

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VPRIV 400 Unità Polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 12,15 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore bianco – biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥65 anni)

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Venti pazienti su 94 (21%) trattati con velaglucerasi alfa nel corso di studi clinici erano in età pediatrica e adolescenziale (da 4 a 17 anni). I profili di sicurezza ed efficacia della popolazione pediatrica ed adulta sono risultati simili (vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni).

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

Modo di somministrazione

Solo per infusione endovenosa (EV).

Somministrare come infusione EV nell'arco di 60 minuti.

Somministrare con un filtro da 0,22 µm.

La somministrazione a domicilio sotto la supervisione di un operatore sanitario può essere presa in considerazione solo per pazienti che hanno ricevuto almeno tre infusioni e le hanno tollerate bene. Durante la somministrazione di velaglucerasi alfa deve essere prontamente disponibile un adeguato supporto medico, inclusa la presenza di personale esperto in procedure d'emergenza. Qualora si verificano reazioni anafilattiche o altre reazioni acute, interrompere immediatamente l'infusione e iniziare un trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4).

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

4.3 Controindicazioni

Severa reazione allergica al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

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

Ipersensibilità

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

Reazioni correlate all'infusione

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

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

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

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

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

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

Immunogenicità

Gli anticorpi possono avere un ruolo nelle reazioni correlate al trattamento osservate in associazione a velaglucerasi alfa. Per valutare ulteriormente questa relazione, in caso di severe reazioni correlate all'infusione e assenza o riduzione dell'effetto del medicinale, si devono sottoporre i pazienti a esami per verificare la presenza di anticorpi e comunicare i risultati di tali esami all'azienda farmaceutica.

Negli studi clinici, 1 paziente su 94 (1%) ha sviluppato anticorpi della classe IgG a velaglucerasi alfa. In quest'unico caso, un dosaggio *in vitro* ha determinato che si trattava di anticorpi neutralizzanti. Il paziente non ha manifestato reazioni correlate all'infusione. Nessun paziente ha sviluppato anticorpi IgE a velaglucerasi alfa.

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse manifestate dai pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 sono elencate nella tabella 1. Le informazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza, secondo la convenzione MedDRA. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

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

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa		
	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario		reazioni da ipersensibilità (comprendono dermatite allergica e reazioni anafilattiche*/anafilattoidi)	
Patologie del sistema nervoso	cefalea, capogiro		
Patologie dell'occhio			visione offuscata*
Patologie cardiache		tachicardia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea*	
Patologie vascolari		ipertensione, ipotensione, rossore	
Patologie gastrointestinali	dolore addominale/dolore addominale superiore	nausea	vomito*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, orticaria, prurito*	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	dolore osseo, artralgia, dolore dorsale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	reazione correlata all'infusione, astenia/stanchezza, ipertensione/aumento della temperatura corporea	fastidio al torace*	
Esami diagnostici		prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata, positività agli anticorpi neutralizzanti	

*Reazioni avverse derivate da segnalazioni post-marketing

Descrizione di alcune reazioni avverse

Vomito

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

Altre popolazioni speciali

Popolazione anziana (≥65 anni)

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni relative al sovradosaggio di velaglucerasi alfa sono in numero limitato. Nella maggior parte dei casi di segnalazione di sovradosaggio non sono stati osservati ulteriori eventi avversi. Tuttavia, in caso di sovradosaggio accidentale o intenzionale, i pazienti devono essere attentamente monitorati e sottoposti a un trattamento sintomatico e di supporto. Non esiste un antidoto. La dose massima di velaglucerasi alfa utilizzata negli studi clinici è di 60 Unità/kg (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Studi su pazienti naïve al trattamento

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

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

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

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

Lo studio 032 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 12 mesi, teso a valutare l'efficacia di velaglucerasi alfa e condotto su 25 pazienti di età ≥ 2 anni naïve alla TES (con ciò intendendo pazienti che non erano stati trattati con TES per almeno 30 mesi prima dell'ingresso nello studio). I pazienti, che dovevano presentare anemia e trombocitopenia o organomegalia correlate alla malattia di Gaucher, sono stati randomizzati a ricevere velaglucerasi alfa alla dose di 45 Unità/kg (N=13) o 60 Unità/kg (N=12) a settimane alterne.

Velaglucerasi alfa, somministrato alla dose di 60 Unità/kg per via endovenosa a settimane alterne, ha determinato un aumento clinicamente significativo rispetto al basale della concentrazione media di emoglobina (+2,4 g/dL) e della conta piastrinica (+50,9 $\times 10^9/L$), con una riduzione del volume del fegato da 1,46 a 1,22 volte il valore normale (riduzione media del 17%) e del volume della milza da 14,0 a 5,75 volte il valore normale (riduzione media del 50%). Alla dose di 45 Unità/kg sono associati aumenti significativi rispetto al basale della concentrazione media di emoglobina (+2,4 g/dL) e della conta piastrinica (+40,9 $\times 10^9/L$), con una riduzione del volume del fegato da 1,40 a 1,24 volte il valore normale (riduzione media del 6%) e del volume della milza da 14,5 a 9,50 volte il valore normale (riduzione media del 40%).

Lo studio 039 è uno studio di non inferiorità in doppio cieco, randomizzato, controllato verso comparatore attivo (imiglucerasi), a gruppi paralleli, della durata di 9 mesi, teso a valutare l'efficacia di velaglucerasi alfa e condotto su 34 pazienti di età ≥ 2 anni naïve alla TES (con ciò intendendo pazienti che non erano stati trattati con TES per almeno 12 mesi prima dell'ingresso nello studio). I pazienti, che dovevano presentare anemia e trombocitopenia o organomegalia correlate alla malattia di Gaucher, sono stati trattati con 60 Unità/kg di velaglucerasi alfa (N=17) o 60 Unità/kg di imiglucerasi (N=17) a settimane alterne.

