

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VPRIV 400 unidades polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 400 unidades* de velaglucerasa alfa**.

Tras la reconstitución, un ml de la solución contiene 100 unidades de velaglucerasa alfa.

*Una unidad de actividad enzimática se define como la cantidad de enzima necesaria para convertir un micromol de p-nitrofenil β-D-glucopiranosido en p-nitrofenol por minuto a 37 °C.

**se produce en una línea celular de fibroblastos humanos HT-1080 mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 12,15 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VPRIV está indicado para la terapia de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con VPRIV debe ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Posología

La dosis recomendada es de 60 unidades/kg administradas cada dos semanas.

Se pueden hacer ajustes a la dosis en forma individual, en función del logro y el mantenimiento de los objetivos terapéuticos. En los estudios clínicos se han evaluado dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas. No se han estudiado dosis superiores a 60 unidades/kg.

A los pacientes actualmente en tratamiento con terapia de sustitución enzimática con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher de tipo 1 se les puede cambiar a VPRIV, utilizando la misma dosis y frecuencia.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada se pueden tratar con el mismo rango de dosis (15 a 60 unidades/kg) que otros pacientes adultos (ver sección 5.1).

Insuficiencia renal

En función de los conocimientos actuales de la farmacocinética y la farmacodinámica de la velaglucerasa alfa no se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

En función de los conocimientos actuales de la farmacocinética y la farmacodinámica de la velaglucerasa alfa no se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Veinte de los 94 pacientes (21%) a los que se administró velaglucerasa alfa durante los estudios clínicos estaban dentro del rango pediátrico y de adolescentes (4 a 17 años). Los perfiles de seguridad y eficacia fueron similares entre pacientes pediátricos y adultos (ver más información en la sección 5.1).

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la velaglucerasa alfa en niños de menos de 4 años. No se dispone de datos.

Método de administración

Exclusivamente para perfusión intravenosa.

Deberá administrarse en forma de perfusión intravenosa de 60 minutos de duración.

Deberá administrarse a través de un filtro de 0,2 o 0,22 μm .

Puede considerarse la administración domiciliaria bajo la supervisión de un profesional sanitario únicamente para los pacientes que hayan recibido al menos tres perfusiones y que las hayan tolerado bien. Se debe disponer de un apoyo médico adecuado, incluido personal debidamente formado para adoptar medidas de urgencia, cuando se administra velaglucerasa alfa. Si se producen reacciones anafilácticas u otras reacciones graves, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión e iniciar un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Reacción alérgica severa al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad, incluidos síntomas compatibles con anafilaxia, en pacientes en estudios clínicos y durante la experiencia poscomercialización. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad ocurren normalmente hasta 12 horas después de la perfusión. Los

síntomas de hipersensibilidad notificados con mayor frecuencia son náuseas, erupción, disnea, dolor de espalda, molestias torácicas (incluida, opresión torácica), urticaria, artralgia y cefalea.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Una reacción relacionada con la perfusión se define como una reacción adversa al medicamento que ocurre en las 24 horas posteriores al inicio de la perfusión con velaglucerasa alfa. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los pacientes tratados en estudios clínicos. Una reacción relacionada con la perfusión a menudo se manifiesta como una reacción de hipersensibilidad. Los síntomas de hipersensibilidad notificados con mayor frecuencia son náuseas, erupción cutánea, disnea, dolor de espalda, molestias torácicas (incluida, opresión torácica), urticaria, artralgia y cefalea. En los pacientes de los estudios clínicos y durante la experiencia poscomercialización se han notificado síntomas compatibles con la anafilaxia. Aparte de los síntomas asociados a las reacciones de hipersensibilidad, las reacciones relacionadas con la perfusión pueden manifestarse como fatiga, mareo, pirexia, aumento de la tensión arterial, prurito, visión borrosa o vómitos. En pacientes sin tratamiento previo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento.

