

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VPRIV 400 Unità Polvere per soluzione per infusione. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Un 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 micro-mole di p-nitrofenolo 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. Excipienti con effetti noti: Un 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. Si può prendere in considerazione la somministrazione a domicilio sotto la supervisione di un professionista sanitario solo per i pazienti che hanno ricevuto almeno tre infusioni e le hanno tollerate bene. **Posologia** La dose raccomandata è 60 Unità/kg da somministrare a settimane alterne. Al raggiungimento e al mantenimento degli obiettivi terapeutici è possibile effettuare aggiustamenti posologici su base individuale. Gli studi clinici hanno valutato dosaggi compresi 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 particolari - Compromissione della funzionalità renale o epatica** Alla luce delle conoscenze attuali sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica di velaglucerasi alfa, non si raccomandano aggiustamenti della dose in pazienti che presentano compromissioni renali o epatiche. Vedere paragrafo 5.2. **Pazienti anziani (≥ 65 anni)** I pazienti anziani possono essere trattati con VPRIV a dosi comprese nello stesso intervallo di dosaggio (15-60 Unità/kg) utilizzato per altri pazienti adulti. Vedere paragrafo 5.1. **Popolazione pediatrica** Venti pazienti su 94 (21%) trattati con velaglucerasi alfa nel corso di studi clinici erano in età pediatrica e adolescenziale (età: 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. **Modo di somministrazione** Solo per somministrazione in infusione endovenosa (EV). Somministrare come infusione EV nell'arco di 60 minuti. Somministrare con un filtro da 0,22 μ m. Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni** Grave reazione allergica al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Ipersensibilità Reazioni da ipersensibilità sono state osservate in pazienti partecipanti a studi clinici. Come per qualsiasi prodotto medicinale proteico per uso endovenoso, è possibile che si verifichino reazioni da ipersensibilità. Pertanto, durante la somministrazione di velaglucerasi alfa deve essere prontamente disponibile un adeguato supporto medico. Qualora si verifichi una reazione grave si devono seguire gli attuali standard medici per il trattamento di emergenza. Il trattamento deve essere somministrato con cautela a pazienti che abbiano manifestato sintomi di ipersensibilità ad altra terapia enzimatica sostitutiva. Reazioni da infusione Le reazioni da infusione sono le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza nei pazienti partecipanti agli studi clinici. Nella maggior parte dei casi erano di intensità lieve. I sintomi più comuni delle reazioni da infusione includevano cefalea, vertigini, ipotensione, ipertensione, nausea, affaticamento/astenia e piresia/aumento della temperatura corporea. Nei pazienti naïve al trattamento la maggior parte delle reazioni da infusione si è verificata nei primi 6 mesi di terapia. La gestione delle reazioni da infusione deve tenere conto della gravità della reazione e prevede una 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 allungando il tempo di infusione. Il pre-trattamento con antistaminici e/o corticosteroidi potrebbe prevenire successive reazioni nei casi in cui si sia reso necessario un trattamento sintomatico. Nel corso degli studi clinici, prima dell'infusione di velaglucerasi alfa i pazienti non hanno ricevuto alcun pre-trattamento di routine. 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 gravi reazioni da infusione e assenza o riduzione dell'effetto del medicinale, occorre 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 da infusione. Nessun paziente ha sviluppato anticorpi IgE a velaglucerasi alfa. Sodio Questo medicinale contiene 12,15 mg di sodio per flaconcino. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio. **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 ogni gravidanza è necessaria una valutazione dei rischi e dei benefici. Per impostare una terapia individualizzata occorre monitorare attentamente la gravidanza e le manifestazioni cliniche della malattia di Gaucher. Gravidanza I dati relativi all'uso di velaglucerasi alfa in donne in gravidanza non esistono

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. VPRIV deve essere prescritto con cautela a donne in stato di gravidanza. **Allattamento** Non sono disponibili dati di studi nelle donne che allattano. Non è noto se la velaglucerasi alfa sia escreta nel latte materno. Poiché molti principi attivi sono escreti nel latte materno, deve essere prescritto con cautela a donne in stato di allattamento. **Fertilità** Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti negativi sulla fertilità.

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

I dati riportati di seguito sono relativi a 94 pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 trattati con velaglucerasi alfa a dosi comprese tra 15 e 60 Unità/kg a settimane alterne nell'ambito di 5 studi clinici. Cinquantaquattro (54) pazienti non avevano mai assunto una TES e 40 pazienti sono passati dal trattamento con imiglucerasi a VPRIV. Al primo trattamento con VPRIV i pazienti, 46 maschi e 48 femmine, avevano un'età compresa tra 4 e 71 anni. Le reazioni avverse più gravi osservate nei pazienti partecipanti agli studi clinici erano reazioni da ipersensibilità. Le reazioni avverse più comuni erano reazioni da infusione. I sintomi delle reazioni da infusione osservati con maggiore frequenza includevano cefalea, vertigini, ipotensione, ipertensione, nausea, affaticamento/astenia e piresia/aumento della temperatura corporea (vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni). L'unica reazione avversa che ha comportato la sospensione del trattamento era una reazione da infusione. Le reazioni avverse manifestate dai pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 sono elencate nella tabella 1. Le informazioni sono presentate per classe sistemico-organica e frequenza, secondo la convenzione MedDRA. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$) e comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Popolazione pediatrica

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

Popolazione geriatrica (≥65 anni)

Il profilo di sicurezza di VPRIV così come emerso nel corso di studi clinici su pazienti di età pari o superiore a 65 anni è risultato simile a quello osservato in altri pazienti 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono esperienze di sovradosaggio con velaglucerasi alfa. 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.