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

Studio sui pazienti passati dalla terapia con imiglucerasi a VPRIV

Lo studio 034 è uno studio di sicurezza in aperto, della durata di 12 mesi, condotto su 40 pazienti di età pari o superiore a 2 anni trattati con imiglucerasi a dosi comprese tra 15 e 60 Unità/kg per un minimo di 30 mesi consecutivi. I pazienti dovevano essere in trattamento con imiglucerasi a dosi stabili per almeno 6 mesi prima dell'ingresso nello studio. Nell'ambito del trattamento con velaglucerasi alfa sono state somministrate le stesse Unità di imiglucerasi, secondo lo stesso regime terapeutico. La concentrazione di emoglobina e le conte piastriniche sono state valutate in termini di variazioni rispetto al basale, ovvero rispetto alla fine del trattamento con imiglucerasi per il paziente.

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

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

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

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

Studio di estensione 044

Complessivamente 95 pazienti (73 adulti e 22 pediatrici) che avevano partecipato agli studi 032, 034 e 039 sono stati arruolati nello studio di estensione in aperto e trattati con velaglucerasi alfa.

Cinquantasette (57) pazienti erano naïve al trattamento. Tutti i pazienti hanno ricevuto almeno 2 anni di TES e sono stati seguiti per una media di 4,5 anni (min. 2,3 anni, max. 5,8 anni).

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

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

Parametri clinici	Gruppo totale velaglucerasi alfa (N=39) - Variazione media rispetto al basale (IC 95%)	Pazienti trattati con imiglucerasi per 9 mesi e quindi passati a velaglucerasi alfa per 15 mesi (N=16) - Variazione media rispetto al basale (IC 95%)	Pazienti passati dalla terapia a lungo termine con imiglucerasi a velaglucerasi alfa (N=38) - Variazione media rispetto al basale (IC 95%)
Concentrazione di emoglobina (g/dL)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Conta piastrinica (x 10 ⁹ /L)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Volume epatico normalizzato* (% del peso corporeo)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Volume splenico normalizzato* (% del peso corporeo) [§]	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, - 0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)

[§] Esclusi i pazienti splenectomizzati. N=30, 6 e 34 per i 3 gruppi in tabella.
*Il volume epatico e quello splenico sono normalizzati in termini di percentuale del peso corporeo. Una milza normale è definita come 0,2% del peso corporeo, un fegato normale è definito come 2,5% del peso corporeo.
Nota: per i dati mancanti intermittenti è stata applicata l'imputazione.

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

Soluzione ricostituita e diluita per infusione:

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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

VPRIV deve essere ricostituito e diluito ed è solo per somministrazione per infusione endovenosa. È monouso ed è somministrato con un filtro da 0,22 µm.

Deve essere utilizzata una tecnica asettica.

VPRIV deve essere preparato come illustrato di seguito:

1. Determinare il numero dei flaconcini con la polvere da ricostituire in base al peso del singolo paziente e alla dose prescritta.
2. Estrarre dal frigorifero il numero necessario di flaconcini. Ricostituire 400 Unità di polvere in ciascun flaconcino con 4,3 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

3. Dopo la ricostituzione, miscelare delicatamente il contenuto dei flaconcini. Non agitare. Ogni flaconcino conterrà un volume estraibile di 4,0 ml (100 Unità/ml).
4. Prima di diluire ulteriormente il medicinale ricostituito, esaminare visivamente la soluzione contenuta nei flaconcini: deve apparire trasparente o leggermente opalescente e incolore. La soluzione non deve essere utilizzata in presenza di cambiamento di colore o di materiale particolato estraneo.
5. Prelevare il volume calcolato di medicinale dal numero appropriato di flaconcini e diluire il volume totale necessario in 100 ml di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La soluzione diluita deve essere miscelata delicatamente. Non agitare. L'infusione deve iniziare entro 24 ore dalla ricostituzione del liofilizzato.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 agosto 2010
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI E LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve approvare il contenuto e il formato dei materiali educazionali per l'uso di VPRIV per infusione a domicilio, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, insieme all'autorità nazionale competente.

I materiali educazionali per l'uso di VPRIV per infusione a domicilio forniscono indicazioni su come gestire il rischio di reazioni correlate all'infusione, incluse reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, in un contesto domiciliare.

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

- Manuale per i pazienti affetti dalla malattia di Gaucher che ricevono infusioni a domicilio;
- Guida per gli operatori sanitari che trattano pazienti affetti dalla malattia di Gaucher;
- Diario delle infusioni;
- Piano di emergenza fornito da chi prescrive il medicinale, contenente le informazioni su chi chiamare e cosa fare in caso di una seria reazione di ipersensibilità.

Il Manuale per pazienti affetti dalla malattia di Gaucher che ricevono le infusioni a domicilio deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni sulla malattia, sul trattamento e sull'infusione a domicilio;
- Organizzazione: ambiente domiciliare/persona che assiste il paziente /medico curante;
- Descrizione della modalità di preparazione e somministrazione dell'infusione, incluse le informazioni di sicurezza;
- Allegato: foglio illustrativo, diario delle infusioni, guida alla ricostituzione per il paziente, piano di emergenza.

La Guida per gli operatori sanitari che trattano pazienti affetti dalla malattia di Gaucher deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Valutazione e selezione dei pazienti;
- Requisiti per l'infusione a domicilio (contesto domiciliare, valutazione del paziente, trattamento di emergenza);
- Organizzazione dell'infusione a domicilio/preparazione dell'infusione;
- Informazioni di sicurezza;
- Allegato: riassunto delle caratteristiche del prodotto; guida alla ricostituzione per gli operatori sanitari, diario delle infusioni.