

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 37°C erforderlich ist.

** durch DNS-Rekombinationstechnik in einer humanen HT-1080-Fibroblasten-Zelllinie hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Durchstechflasche enthält 12,15 mg Natrium.

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-Enzyersatztherapie (EET) bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die VPRIV-Behandlung muss durch einen Arzt, der in der Versorgung von Patienten mit Gaucher-Krankheit erfahren ist, überwacht 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.

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

Spezielle Populationen

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)

Bei älteren Patienten kann der gleiche Dosierungsbereich (15 bis 60 Einheiten/kg)

wie bei anderen erwachsenen Patienten angewendet werden. Siehe Abschnitt 5.1.

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 bis 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 einen 0,22 µm-Filter angewendet 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. Bei der Verabreichung von Velaglucerase alfa muss geeignete medizinische Unterstützung, einschließlich Personal, das in der Durchführung von Notfallmaßnahmen adäquat ausgebildet ist, schnell zur Stelle sein. Falls anaphylaktische oder sonstige akute Reaktionen auftreten, ist die Infusion sofort abbrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere allergische Reaktion auf den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

In klinischen Studien und im Rahmen der Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen wurden bei Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Symptome, die für eine Anaphylaxie sprechen, berichtet. Die meisten Überempfindlichkeitsreaktionen treten in der Regel bis zu 12 Stunden nach der Infusion auf. Zu den am häufigsten berichteten Symptomen einer Überempfindlichkeit gehören Übelkeit, Ausschlag, Dyspnoe, Rückenschmerzen, Brustkorbbeschwerden (einschließlich Engegefühl im Brustkorb), Urtikaria, Arthralgie und Kopfschmerzen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Eine infusionsbedingte Reaktion ist definiert als jede unerwünschte Arzneimittelwirkung, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn einer Velaglucerase alfa-Infusion auftritt. Infusionsbedingte Reaktionen waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei den in klinischen Studien behandelten Patienten. Eine infusionsbedingte Reaktion tritt häufig als Überempfindlichkeitsreaktion in Erscheinung. Die am häufigsten gemeldeten Symptome einer Überempfindlichkeit sind Übelkeit, Ausschlag, Dyspnoe, Rückenschmerzen, Brustkorbbeschwerden (einschließlich Engegefühl im Brustkorb), Urtikaria, Arthralgie und Kopfschmerzen. In klini-

schen Studien und im Rahmen der Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen wurden bei Patienten Symptome gemeldet, die für eine Anaphylaxie sprechen. Abgesehen von den mit Überempfindlichkeitsreaktionen assoziierten Symptomen können sich infusionsbedingte Reaktionen auch in Form von Fatigue, Schwindel, Fieber, Blutdruckanstieg oder Juckreiz äußern. Bei nicht vorbehandelten Patienten traten die meisten infusionsbedingten Reaktionen während der ersten 6 Monate der Behandlung auf.

Prävention und Maßnahmen bei infusionsbedingten Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen

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.

Wegen der Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, muss bei der Anwendung von Velaglucerase alfa geeignete medizinische Unterstützung, einschließlich Personal, das in der Durchführung von Notfallmaßnahmen adäquat ausgebildet ist, schnell zur Stelle sein. Falls bei der Anwendung in der Klinik oder zu Hause anaphylaktische oder sonstige akute Reaktionen auftreten, ist die Infusion sofort abbrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten. Bei Auftreten einer Anaphylaxie bei zu Hause behandelten Patienten ist eine Einweisung in eine Klinik zur Fortsetzung der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten, die Symptome einer Überempfindlichkeit gegen Velaglucerase alfa oder andere Enzyersatztherapien gezeigt haben, ist Vorsicht bei der Behandlung geboten.

In Fällen, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war, kann eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Corticosteroiden spätere Reaktionen möglicherweise verhindern.

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 pro Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen.

sichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) 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 Frauen mit Gaucher-Krankheit, die eine Schwangerschaft erwägen, sind die Risiken individuell gegen den Nutzen abzuwägen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte 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. Im Sinne einer Individualisierung der Therapie ist eine strenge Überwachung der Schwangerschaft und der klinischen Manifestationen der Gaucher-Krankheit erforderlich. 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 ausgeschieden wird. Bei der Verordnung an stillende Mütter ist 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 einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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.