Prevención y manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión, incluidas las reacciones de hipersensibilidad

El manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión debe basarse en la gravedad de la reacción, e incluye la ralentización de la velocidad de perfusión, el tratamiento con medicamentos tales como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides, y/o la suspensión y reanudación del tratamiento con un aumento del tiempo de perfusión.

Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia incluida, se debe disponer de un apoyo médico adecuado, incluido personal debidamente formado para adoptar medidas de urgencia, cuando se administra velaglucerasa alfa. Si se observan reacciones anafilácticas u otras reacciones graves, en el ámbito hospitalario o domiciliario, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión e iniciar un tratamiento médico adecuado. En el caso de los pacientes que presenten anafilaxia en el ámbito domiciliario, se debe considerar la continuación del tratamiento en el ámbito hospitalario.

El tratamiento se debe abordar con precaución en los pacientes que hayan mostrado síntomas de hipersensibilidad a velaglucerasa alfa o a otras terapias de sustitución enzimática.

El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticoesteroides puede prevenir las reacciones posteriores en aquellos casos en que se hubiera requerido tratamiento sintomático.

Inmunogenia

Es posible que los anticuerpos jueguen un papel en las reacciones relacionadas con la perfusión observadas con el uso de velaglucerasa alfa. Con miras a una evaluación adicional de la relación, en los casos de reacciones relacionadas con la perfusión de índole severa y en los casos de falta o pérdida de efecto se deberá someter a los pacientes a pruebas de detección de anticuerpos, cuyos resultados deberán comunicarse a la compañía.

En los estudios clínicos que avalan la autorización de comercialización, uno de los 94 pacientes (1%) desarrolló anticuerpos IgG a la velaglucerasa alfa. En este único acontecimiento, se determinó el carácter neutralizante de los anticuerpos en un ensayo *in vitro* y Ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos IgE a la velaglucerasa alfa.

No se comunicó ninguna reacción relacionada con la perfusión.

Fase poscomercialización

Durante un estudio de extensión poscomercialización, un paciente desarrolló anticuerpos IgG contra VPRIV. Además, se notificaron algunos acontecimientos de anticuerpos neutralizantes positivos y falta de efecto durante la fase poscomercialización.

Sodio

Este medicamento contiene 12,15 mg de sodio por vial. Esto es equivalente a 0,6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios sobre interacción.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Las pacientes con enfermedad de Gaucher que quedan embarazadas pueden experimentar un periodo de exacerbación de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Es necesaria una evaluación de riesgos y beneficios para las mujeres con enfermedad de Gaucher que estén considerando quedarse embarazadas.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de velaglucerasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrional/fetal, el parto ni el desarrollo posnatal. Se requiere una vigilancia estrecha del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para la individualización del tratamiento. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de velaglucerasa alfa o sus metabolitos en la leche materna. La velaglucerasa es una forma sintética de beta-glucocerebrosidasa, que es un componente normal de la leche materna. Los estudios con otras formas de la enzima han detectado niveles muy bajos de la enzima en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios en animales no muestran evidencias de deterioro de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de VPRIV sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves en pacientes en estudios clínicos fueron reacciones de hipersensibilidad (2,1 %).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la perfusión (39,4 %). Los síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión más frecuentemente observados fueron

cefalea, mareos, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia/aumento de la temperatura corporal (véase más información en la sección 4.4). La única reacción adversa que provocó el cese del tratamiento fue una reacción relacionada con la perfusión.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 se enumeran en la Tabla 1. La información se clasifica por órganos y sistemas y por frecuencia, según la convención de MedDRA. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas comunicadas con VPRIV en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		reacciones de hipersensibilidad (incluye la dermatitis alérgica y las reacciones anafilactoides/anafilácticas*)	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareos		
Trastornos oculares			visión borrosa*
Trastornos cardíacos		taquicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea*	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión, rubor	
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal/dolor en la zona superior del abdomen	náuseas	vómitos*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción, urticaria, prurito*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor óseo, artralgia, dolor de espalda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	reacción relacionada con la perfusión, astenia/fatiga, pirexia/aumento de la temperatura corporal	molestias torácicas*	
Exploraciones complementarias		prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, positivo para anticuerpos neutralizantes	

