le nombre de flacons à reconstituer est déterminé en fonction du poids du patient et de la dose prescrite.
2. Le nombre de flacons nécessaires est sorti du réfrigérateur. Chaque flacon de 400 unités est reconstitué avec 4,3 ml d'eau pour préparations injectables.

3. Une fois le produit reconstitué, il convient de mélanger doucement le contenu des flacons. Ne pas agiter. Chaque flacon contient un volume extractible de 4,0 ml (100 unités/ml).
4. Avant toute dilution ultérieure, la solution contenue dans les flacons doit être inspectée visuellement. La solution doit être transparente ou légèrement opalescente et incolore ; elle ne doit pas être utilisée en cas de coloration anormale ou si des particules sont présentes.
5. Le volume de médicament calculé est prélevé à partir du nombre de flacons requis et le volume total nécessaire est dilué dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 0,9 % (9 mg/ml). Il convient de mélanger doucement la solution diluée. La solution ne doit pas être secouée. La perfusion doit débuter dans les 24 heures suivant la reconstitution du produit.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 août 2010
Date du dernier renouvellement : 23 juillet 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421
États-Unis

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale du contenu et de la forme des **matériels éducationnels pour l'administration de VPRIV en perfusion à domicile**, incluant les supports de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

Les matériels éducationnels pour l'administration de VPRIV en perfusion à domicile sont destinés à apporter des recommandations sur les modalités de gestion du risque de **réactions liées à la perfusion, notamment de réactions d'hypersensibilité de type allergique**, lors de l'administration à domicile.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre où VPRIV est commercialisé, tous les professionnels de santé, les infirmiers/ères et les patients/aidants susceptibles de prescrire, de dispenser ou d'utiliser VPRIV ont accès à/reçoivent l'ensemble des matériels éducationnels suivants :

- Le matériel éducationnel destiné aux infirmiers/ères et aux patients atteints de la maladie de Gaucher qui reçoivent les perfusions à domicile ;
- Un guide destiné aux professionnels de santé qui traitent des patients atteints de la maladie de Gaucher.

Le matériel éducationnel destiné aux infirmiers/ères et aux patients atteints de la maladie de Gaucher qui reçoivent les perfusions à domicile doit contenir les éléments clés suivants :

- Une description de la technique de préparation et d'administration correctes ;
- Des informations sur les risques liés au produit, particulièrement les réactions d'hypersensibilité ;
- Un carnet d'administration des perfusions qui doit servir d'outil de communication entre toutes les personnes impliquées dans la perfusion. Il inclut :
 - un plan de perfusion comprenant la dose, le débit de perfusion, etc. déterminé et rempli par le médecin prescripteur ;
 - des informations sur les tests d'anticorps ;
 - la documentation de chaque perfusion, des événements indésirables et des mesures prises par la personne qui effectue la perfusion.
- Dans le plan d'urgence, le médecin détermine les mesures à prendre en cas d'urgence pour chaque patient.

Le guide destiné aux professionnels de santé qui traitent des patients atteints de la maladie de Gaucher doit contenir les éléments clés suivants :