Tabelle 1: Berichtete Nebenwirkungen unter VPRIV, die bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 beobachtet wurden. Kursiv gesetzter Text bezieht sich auf Ereignisse, über die nach dem Inverkehrbringen berichtet wurde.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	
	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Dermatitis allergische und <i>anaphylaktische/anaphylaktoide</i> Reaktionen)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindelgefühl	
Herzerkrankungen		Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		<i>Dyspnoe</i>
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, Rötung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen/Schmerzen im Oberbauch	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Urtikaria, <i>Pruritus</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Knochenschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion, Asthenie/Ermüdung, Fieber/Körpertemperatur erhöht	<i>Brustkorbbeschwerden</i>
Untersuchungen		aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Test auf neutralisierende Antikörper positiv

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“ ($\geq 1/10$) und „häufig“ ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, über die nach dem Inverkehrbringen aus anderen Quellen als interventionellen klinischen Studien berichtet wurde, sind kursiv gesetzt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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“ ($\geq 1/10$) und „häufig“ ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, über die nach dem Inverkehrbringen aus anderen Quellen als interventionellen klinischen Studien berichtet wurde, sind kursiv gesetzt.

Siehe Tabelle 1

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.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Das Sicherheitsprofil von VPRIV war in den klinischen Studien mit Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren das gleiche wie das bei anderen erwachsenen Patienten beobachtete.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 Knochenschmerzkrise. Durch Ablagerungen im Knochenmark und Sequestrierung 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 Glucocerebroside zu Glukose und Ceramid im Lysosom fungiert. Auf diese Weise wird die akkumulierte Menge Glucocerebroside 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit **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). Velaglucerase alfa 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 Velaglucerase alfa zu verzeichnen waren.

Zehn Patienten, die die Studie 025 abgeschlossen hatten, wurden in eine Open-Label-Erweiterungsstudie aufgenommen (025EXT), die 8 von ihnen abschlossen. Nach mindestens 12 Monaten kontinuierlicher Behandlung mit Velaglucerase alfa konnte bei allen Patienten die Velaglucerase alfa-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 84 Monate (7 Jahre) lang Dosierungen von 30 bis 60 Einheiten/kg (mittlere Dosis 35 Einheiten/kg) jede zweite Woche. Während der Behandlung zeigte sich eine anhaltende klinische Aktivität, gemessen an den Verbesserungen der Hämoglobinkonzentration und der Blutplättchenanzahl sowie an den reduzierten Leber- und Milzvolumina.

Wie die Beurteilung ihrer MRT-Scans ergab, hatte sich bis zum Monat 57 der Messwert der Knochenmarksbelastung in der Lendenwirbelsäule (BMB-Score) bei allen dieser 8 Patienten um mindestens 2 Punkte verbessert. Verbesserungen gegenüber den prätherapeutischen Ausgangswerten der durchschnittlichen Z-Scores für die Knochenmineraldichte (BMD: bone mineral density) von Lendenwirbelsäule und Schenkelhals wurden in Monat 24 (0,4; 95 % KI 0,1, 0,7) bzw. Monat 33 (0,4; 95 % KI 0,2, 0,6) beobachtet. Nach sieben Jahren Behandlung lag der durchschnittliche Anstieg der Z-Scores im Vergleich zum prätherapeutischen Ausgangswert bei 0,7 (95 % KI 0,4, 1,0) für die Lendenwirbelsäule und bei 0,5 (95 % KI 0,2, 0,7) für den Schenkelhals. Verglichen mit dem prätherapeutischen Ausgangswert der Knochendichte wurden keine Patienten auf einem höherem Schweregrad nach der WHO-Klassifikation eingestuft.