* Reacciones adversas recogidas en los informes poscomercialización

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Vómitos

En algunos casos, los vómitos pueden ser graves. Los vómitos se producen con mayor frecuencia durante la perfusión y hasta 24 horas después de la perfusión.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

El perfil de seguridad de VPRIV en estudios clínicos con pacientes mayores de 65 años de edad fue similar al observado en otros pacientes adultos.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de VPRIV en estudios clínicos con niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad fue similar al observado en pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Hay información limitada relativa a la sobredosis con velaglucerasa alfa. En la mayoría de los casos notificados de sobredosis, no se observó ningún acontecimiento adverso adicional. No obstante, en caso de sobredosis accidental o intencionada, debe observarse atentamente a los pacientes y el tratamiento debe tener en cuenta los síntomas y el estado del paciente. No hay ningún antídoto disponible. La dosis máxima de velaglucerasa alfa en estudios clínicos fue de 60 unidades/kg (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, enzimas, código ATC: A16AB10.

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen GBA, que dan lugar a una deficiencia en la enzima lisosomal beta-glucocerebrosidasa. Esta deficiencia enzimática provoca una acumulación de glucocerebrósido principalmente en los macrófagos, lo que da origen a células espumosas, o “células de Gaucher”. En este trastorno de acumulación lisosomal, las características clínicas reflejan la distribución de las células de Gaucher en el hígado, el bazo, la médula ósea, el esqueleto y los pulmones. La acumulación de glucocerebrósido en el hígado y el bazo da lugar a organomegalia. El compromiso óseo produce anomalías y deformidades esqueléticas, y también crisis de dolor óseo. Los depósitos en la médula ósea y el secuestro esplénico pueden provocar trombocitopenia y anemia clínicamente significativas.

El principio activo de VPRIV es la velaglucerasa alfa, que se produce mediante tecnología de activación genética en una línea de células humanas. La velaglucerasa alfa es una glicoproteína. El monómero es de aproximadamente 63 kDa, tiene 497 aminoácidos, y la misma secuencia de aminoácidos que la enzima humana producida naturalmente, la glucocerebrosidasa. Tiene 5 sitios

potenciales de N-glicosilación, de los cuales cuatro están ocupados. La velaglucerasa alfa se fabrica de modo tal de que contenga predominantemente glicanos de alto contenido de manosa, para facilitar la internalización de la enzima por parte de las células fagocíticas diana a través del receptor de manosa.

La velaglucerasa alfa suplementa o reemplaza a la beta-glucocerebrosidasa, la enzima que cataliza la hidrólisis del glucocerebrósido a glucosa y ceramida en el lisosoma, lo que reduce la cantidad de glucocerebrósido acumulada y corrige la fisiopatología de la enfermedad de Gaucher. La velaglucerasa alfa aumenta la concentración de hemoglobina y los recuentos plaquetarios, y reduce los volúmenes del hígado y el bazo en los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1.

En los estudios 025EXT y 034 se ofreció a los pacientes tratamiento en el hogar. En el estudio 025EXT, 7 de 10 pacientes recibieron tratamiento en el hogar por lo menos una vez durante los 60 meses de tratamiento. En el estudio 034, 25 de 40 pacientes recibieron tratamiento en el hogar por lo menos una vez durante el estudio de 12 meses de duración.

Seguridad y eficacia clínicas

Estudios en pacientes sin tratamiento previo

El estudio 025 era un estudio abierto, de 9 meses de duración, en 12 pacientes adultos (≥ 18 años) sin TSE previa (definido como no haber recibido terapia de sustitución enzimática durante 12 meses como mínimo antes de la incorporación al estudio). Velaglucerasa alfa se administró inicialmente en un modo de escalamiento de la dosis en los tres primeros pacientes (15, 30, 60 unidades/kg), y en los nueve pacientes restantes se comenzó el tratamiento con 60 unidades/kg.