- Une liste de contrôle (« check-list ») pour déterminer l'éligibilité du patient avant de débiter la perfusion à domicile :
 - le patient a reçu au moins 3 perfusions consécutives de VPRIV bien tolérées (absence de réactions liées à la perfusion) dans un établissement de santé.
 - le patient a été évalué comme étant stable sur le plan médical.
 - historique d'observance du calendrier de perfusion.
 - le personnel infirmier à domicile, le patient et/ou l'aidant ont reçu une formation sur la perfusion à domicile, les risques associés et les mesures à prendre en cas d'urgence.
 - le personnel infirmier à domicile, le patient et/ou l'aidant ont reçu le matériel éducationnel destiné aux infirmiers/ères et aux patients.
- Description détaillée des procédures d'administration de VPRIV.
- Instructions indiquant à quels moments informer le personnel infirmier ou le prescripteur concernant les événements indésirables à déclarer et les tests d'anticorps.
- Informations sur les tests d'anticorps, même dans le cadre d'une perfusion à domicile, en cas de réaction d'hypersensibilité ou de baisse d'efficacité. Informations sur le calendrier de prélèvement d'échantillons, l'endroit où ils peuvent être analysés et la procédure de communication des résultats des tests.
- Le carnet d'administration des perfusions est l'outil de communication pour toutes les personnes impliquées dans la perfusion. Il doit être fourni au patient/aidant. Il doit comprendre :
 - le plan de perfusion déterminé par le médecin traitant, incluant la dose, le débit de perfusion, etc. et les éventuels changements ;
 - un compte rendu des perfusions administrées par la personne chargée de la perfusion, incluant l'état de santé du patient avant, pendant et après la perfusion et les mesures prises en réponse à un événement indésirable.
- Dans le plan d'urgence, le médecin traitant doit fournir des détails sur la manière de reconnaître et de gérer les réactions d'hypersensibilité. Le plan d'urgence doit être adapté à chaque patient.
- Le médecin est responsable de la formation adéquate du personnel infirmier à domicile, du patient et/ou de l'aidant pour la préparation, l'administration et la documentation des perfusions ; ils sont informés des risques et formés pour agir de manière adéquate en cas d'urgence, ce qui comprend la communication des événements indésirables au médecin traitant.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE - 400 UNITÉS (boîte de 1 flacon)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VPRIV 400 unités poudre pour solution pour perfusion
vélaglucérase alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 400 unités de vélaglucérase alfa.
Après reconstitution, un ml de solution contient 100 unités de vélaglucérase alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également :
Saccharose
Citrates de sodium, dihydraté
Acide citrique, monohydraté
Polysorbate 20
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution et dilution

À utiliser immédiatement. Ne pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ne pas utiliser en cas de coloration anormale ou si des particules sont présentes.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/646/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE – 400 UNITÉS (boîte de 5 flacons)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VPRIV 400 unités poudre pour solution pour perfusion
vélaglucérase alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 400 unités de vélaglucérase alfa.
Après reconstitution, un ml de solution contient 100 unités de vélaglucérase alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également :
Saccharose
Citrates de sodium, dihydraté
Acide citrique, monohydraté
Polysorbate 20
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour infusion
5 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution et dilution

À utiliser immédiatement. Ne pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ne pas utiliser en cas de coloration anormale ou si des particules sont présentes.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/646/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE – 400 UNITÉS (boîte de 25 flacons)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VPRIV 400 unités poudre pour solution pour perfusion
vélaglucérase alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 400 unités de vélaglucérase alfa.
Après reconstitution, un ml de solution contient 100 unités de vélaglucérase alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également :
Saccharose
Citrates de sodium, dihydraté
Acide citrique, monohydraté
Polysorbate 20
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour infusion
25 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après reconstitution et dilution

À utiliser immédiatement. Ne pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ne pas utiliser en cas de coloration anormale ou si des particules sont présentes.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/646/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON - 400 UNITÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

VPRIV 400 unités poudre pour solution pour perfusion
vélaglucérase alfa
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

VPRIV 400 unités, poudre pour solution pour perfusion vélaglucérase alfa

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice (voir rubrique 4).

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que VPRIV et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser VPRIV
3. Comment utiliser VPRIV
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver VPRIV
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que VPRIV et dans quels cas est-il utilisé

VPRIV est un traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué chez les personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type 1.

La maladie de Gaucher est une maladie génétique due à l'absence ou au mauvais fonctionnement de l'enzyme appelée glucocérébrosidase. Lorsque cette enzyme est absente ou ne fonctionne pas correctement, une substance appelée glucocérébroside se dépose à l'intérieur des cellules de l'organisme. Le dépôt de cette substance entraîne les signes et les symptômes caractéristiques de la maladie de Gaucher.

VPRIV est un traitement contenant une substance appelée vélaglucérase alfa qui permet de remplacer l'enzyme glucocérébrosidase absente ou ne fonctionnant pas correctement chez les patients atteints de la maladie de Gaucher.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser VPRIV

N'utilisez jamais VPRIV

- si vous avez une allergie sévère à la vélaglucérase alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant que VPRIV soit utilisé.