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 Velaglucerase alfa 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 intravenös gegeben, zeigte im Vergleich zu den prätherapeutischen Ausgangswerten klinisch bedeutsame Verbesserungen der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration (+ 2,4 g/dl) und der Blutplättchenanzahl (+ 50,9 $\times 10^9/l$), 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 $\times 10^9/l$), 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 Velaglucerase alfa (N = 17) oder 60 Einheiten/kg Imiglucerase (N = 17), jede zweite Woche angewendet.

Die durchschnittliche absolute Erhöhung der Hämoglobinkonzentration gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert betrug 1,624 g/dl ($\pm 0,223$ Stdabw.) nach 9 Monaten Behandlung mit Velaglucerase alfa. 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 [Velaglucerase alfa – Imiglucerase]: 0,135 g/dl). Es gab keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen Velaglucerase alfa und Imiglucerase bei den Veränderungen der Blutplättchenanzahl sowie der Leber- und Milzvolumina nach 9 Monaten Velaglucerase alfa-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 Velaglucerase alfa 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

Tabelle 2: Ergebnisse nach 24 Monaten – Veränderungen gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert – Studie 044, ITT-Population

Klinische Parameter	Velaglucerase alfa-Gruppe insgesamt (N= 39)	9 Monate lang mit Imiglucerase und anschließend 15 Monate lang mit Velaglucerase alfa behandelte Patienten (N = 16)	Von Langzeittherapie mit Imiglucerase zu Velaglucerase alfa gewechselte Patienten (N= 38)
	–	–	–
	Durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95 % CI)	Durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95 % CI)	Durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95 % CI)
Hämoglobinkonzentration (g/dl)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	–0,05 (–0,34, 0,25)
Thrombozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (–2,60, 20,66)
Normiertes Lebertvolumen* (%KGW)	–1,21 (–1,50, –0,91)	–1,69 (–2,16, –1,21)	–0,03 (–0,10, 0,05)
Normiertes Milzvolumen* (%KGW)	–2,66 (–3,50, –1,82)	–3,63 (–7,25, –0,02)	–0,11 (–0,19, –0,03)

§ Ohne Patienten mit Splenektomie. N = 30, 6 bzw. 34 für die obigen 3 Gruppen.
 * Die Leber- und Milzvolumina werden normiert als Prozentsatz des Körpergewichts angegeben. *Per definitionem* wird für eine normale Milz 0,2 % des Körpergewichts und für eine normale Leber 2,5 % des Körpergewichts angenommen
 Hinweis: Zwischenzeitlich fehlende Daten wurden per Imputation vervollständigt.

am Ende der Behandlung mit Imiglucerase bei dem Patienten erhobene Wert.

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

Die Studie 058 war eine offene klinische Unbedenklichkeitsstudie mit 211 Patienten, von denen 205 Patienten zuvor mit Imiglucerase behandelt und 6 Patienten nicht vorbehandelt waren. 57 Patienten waren 65 Jahre alt oder älter (56/57 waren von Imiglucerase zu Velaglucerase alfa gewechselt). Die von Imiglucerase wechselnden Patienten erhielten Velaglucerase alfa-Infusionen jede zweite Woche in der gleichen Anzahl Einheiten wie Imiglucerase; dabei lag die Dosierung im Bereich von 15 bis 60 Einheiten/kg. Patienten, die von einer Dosis < 15 Einheiten/kg Imiglucerase wechselten, erhielten Velaglucerase alfa in einer Dosierung von 15 Einheiten/kg.

Die zuvor mit Imiglucerase behandelten Patienten erhielten im Mittel 8 Velaglucerase alfa-Infusionen bei einer mittleren Behandlungsdauer von 15,1 Wochen. Das Sicherheitsprofil dieser Patienten glich dem in anderen klinischen Studien beobachteten Profil. Nur 1 von 163 beurteilten Patienten entwickelte Anti-Velaglucerase alfa-Antikörper während der Studie.

Bei den zuvor mit Imiglucerase behandelten Patienten blieben die durchschnittlichen Hämoglobinkonzentrationen und die Blutplättchenanzahl während der gesamten Studie anhaltend im Normalbereich.