Se observaron mejoras clínicamente significativas con respecto a los valores iniciales en la concentración de hemoglobina y los recuentos de plaquetas ya a los 3 meses, y en los volúmenes del hígado y el bazo a los 6 meses y a los 9 meses del inicio del tratamiento con velaglucerasa alfa.

Diez pacientes que habían finalizado el estudio 025 se incorporaron a un estudio abierto de extensión (025EXT), y 8 de ellos completaron este estudio. Tras un mínimo de 12 meses de tratamiento continuo con velaglucerasa alfa, todos los pacientes calificaron para que se les redujera la dosis de velaglucerasa alfa gradualmente de 60 a 30 unidades/kg, después de haber alcanzado como mínimo 2 de las 4 metas terapéuticas para el "Año 1" de la TSE para la enfermedad de Gaucher de tipo 1. Los pacientes recibieron dosis de 30 a 60 unidades/kg (mediana de la dosis 35 unidades/kg) cada dos semanas por un máximo de 84 meses (7 años). Se siguió demostrando una actividad clínica sostenida durante el tratamiento, según se observó en las mejoras en las concentraciones de hemoglobina y recuentos de plaquetas, y en la reducción de los volúmenes de hígado y bazo.

Al mes 57, 8 de los 8 pacientes habían logrado una reducción de 2 puntos como mínimo en el índice BMB de compromiso medular en la columna lumbar, según la evaluación mediante IRM. Se observaron mejorías con respecto al inicio en la media de Z-scores de densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar y cuello femoral al mes 24 (0,4; IC del 95% 0,1, 0,7) y al mes 33 (0,4; IC del 95% 0,2, 0,6), respectivamente. Tras siete años de tratamiento, el incremento medio con respecto al inicio en los Z-scores fue de 0,7 (IC del 95% 0,4, 1,0) para la columna lumbar, y de 0,5 (IC del 95% 0,2, 0,7) para el cuello femoral. Ninguno de los pacientes fue categorizado en una clasificación OMS de densidad ósea más grave con respecto a los valores iniciales.

El estudio 032 era un estudio de eficacia a doble ciego, aleatorizado, en grupos paralelos, de 12 meses de duración, en el que participaron 25 pacientes a partir de los 4 años de edad, sin TSE previa (definido como no haber recibido terapia de sustitución enzimática durante 30 meses como mínimo antes de la incorporación al estudio). Los pacientes debían tener anemia relacionada con la enfermedad de Gaucher, y trombocitopenia u organomegalia. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria para recibir velaglucerasa alfa en una dosis de 45 unidades/kg (N=13) o 60 unidades/kg (N=12) cada dos semanas.

La velagluclerasa alfa en dosis de 60 unidades/kg administrada por vía intravenosa cada dos semanas demostró aumentos clínicamente significativos con respecto a los valores iniciales en la concentración media de hemoglobina (+2,4 g/dl) y el recuento de plaquetas (+50,9 x 10⁹/l); el volumen hepático se redujo de 1,46 a 1,22 veces el tamaño normal (reducción media del 17%), y el volumen del bazo se redujo de 14,0 a 5,75 veces el tamaño normal (reducción media del 50%). En el grupo de 45 unidades/kg se observaron aumentos significativos con respecto a los valores iniciales en la concentración de hemoglobina (+2,4 g/dl) y el recuento de plaquetas (+40,9 x 10⁹/l); el volumen hepático se redujo de 1,40 a 1,24 veces el tamaño normal (reducción media del 6%), y el volumen del bazo se redujo de 14,5 a 9,50 veces el tamaño normal (reducción media del 40%).