- Lors de votre traitement par VPRIV, il est possible que vous présentiez des effets indésirables pendant ou après la perfusion (voir rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels ?). Ces effets indésirables sont appelés réactions liées à la perfusion et peuvent se manifester sous forme de réaction d'hypersensibilité, avec des symptômes tels que nausées, éruption cutanée, difficultés à respirer, douleurs au niveau du dos, gêne thoracique (oppression thoracique), urticaire, douleurs articulaires ou maux de tête.
- Outre les symptômes de réactions d'hypersensibilité, les réactions liées à la perfusion peuvent se manifester par des vertiges, une augmentation de la pression artérielle, une fatigue, de la fièvre, des démangeaisons, une vision trouble ou des vomissements.

- Si vous présentez l'un de ces symptômes, **vous devez immédiatement en informer votre médecin.**
- Des médicaments supplémentaires pourront vous être prescrits afin de traiter la réaction ou de prévenir de futures réactions ; ces médicaments peuvent être des antihistaminiques, des antipyrétiques et des corticostéroïdes.
- Si la réaction est sévère, votre médecin interrompra immédiatement la perfusion intraveineuse et vous administrera un traitement approprié.
- Si des réactions sévères surviennent et/ou s'il existe une perte d'effet de ce médicament, votre médecin demandera une analyse de sang afin de rechercher la présence d'anticorps qui peuvent modifier le résultat de votre traitement.
- Votre médecin ou infirmier/ère pourra décider de poursuivre l'administration de VPRIV même si vous présentez une réaction liée à la perfusion. Votre état sera suivi de près.

Si vous avez déjà présenté une réaction liée à la perfusion au cours d'autres traitements enzymatiques substitutifs pour votre maladie de Gaucher, parlez-en à votre médecin.

Enfants

N'utilisez pas VPRIV chez les enfants de moins de 4 ans car il n'existe aucune expérience d'utilisation du médicament dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et VPRIV

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse

La maladie de Gaucher peut devenir plus active chez la femme enceinte et pendant les quelques semaines suivant la naissance de son enfant. Il est donc impératif, si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse, de vous entretenir avec votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Allaitement

On ne sait pas si VPRIV peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant l'utilisation de ce médicament. Votre médecin vous aidera ensuite à décider si vous devez arrêter d'allaiter ou d'utiliser VPRIV, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour le bébé et le bénéfice de VPRIV pour la mère.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

VPRIV n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

VPRIV contient du sodium

Ce médicament contient 12,15 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser VPRIV

Ce médicament doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie de Gaucher. Il doit être administré par un médecin ou un/e infirmier/ère en perfusion intraveineuse.

Posologie

La dose recommandée est de 60 unités/kg une semaine sur deux.

Si vous recevez actuellement un autre traitement enzymatique substitutif pour votre maladie de Gaucher et que votre médecin décide de changer votre traitement pour VPRIV, vous pourrez commencer à recevoir VPRIV à la même dose et à la même fréquence que votre ancien traitement

Utilisation chez les enfants et les adolescents

VPRIV peut être utilisé chez les enfants et adolescents (âgés de 4 à 17 ans) à la même dose et à la même fréquence que chez l'adulte.

Utilisation chez les sujets âgés

Il est possible d'utiliser VPRIV chez les patients âgés (de plus de 65 ans) à la même dose et à la même fréquence que chez l'adulte.

Réponse au traitement

Le médecin surveillera attentivement votre réponse au traitement et décidera éventuellement de modifier la dose de produit administrée (augmentation ou diminution de la dose) avec le temps.

Si vous tolérez bien les perfusions qui vous sont administrées à l'hôpital/ à la clinique, il est possible qu'un médecin ou une infirmière vous administre votre traitement à domicile.

Administration

VPRIV se présente sous la forme de flacons contenant une poudre compacte à mélanger à de l'eau stérile, puis à diluer dans du chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) avant de procéder à la perfusion.