Erweiterungsstudie 044

Insgesamt 95 Patienten (73 Erwachsene und 22 Kinder und Jugendliche), die an den Studien 032, 034 und 039 teilgenommen hatten, wurden in die offene Erweiterungsstudie aufgenommen und mit Velaglucerase alfa behandelt. 57 Patienten waren nicht vorbehandelt. Alle Patienten erhielten mindestens 2 Jahre lang die EET und wurden im Durchschnitt 4,5 Jahre lang nachbeobachtet (Min. 2,3 Jahre, Max. 5,8 Jahre).

In dieser Studie wurden Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl, Leber- und Milzvolumina bei den nicht vorbehandelten Patienten nach 24 Monaten Therapie beurteilt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

In dieser Studie wurde die BMD mithilfe einer Dual-Röntgen-Absorptiometrie der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses beurteilt. Bei 31 der nicht vorbehandelten Patienten unter Velaglucerase alfa betrug der durchschnittliche BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule zu Therapiebeginn –1,820 (95 % CI: –2,21, –1,43) und erhöhte sich nach 24 Monaten Velaglucerase alfa-Therapie gegenüber dem Ausgangswert um 0,62 (95 % CI: 0,39, 0,84). Ähnliche Ergebnisse wurden bei nicht vorbehandelten Patienten beobachtet, die 9 Monate lang Imiglucerase und anschließend 15 Monate lang Velaglucerase alfa erhalten hatten. Bei den Patienten, die von einer Langzeittherapie mit Imiglucerase zu Velaglucerase alfa gewechselt waren, war der BMD-Wert für die Lendenwirbelsäule nach 24 Monaten unverändert. Hinsichtlich des BMD-Werts für den Schenkelhals wurden dagegen keine signifikanten Veränderungen beobachtet.

Bei Kindern und Jugendlichen (untersucht wurden Personen im Alter von 4 bis 17 Jahren) wurden in der gesamten nicht vorbehandelten Population nach 60 Monaten Therapie eine Steigerung des durchschnittlichen Z-Scores der Körpergröße beobachtet. Dies weist darauf hin, dass Velaglucerase alfa sich günstig auf das lineare Wachstum auswirken könnte. Ähnliche Therapiewirkungen wurden nach 48 Monaten bei den Kindern und Jugendlichen beobachtet, die 9 Monate lang Imiglucerase und anschließend Velaglucerase alfa erhalten hatten. Kinder und Jugendliche, die in der Studie 034 von einer Langzeittherapie mit Imiglucerase zu Velaglucerase alfa gewechselt waren, hatten zu Therapiebeginn durchschnittlich höhere Z-Scores für die Körpergröße, die im Durchschnitt über den Therapiezeitraum stabil blieben.

Die Therapiewirkungen auf Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Organvolumina, Knochenmineraldichte und Körpergröße blieben bis zum Ende der Studie unverändert.

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 Wirkung auf die Körpergröße wurde in der Studie 044 beurteilt (siehe Abschnitt 5.1, *Erweiterungsstudie 044*).

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 (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1 gab es keine manifesten pharmakokinetischen Unterschiede. 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.

Resorption

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.

Verteilung

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.

Elimination

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).

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 (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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml-Durchstechflasche aus Glas (vom Typ I) mit einem Stopfen (Fluorharz-beschichteter Butyl-Stopfen), einer aus einem Stück bestehenden Versiegelung und einem Schnappdeckel.

Packungen mit 1, 5 und 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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. Es ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und wird durch ein 0,22 µm-Filter verabreicht.

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 ist der Inhalt der Durchstechflaschen vorsichtig zu mischen. Die Durchstechflaschen dürfen nicht geschüttelt werden. Jede Durchstechflasche enthält ein extrahierbares Volumen von 4,0 ml (100 Einheiten/ml).
4. Vor der weiteren Verdünnung ist die Lösung optisch zu prüfen; die Lösung sollte klar bis leicht opaleszent und farblos sein; die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie 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. Das Produkt ist vorsichtig zu vermischen. Es darf nicht geschüttelt werden. Die Infusion sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution erfolgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
26. August 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

11/2015

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