El estudio 039 era un estudio a doble ciego, aleatorizado, en grupos paralelos, de 9 meses de duración, de eficacia y no inferioridad, controlado con comparador activo (imiglucerasa), en el que participaron 34 pacientes a partir de los 4 años de edad, sin TSE previa (definido como no haber recibido terapia de sustitución enzimática durante 12 meses como mínimo antes de la incorporación al estudio). Los pacientes debían tener anemia relacionada con la enfermedad de Gaucher, y trombocitopenia u organomegalia. Los pacientes recibían 60 unidades/kg de velagluclerasa alfa (N=17) o 60 unidades/kg de imiglucerasa (N=17) cada dos semanas.

La media del aumento absoluto con respecto al inicio en las concentraciones de hemoglobina fue de 1,624 g/dl (±0,223 EE) tras 9 meses de tratamiento con velagluclerasa alfa. Se demostró la no inferioridad desde el punto de vista clínico y estadístico de este aumento en la concentración de hemoglobina con respecto a la imiglucerasa (media de la diferencia entre tratamientos del cambio desde el valor de inicio a los 9 meses [velagluclerasa alfa – imiglucerasa]: 0,135 g/dl). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre velagluclerasa alfa e imiglucerasa en los cambios en los recuentos plaquetarios y en los volúmenes de hígado y bazo tras 9 meses de tratamiento con velagluclerasa alfa, ni en el tiempo hasta la primera respuesta en los valores de hemoglobina (definida como un aumento de 1 g/dl con respecto al valor inicial).

Estudio en pacientes transferidos del tratamiento con imiglucerasa a VPRIV

El estudio 034 era un estudio de seguridad abierto, de 12 meses de duración, en el que participaron 40 pacientes a partir de los 4 años de edad, que habían estado recibiendo tratamiento con imiglucerasa en dosis de 15 a 60 unidades/kg durante un mínimo de 30 meses consecutivos. Los pacientes debían haber tenido una dosis estable de imiglucerasa durante 6 meses como mínimo antes de la incorporación al estudio. El tratamiento con velagluclerasa alfa se administró en la misma cantidad de unidades y régimen posológico que la dosis de imiglucerasa. Se evaluó la concentración de hemoglobina y los recuentos plaquetarios en términos de cambio con respecto al valor de inicio, que se definió como el final del tratamiento con imiglucerasa del paciente.

En los pacientes transferidos de imiglucerasa a velagluclerasa alfa, la concentración de hemoglobina y los recuentos de plaquetas se sostuvieron en niveles terapéuticos a lo largo de los 12 meses de tratamiento.

El estudio 058 era un estudio abierto de seguridad clínica en 211 pacientes, incluidos 205 pacientes tratados previamente con imiglucerasa, 6 pacientes que no habían recibido tratamiento previo y 57 pacientes de 65 años de edad o más (56/57 habían cambiado de imiglucerasa a velagluclerasa alfa). A los pacientes en proceso de transferencia del tratamiento con imiglucerasa se les administraron perfusiones de velagluclerasa alfa cada dos semanas con el mismo número de unidades que imiglucerasa dentro del rango de 15 a 60 unidades/kg. A los pacientes en proceso de transferencia de una dosis de <15 unidades/kg de imiglucerasa se les administró 15 unidades/kg de velagluclerasa alfa.

Los pacientes tratados previamente con imiglucerasa recibieron una mediana de 8 perfusiones de velagluclerasa alfa con una duración mediana del tratamiento de 15,1 semanas. El perfil de seguridad en estos pacientes fue similar al observado en otros estudios clínicos. Sólo 1 de 163 pacientes evaluados desarrolló anticuerpos contra la velagluclerasa alfa durante el estudio.

La concentración media de hemoglobina y el recuento de plaquetas de los pacientes tratados previamente con imiglucerasa se mantuvieron a lo largo del estudio y permanecieron dentro de los intervalos de referencia.

