



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VPRIV 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 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 pro Minute bei 37 °C zur Umwandlung eines Mikromols *p*-Nitrophenyl *beta*-D-Glucopyranosid zu *p*-Nitrophenol erforderlich ist.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 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 wird zur Langzeit-Enzyersatztherapie (EET) bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die VPRIV-Behandlung muss durch einen Arzt, der in der Versorgung von Patienten mit Morbus Gaucher 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 Morbus Gaucher Typ 1 mit Imiglucerase als Enzyersatztherapie behandelt werden, können unter Beibehaltung der Dosis und Anwendungshäufigkeit auf VPRIV umgestellt werden.

Spezielle Populationen

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).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Aufgrund des derzeitigen Wissens über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Velaglucerase alfa wird bei Patienten

mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosierungsanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Aufgrund des derzeitigen Wissens über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Velaglucerase alfa wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosierungsanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

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 (siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen). Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur häuslichen Infusion bei Kindern und Jugendlichen durch den Patienten oder einen Betreuer des Patienten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Velaglucerase alfa bei Kindern im Alter von unter 4 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion bestimmt. Als 60-minütige intravenöse Infusion anzuwenden.

Muss durch einen 0,2 oder 0,22 µm-Filter angewendet werden.

Bei Patienten, die mindestens drei Infusionen erhalten und ihre Infusionen gut vertragen haben, kann auch eine Anwendung zu Hause durch medizinisches Fachpersonal oder die Selbstverabreichung (d.h. durch den Betreuer des Patienten oder die Patienten selbst) in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung, einen Patienten auf die häusliche Infusionstherapie umzustellen, muss nach der Beurteilung und Empfehlung des behandelnden Arztes erfolgen. Insbesondere die Selbstverabreichung muss vom behandelnden Arzt engmaschig überwacht werden und in Anwesenheit eines verantwortlichen Erwachsenen erfolgen.

Der behandelnde Arzt muss sicherstellen, dass die Person, die Velaglucerase alfa in der häuslichen Umgebung verabreicht, entsprechend geschult wurde. Dosis und Infusionsgeschwindigkeit müssen im Rahmen der häuslichen Anwendung konstant bleiben und dürfen ohne die Aufsicht des behandelnden Arztes nicht geändert 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 abzubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4). Die nachfolgenden Infusionen müssen dann gegebenenfalls in einer klinischen Einrichtung erfolgen.

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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 klinischen 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, Juckreiz, verschwommenem Sehen oder Erbrechen 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 abzubrechen 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

Die Entwicklung von Antikörpern gegen Velaglucerase alfa kann mit infusionsbedingten Reaktionen einschließlich allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen einhergehen. In den klinischen Studien für die Marktzulassung entwickelte einer von 94 Patienten (1 %) Antikörper der IgG-Klasse gegen Velaglucerase alfa. In diesem einen Fall erwies sich die Antikörper in einem *in vitro*-Test als neutralisierend. Kein Patient entwickelte IgE-Antikörper gegen Velaglucerase alfa.

Phase nach der Markteinführung

Während einer Erweiterungsstudie nach der Markteinführung entwickelte ein Patient IgG-Antikörper gegen VPRIV. Zusätzlich wurden einige Fälle von positiv neutralisierenden Antikörpern und mangelnder Wirksamkeit nach Markteinführung berichtet.

Bei Verdacht auf eine nicht (mehr) vorhandene Wirksamkeit, die durch die Antikörperbildung des Patienten bedingt sein könnte, kann der Patient nach Ermessen des Arztes auf Antikörper getestet werden. Für weitere Informationen zur Anforderung von Antikörpertests wenden Sie sich bitte an medinfoEMEA@takeda.com.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 12,15 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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 Morbus Gaucher, die schwanger werden, kann es während der Schwangerschaft und im Wochenbett zu erhöhter Krankheitsaktivität kommen. Bei Frauen mit Morbus Gaucher, 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. Im Sinne einer Individualisierung der Therapie ist eine strenge Überwachung der Schwangerschaft und der klinischen Manifestationen des Morbus Gaucher erforderlich. Bei der Verordnung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Velaglucerase alfa oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Velaglucerase ist eine synthetische Form von Beta-Glucocerebrosidase, einem normalen Bestandteil der Muttermilch beim Menschen. In Studien zu anderen Formen des Enzyms wurden sehr niedrige Konzentrationen des Enzyms in der Muttermilch gefunden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit VPRIV verzichtet werden soll/die Behandlung mit VPRIV zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eingeschränkte Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