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

Classe sistemico-organica	Reazione avversa	
	Molto comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario		reazioni da ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	cefalea, vertigini	
Patologie cardiache		tachicardia
Patologie vascolari		ipertensione, ipotensione, rossore diffuso al viso
Patologie gastrointestinali		dolore addominale/dolore nella regione addominale superiore, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash/orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo	dolore osseo, artralgia, mal di schiena	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	reazione da infusione, astenia/affaticamento, piresia/aumento della temperatura corporea	
Esami diagnostici		prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata, positività agli anticorpi neutralizzanti

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 glucocerebrosidi 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 glucocerebrosidi 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. 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 il beta-glucocerebrosidasi, l'enzima che catalizza l'idrolisi del 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 le conte piastriniche 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 (63%) hanno ricevuto il trattamento domiciliare almeno una volta durante i 12 mesi di studio. **Efficacia e sicurezza clinica *Studi su pazienti naive 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). VPRIV 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 VPRIV. 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 VPRIV 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 del dosaggio di VPRIV, da 60 a 30 Unità/kg. I pazienti sono stati trattati con una dose di VPRIV compresa tra 30 e 60 Unità/kg (dose mediana: 35 Unità/kg) a settimane alterne per un massimo di 84 mesi (7 anni). VPRIV 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 VPRIV e condotto su 25 pazienti di età ≥ 2 anni naive 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 VPRIV 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 EV 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 x 10⁹/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 x 10⁹/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 VPRIV e condotto su 34 pazienti di età ≥ 2 anni naive 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 VPRIV (N=17) o 60 Unità/kg di imiglucerasi (N=17) a settimane alterne. Dopo 9 mesi di trattamento con VPRIV 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 [VPRIV - imiglucerasi]: 0,135 g/dL]. Non sono emerse differenze significative tra VPRIV e imiglucerasi nelle variazioni delle conte piastriniche e del volume di fegato e milza a 9 mesi dall'inizio del trattamento con VPRIV 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 VPRIV 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 VPRIV,

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 VPRIV). Ai pazienti precedentemente trattati con imiglucerasi sono state somministrate infusioni di VPRIV a settimane alterne, ricevendo per VPRIV le stesse unità somministrate per la dose di imiglucerasi nell'intervallo di dosaggio compreso tra 15 e 60 Unità/kg. I pazienti precedentemente trattati con una dose di imiglucerasi <15 Unità/kg ricevevano una dose di VPRIV pari a 15 Unità/kg. Ai pazienti precedentemente trattati con imiglucerasi è stato somministrato un numero mediano di 8 infusioni di VPRIV 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 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 VPRIV. 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. 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 VPRIV, 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 VPRIV per 15 mesi. Nei pazienti passati dalla terapia a lungo termine con imiglucerasi a VPRIV, 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. Tra i bambini, 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 VPRIV sulla crescita lineare. Un effetto terapeutico simile è stato osservato nell'arco di 48 mesi nei bambini che, dopo essere stati trattati per 9 mesi con imiglucerasi, hanno ricevuto VPRIV. I bambini passati da imiglucerasi a lungo termine a VPRIV nell'ambito dello studio 034 presentavano al

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

Parametri clinici	Gruppo totale VPRIV (N=39) - Variazione media rispetto al basale (IC 95%)	Pazienti trattati con imiglucerasi per 9 mesi e quindi passati a VPRIV per 15 mesi (N=16) - Variazione media rispetto al basale (IC 95%)	Pazienti passati dalla terapia a lungo termine con imiglucerasi a VPRIV (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.

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 ed 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**). L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi su VPRIV in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con malattia di Gaucher di tipo 2 e ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con VPRIV in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per malattia di Gaucher di tipo 1 e 3 (condizione descritta nella decisione del *Pediatric Investigation Plan* (PIP)). **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 parteci-

panti 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 prim'ordine), con aumenti della C_{max} e della AUC quasi proporzionali alla dose nel range di dosaggio 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 pediatriche (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 *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

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 incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

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, contenente 400 Unità di velaglucerasi alfa in polvere. Confezioni: 1, 5 e 25 flaconcini per scatola. 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 in infusione endovenosa. È monouso e viene somministrato con un filtro da 0,22 µm. Utilizzare una tecnica asettica. Preparare VPRIV come illustrato di seguito. **1.** Determinare il numero dei flaconcini da ricostituire in base al peso del singolo paziente e alla dose prescritta. **2.** Estrarre dal frigorifero il numero necessario di flaconcini. Ricostituire ciascun flaconcino da 400 Unità con 4,3 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili. **3.** Dopo la ricostituzione, miscelare delicatamente i flaconcini. Non agitare. Ogni flaconcino conterrà un volume estraibile di 4,0 ml (100 Unità/ml). **4.** Prima di diluire ulteriormente il prodotto ricostituito, esaminare visivamente la soluzione contenuta nei flaconcini: deve apparire trasparente o leggermente opalescente e incolore. Non utilizzare in presenza di alterazioni della colorazione 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%). Miscelare 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 - 5 Riverwalk - Citywest Business Campus - Dublin 24 - 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. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Dicembre 2013.

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

VPRIV 400 U - Polvere per soluzione per infusione - uso endovenoso - flaconcino (vetro)

1 flaconcino - N. AIC 040424020/E.

Classe H-RR. Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Prezzo massimo di cessione al SSN (al netto delle riduzioni di legge vigenti al 01/01/2013): € 1.328,77 (IVA esclusa)