Estudio de extensión 044

Un total de 95 pacientes (73 adultos y 22 pediátricos) que habían participado en los estudios 032, 034 y 039 se incorporaron en el estudio abierto de extensión, y se les trató con velaglucerasa alfa. Cincuenta y siete pacientes no habían recibido tratamiento previo. Todos los pacientes recibieron TSE por un mínimo de 2 años, y se les hizo seguimiento durante una media de 4,5 años (mínimo 2,3 años, máximo 5,8 años).

En este estudio, se evaluaron la concentración de hemoglobina, el recuento de plaquetas, el volumen del hígado y el volumen del bazo en pacientes sin tratamiento previo, tras 24 meses de tratamiento. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados a 24 meses - variación con respecto al inicio - estudio 044, población TT

Parámetros clínicos	Grupo velaglucerasa alfa global (N=39) - Variación media con respecto a valor inicial (IC del 95%)	Pacientes tratados con imiglucerasa por 9 meses, y luego velaglucerasa alfa por 15 meses (N=16) - Variación media con respecto a valor inicial (IC del 95%)	Pacientes que cambiaron del tratamiento con imiglucerasa de largo plazo a velaglucerasa alfa (N=38) - Variación media con respecto a valor inicial (IC del 95%)
Concentración de hemoglobina (g/dl)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /l)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Volumen normalizado de hígado* (%PC)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Volumen normalizado de bazo* (%PC) [§]	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, - 0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)
<p>[§] Excluye pacientes con esplenectomía. N=30, 6 y 34 para los 3 grupos precedentes. *El volumen de hígado y bazo están normalizados como porcentaje del peso corporal. El bazo normal se define como 0,2% del peso corporal; el hígado normal como 2,5% del peso corporal. Nota: se aplicó imputación para los datos faltantes intermitentes.</p>			

En este estudio se evaluó la DMO mediante densitometría dual de rayos X de columna lumbar y cuello femoral. Entre los 31 pacientes adultos sin tratamiento previo tratados con velaglucerasa alfa, la media del Z-score de DMO de columna lumbar al inicio fue -1,820 (IC del 95%: -2,21, -1,43), y aumentó en un 0,62 (IC del 95%: 0,39, 0,84) con respecto al inicio tras 24 meses de tratamiento con velaglucerasa alfa. Se observaron resultados similares en pacientes sin tratamiento previo que recibieron 9 meses de imiglucerasa seguido de velaglucerasa alfa durante 15 meses. En pacientes que cambiaron de imiglucerasa a largo plazo a velaglucerasa alfa, la DMO de columna lumbar se mantuvo a los 24 meses. En contraste, no se observó ningún cambio significativo en la DMO de cuello femoral.

En la población pediátrica (las edades estudiadas van de los 4 a los 17 años de edad), se observaron aumentos en la media del Z-score de altura a lo largo de los 60 meses de tratamiento en la población general sin tratamiento previo, lo que sugiere un efecto beneficioso del tratamiento con velaglucerasa alfa sobre el crecimiento lineal. Se observaron efectos similares del tratamiento a lo largo de 48 meses

en la población pediátrica que recibió 9 meses de imiglucerasa seguido por velaglucerasa alfa. Los pacientes pediátricos que cambiaron de imiglucerasa a largo plazo a velaglucerasa alfa en el estudio 034 tenían una media de Z-scores de altura más elevada al inicio, y sus medias de Z-scores de altura se mantuvieron estables a lo largo del tiempo.

Estos efectos del tratamiento sobre la hemoglobina, el recuento de plaquetas, el volumen de órganos, la densidad mineral ósea y la altura se mantuvieron hasta el final del estudio.

Estudio 402

El estudio 402 fue un estudio de fase IV, abierto, de un solo grupo, que evaluó el efecto de VPRIV en la patología relacionada con los huesos en 21 sujetos adultos sin tratamiento previo con enfermedad de Gaucher de tipo 1. El análisis principal de la eficacia se realizó en 16 sujetos que recibieron un tratamiento con VPRIV durante 24 meses con una mediana de edad de 46 años al inicio y un Z-score medio (DE) de DMO al inicio de -1,93 (0,876).