In den klinischen Studien waren Überempfindlichkeitsreaktionen (2,1%) die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei den Patienten.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren infusionsbedingte Reaktionen (39,4 %). 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 berichteten Nebenwirkungen sind in der Tabelle 1 aufgelistet. Die Daten werden der MedDRA-Konvention entsprechend nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet dargestellt. Die Häufigkeit wird klassifiziert nach „sehr häufig“ (≥ 1/10), „häufig“ (≥ 1/100,

< 1/10) und „gelegentlich“ (≥ 1/1 000, < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erbrechen

In manchen Fällen kann Erbrechen stark und schwerwiegend sein. Erbrechen tritt meistens während der Infusion und bis zu 24 Stunden nach der Infusion auf.

Spezielle Populationen

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.

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.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegt nur begrenzte Information zur Überdosierung mit Velaglucerase alfa vor. In den meisten berichteten Fällen einer Überdosierung wurden keine zusätzlichen unerwünschten Ereignisse beobachtet. Dennoch sollten Patienten bei einer versehentlichen oder beabsichtigten Überdosierung sorgfältig überwacht werden, und es sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Ein Gegenmittel ist nicht verfügbar. 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.

Morbus Gaucher 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 Glucocebroside vorwiegend in den Makrophagen an, was zur Entstehung von Schaumzellen oder „Gaucher-Zellen“ führt. Bei dieser lysosomalen Speicherkrankheit (LSK) zeigen



Tabelle 1: Berichtete Nebenwirkungen unter VPRIV bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1

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

* Nebenwirkungen aus Berichten nach dem Inverkehrbringen

die klinischen Merkmale die Verteilung der Gaucher-Zellen in Leber, Milz, Knochenmark, Skelett und Lungen. Die Akkumulation von Glucocerebroside in Leber und Milz führt zu Organomegalie. Sind die Knochen betroffen, so äußert sich dies in Skelettanomalien und Deformationen sowie in Knochenschmerzkrisen. Durch Ablagerungen im Knochenmark und Sequestration in der Milz kommt es zu klinisch signifikanter Anämie und Thrombozytopenie.

Der Wirkstoff in VPRIV ist durch Genaktivierungstechnik in einer menschlichen Zelllinie gewonnene 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 Glucocerebrosidease. 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-Glucocerebrosidease, das Enzym, das

als Katalysator für die Hydrolyse von Glucocerebroside zu Glukose und Ceramid im Lysosom fungiert. Auf diese Weise wird die akkumulierte Menge an Glucocerebroside reduziert und die Pathophysiologie von Morbus Gaucher korrigiert. Velaglucerase alfa erhöht die Hämoglobinkonzentration und die Blutplättchenanzahl und reduziert das Leber- und Milzvolumen bei Morbus Gaucher Typ 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 unter einer EET bei Morbus Gaucher Typ 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 Hämoglobinkonzentrationen 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 Knochenichte wurden keine Patienten auf einem höherem Schweregrad nach der WHO-Klassifikation eingestuft.

Die Studie 032 war eine 12-monatige randomisierte, doppelt verblindete Parallelgruppen-Wirksamkeitsstudie, in welche mindestens 4 Jahre alte Patienten ohne Vorbehandlung eingeschlossen wurden (definiert als Patienten, die mindestens 30 Monate vor Studieneintritt keine EET erhalten hatten). Die Patienten mussten eine mit Morbus Gaucher 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 × 10⁹/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 × 10⁹/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, in welche 34 mindestens 4 Jahre alte Patienten ohne Vorbehandlung eingeschlossen wurden (definiert als Patienten, die mindestens 12 Monate vor Studieneintritt keine EET erhalten hatten). Die Patienten mussten eine mit Morbus Gaucher 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 Hämoglobinkonzentrationen gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert betrug 1,624 g/dl (±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, in welche 40 mindestens 4 Jahre alte Patienten eingeschlossen wurden, 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 erhal-

ten 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 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 gewech­set). 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 gleich dem in an-

deren klinischen Studien beobachteten Profil. Nur 1 von 163 untersuchten 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 Er-

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

Klinische Parameter	Velaglu­cerase alfa-Gruppe insgesamt (N=39) – Durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI)	9 Monate lang mit Imiglu­cerase und anschließend 15 Monate lang mit Velaglu­cerase alfa behandelte Patienten (N=16) – Durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI)	Von Langzeittherapie mit Imiglu­cerase zu Velaglu­cerase alfa gewechselte Patien­ten (N=38) – 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 (× 10 ⁹ /l)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Normiertes Lebervolumen* (%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.



gebnisse 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.