Une fois préparé, ce médicament est administré par un médecin ou un/e infirmier/ère par l'intermédiaire d'un goutte-à-goutte placé dans une veine (perfusion intraveineuse) pendant une période de 60 minutes.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquemment (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10), les patients ont présenté une réaction allergique sévère, avec des difficultés respiratoires, une gêne thoracique (oppression thoracique), des nausées (envie de vomir), un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes), mais il est également fréquent d'observer une réaction allergique cutanée telle qu'une urticaire, une éruption cutanée sévère ou des démangeaisons. Si l'un de ces symptômes apparaît, informez-en immédiatement votre médecin.

Pour la plupart, les effets indésirables, notamment les réactions allergiques, sont apparus pendant la perfusion ou peu après celle-ci. Ces effets sont appelés réactions liées à la perfusion. Les autres réactions liées à la perfusion qui se sont produites très fréquemment (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) incluaient des maux de tête, des vertiges, de la fièvre/augmentation de la température corporelle, des douleurs dorsales, des douleurs articulaires et de la fatigue, ainsi qu'une pression artérielle élevée (fréquemment rapportée), une vision trouble et des vomissements (rarement rapportés). Si l'un de ces symptômes apparaît, informez-en immédiatement votre médecin.

Les autres effets indésirables incluent :

Les effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) sont :

- douleurs osseuses
- sensation de faiblesse/baisse de tonus
- maux d'estomac

Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :

- allongement du temps nécessaire pour qu'une coupure cesse de saigner, pouvant entraîner une tendance aux saignements/des saignements spontanés/une tendance aux ecchymoses

- rougeur de la peau
- rythme cardiaque rapide
- développement d'anticorps anti-VPRIV (voir rubrique 2)
- baisse de la pression artérielle

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver VPRIV

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Solution pour perfusion reconstituée et diluée :

À utiliser immédiatement. Ne pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution présente une coloration anormale ou des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient VPRIV

- La substance active est la vélaglucérase alfa.
Chaque flacon contient 400 unités de vélaglucérase alfa.
Après reconstitution, un ml de solution contient 100 unités de vélaglucérase alfa.
- Les autres composants sont le saccharose, le citrate de sodium dihydraté, l'acide citrique monohydraté et le polysorbate 20 (voir rubrique 2 « VPRIV contient du sodium »).

Comment se présente VPRIV et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de 20 ml contenant une poudre pour solution pour perfusion blanche à blanc-cassé.

Boîtes de 1, 5 ou 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.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 AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

VPRIV est une poudre pour solution pour perfusion. Il nécessite d'être reconstitué et dilué et est uniquement destiné à la voie intraveineuse. VPRIV est à usage unique et est administré via un filtre de 0,2 ou 0,22 µm. Éliminer toute solution non utilisée. VPRIV ne doit pas être perfusé dans la même ligne de perfusion que d'autres médicaments, car la compatibilité de la solution avec d'autres médicaments n'a pas été évaluée. Le volume total à perfuser doit être administré sur une période de 60 minutes.

Respecter les conditions d'asepsie.

Il convient de préparer VPRIV de la façon suivante :

1. Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids du patient et de la dose prescrite.
2. Sortir le nombre de flacons requis du réfrigérateur. Reconstituer chaque flacon avec de l'eau pour préparations injectables :

Taille du flacon :	Eau pour préparations injectables
400 unités	4,3 ml
3. Au cours de la reconstitution, mélanger doucement les flacons. Ne pas agiter.
4. Avant la dilution, inspecter visuellement la solution contenue dans les flacons. La solution doit être transparente ou légèrement opalescente et incolore. Ne pas utiliser si la solution présente une coloration anormale ou des particules.
5. Prélever le volume de médicament calculé à partir du nombre de flacons requis. La solution qui restera dans le flacon est :

Contenance du flacon	Volume extractible
400 unités	4,0 ml
6. Diluer le volume total nécessaire dans 100 ml de solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml). Mélanger doucement. Ne pas agiter. Débuter la perfusion dans les 24 heures suivant la reconstitution du produit.

D'un point de vue microbiologique, utiliser le médicament immédiatement. Si vous ne l'utilisez pas immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur. Ne pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Éliminer tout médicament non utilisé ou déchet conformément à la réglementation en vigueur.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité du médicament biologique, enregistrer clairement le nom et le numéro de lot du médicament administré.