En este estudio, la variable principal de eficacia fue el cambio desde el inicio hasta los 24 meses en el Z-score de DMO de la columna lumbar según se midió mediante el método de DXA. Se observó una tendencia positiva para la variable principal de eficacia [cambio en el Z-score medio (DE) de DMO de la columna lumbar desde el inicio hasta los 24 meses de 0,17 (0,394), IC del 95 % -0,04; 0,38; pero el efecto no fue estadísticamente significativo (valor p 0,1077). No se observó ningún efecto relevante de VPRIV sobre el Z-score de DMO de la columna lumbar después de 1 año de tratamiento.

Las variables secundarias [población TT: CO (casos observados)], como se ve en la Tabla 3 a continuación, se corresponden a los de estudios anteriores.

Tabla 3. Variables secundarias en el estudio SHP-GCB-402. Media al inicio (DE), cambio medio desde el inicio hasta el mes 24, IC del 95 %

Parámetros clínicos	Media al inicio (DE)	Cambio medio desde el inicio hasta el mes 24 [IC del 95 %]
Índice de compromiso medular (BMB) (n=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Concentración de hemoglobina (g/dl) (n=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Recuento de plaquetas (x 10 ⁹ /l) (n=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Volumen normalizado de hígado (%PC) (n=15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Volumen normalizado de bazo (%PC) (n=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]

IC = intervalo de confianza; DE = desviación estándar

El perfil de seguridad también fue coherente con los datos de estudios anteriores; no se observaron signos de seguridad nuevos.

Población pediátrica

El uso en el grupo de 4 a 17 años de edad está respaldado por la evidencia procedente de estudios controlados en pacientes adultos y pediátricos [20 de 94 (21%)]. Los perfiles de seguridad y eficacia fueron similares entre pacientes pediátricos y adultos. Los estudios contemplaban la inclusión de pacientes a partir de los 2 años, y se espera que los perfiles de seguridad y eficacia sean similares al descender hasta los dos años de edad. No obstante, no se dispone de datos para niños menores de 4 años. El efecto sobre la altura fue evaluado en el estudio 044 (ver sección 5.1, *estudio de extensión 044*).

El estudio de fase I/II HGT-GCB-068 se realizó para analizar la eficacia y la seguridad de la TSE con velaglucerasa alfa en niños y adolescentes sin tratamiento previo con enfermedad de Gaucher de tipo 3. Se trataba de un estudio abierto y multicéntrico en el que se administraron 60 U/kg de velaglucerasa alfa por perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un periodo de 12 meses en 6 pacientes (de 2 a 17 años de edad en el momento de la incorporación al estudio) con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher de tipo 3.

En este estudio exploratorio de pequeño tamaño, los resultados de eficacia no neurológicos y el perfil de seguridad de la velaglucerasa alfa por vía intravenosa en los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 3 fueron coherentes con los observados en los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1. No hubo indicios de mejoras significativas en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Gaucher de tipo 3, salvo en un paciente que participaba en este estudio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con VPRIV en los diferentes grupos de la población pediátrica con enfermedad de Gaucher de tipo 2 (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No hubo ninguna diferencia farmacocinética evidente entre los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 de sexo masculino y femenino. Ninguno de los sujetos en los estudios farmacocinéticos resultó positivo para anticuerpos contra la velaglucerasa alfa en los días de evaluación farmacocinética. En consecuencia, no fue posible evaluar el efecto de la respuesta de anticuerpos sobre el perfil farmacocinético de la velaglucerasa alfa.

Absorción

Las concentraciones séricas de velaglucerasa alfa aumentaban rápidamente durante los primeros 20 minutos de la perfusión de 60 minutos, antes de nivelarse, y la C_{max} se obtenía típicamente entre 40 y 60 minutos después del inicio de la perfusión. Una vez finalizada la perfusión, las concentraciones séricas de velaglucerasa alfa descendían rápidamente en forma monofásica o bifásica, con un valor medio de $t_{1/2}$ de 5 a 12 minutos para las dosis de 15, 30, 45 y 60 unidades/kg.