Studie 402

Studie 402 war eine offene, einarmige Studie der Phase IV, in der die Wirkung von VPRIV auf die knochenbezogene Pathologie bei 21 nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 beurteilt wurde. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde mit 16 Studienteilnehmern durchgeführt, die 24 Monate der VPRIV-Behandlung abgeschlossen hatten, mit einem Medianalter von 46 Jahren bei Baseline und einem mittleren (SA) BMD Z-Score von -1,93 (0,876) bei Baseline.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in dieser Studie war die Veränderung des LS BMD Z-Scores ab Baseline bis nach 24 Monaten, gemessen mittels DXA-Methode. Es wurde ein positiver Trend beim primären Wirksamkeitsendpunkt beobachtet [mittlere (SA) Veränderung des LS BMD Z-Scores ab Baseline bis nach 24 Monaten von 0,17 (0,394), 95 % KI -0,04, 0,38]; die Wirkung war allerdings nicht statistisch signifikant (p-Wert 0,1077). Es wurde keine relevante Wirkung von VPRIV auf den LS BMD Z-Score nach 1 Jahr Behandlung beobachtet.

Die sekundären Endpunkte [ITT-Population: beobachtete Fälle (OC, Observed Cases)], wie in Tabelle 3 oben angegeben, stimmten mit denen in vorherigen Studien überein.

Das Sicherheitsprofil stand ebenfalls in Einklang mit den Daten aus vorherigen Studien; es wurden keine neuen Sicherheits-signale beobachtet.

Tabelle 3: Sekundäre Endpunkte in der Studie SHP-GCB-402 – mittlerer Baseline-Wert (SA), mittlere Veränderung ab Baseline bis nach 24 Monaten, 95 % KI

Klinische Parameter	Mittlerer Baseline-Wert (SA)	Mittlere Veränderung ab Baseline bis nach 24 Monaten [95 % KI]
Messwert der Knochenmarksbelastung (BMB-Score) (n = 13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Hämoglobinkonzentration (g/dl) (n = 18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Thrombozytenzahl (x 10 ⁹ /L) (n = 16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Normiertes Lebervolumen (%KGW) (n = 15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Normiertes Milzvolumen (%KGW) (n = 15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]

KI = Konfidenzintervall; SA = Standardabweichung

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 Phase-I/II-Studie HGT-GCB-068 wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer EET mit Velaglucerase alfa bei nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 3 zu untersuchen. In dieser multizentrischen, offenen Studie wurden 6 Patienten (im Alter von 2 bis 17 Jahren bei Aufnahme in die Studie) mit einer bestätigten Diagnose von Morbus Gaucher Typ 3 über einen Zeitraum von 12 Monaten alle zwei Wochen mit 60 Einheiten/kg Velaglucerase alfa als intravenöse Infusion behandelt.

In dieser kleinen, explorativen Studie stimmten die nicht-neurologischen Wirksamkeitsbefunde und das Sicherheitsprofil von intravenöser Velaglucerase alfa bei Patienten mit Morbus Gaucher des Typs 3 mit denen bzw. mit dem bei Patienten mit Morbus Gaucher des Typs 1 überein. Mit Ausnahme von nur einem Patienten gab es in dieser Studie keine Anhaltspunkte für signifikante Besserungen der neurologischen Manifestationen von Morbus Gaucher Typ 3.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung aufgehoben, Ergebnisse von Studien mit VPRIV für sämtliche Untergruppen der pädiatrischen Population mit Morbus Gaucher Typ 2 vorzulegen (siehe Abschnitt 4.2 für weitere Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 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 Flüssiggleichgewicht 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 präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Natriumcitrat (Ph. Eur.) (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 Gebrauchsstabilität 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 dürfen 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. Jede Durchstechflasche enthält 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

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 einen 0,2 oder 0,22 µm-Filter verabreicht.

Aseptische Technik ist anzuwenden.

VPRIV ist wie folgt zuzubereiten:

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 Ein-

heiten 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 in den Durchstechflaschen 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 zur Infusion verdünnt. Die verdünnte Lösung 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

Takeda Pharmaceuticals International AG
Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland
medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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:
23. Juli 2020

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Telefon: 0800 8253325
Telefax: 0800 8253329
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