Distribución

La velaglucerasa alfa mostró un perfil farmacocinético aproximadamente lineal (es decir, de primer orden), con un aumento de C_{max} y AUC aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis de 15 a 60 unidades/kg. El volumen de distribución en estado estacionario fue de aproximadamente 10% del peso corporal. El elevado aclaramiento de la velaglucerasa alfa del suero (media 6,7 a 7,6 ml/min/kg) es coherente con la rápida captación de la velaglucerasa alfa en los macrófagos a través de los receptores de manosa.

Eliminación

El rango del aclaramiento de la velaglucerasa alfa en los pacientes pediátricos (N=7, rango de edad de 4 a 17 años) estuvo contenido dentro del rango de valores de aclaramiento en los pacientes adultos (N=15, rango de edad de 19 a 62 años).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Citrato de sodio dihidratado (E331)
Ácido cítrico monohidratado (E330)
Polisorbato 20

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Solución reconstituida y diluida para perfusión:

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso por 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C y protegido de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se lo utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de la utilización son responsabilidad del usuario, y no deberán exceder las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 20 ml (vidrio Tipo I) con tapón (de goma butílica con revestimiento de fluororesina), sello en una pieza y cápsula de cierre tipo *flip-off*.

Tamaño de los envases: 1, 5 y 25 viales. Cada vial contiene 400 unidades polvo para solución para perfusión.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

VPRIV requiere reconstitución y dilución, y está previsto únicamente para perfusión intravenosa. VPRIV es para un solo uso, y se administra a través de un filtro de 0,2 o 0,22 µm.

Se deben usar técnicas asépticas.

VPRIV debe prepararse de la siguiente forma:

1. La cantidad de viales por reconstituir se determina en función del peso del paciente y la dosis indicada.
2. Los viales necesarios se retiran de la nevera. Cada vial de 400 unidades se reconstituye con 4,3 ml de agua estéril para inyectables.

3. Una vez reconstituido, los viales se deben mezclar suavemente. Los viales no deben agitarse. Cada vial contendrá un volumen extraíble de 4,0 ml (100 unidades/ml).
4. Antes de continuar la dilución, la solución en los viales se debe inspeccionar visualmente; la solución debe ser transparente a ligeramente opalescente, e incolora; la solución no se debe utilizar si está descolorida o si se observa presencia de partículas extrañas en suspensión.
5. El volumen calculado del medicamento se retira de la correspondiente cantidad de viales, y el volumen total requerido se diluye en 100 ml de solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. La solución diluida se debe mezclar suavemente. No se debe agitar. Se deberá iniciar la perfusión dentro de las 24 horas posteriores al momento de la reconstitución.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 de agosto de 2010
Fecha de la última renovación: 23 de julio de 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos, <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

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

Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421
Estados Unidos

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

El TAC debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato de los materiales informativos para el uso de VPRIV en perfusión en el ámbito domiciliario, incluidos medios de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

Los materiales informativos para el uso de VPRIV en perfusión en el ámbito domiciliario van dirigidos a proporcionar orientación sobre la gestión del riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión, incluidas reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, en un ámbito domiciliario.

El TAC se asegurará de que, en cada estado miembro en el que se comercialice VPRIV, todos los profesionales sanitarios, enfermeros y pacientes/cuidadores que se prevé prescriban, dispensen o utilicen VPRIV tengan acceso o se les facilite el paquete informativo siguiente:

- Materiales informativos para enfermeros y pacientes con enfermedad de Gaucher que reciben la perfusión en el ámbito domiciliario.
- Guía para profesionales sanitarios que tratan a pacientes con enfermedad de Gaucher.

Los materiales informativos para enfermeros y pacientes con enfermedad de Gaucher que reciben la perfusión en el ámbito domiciliario debe incluir los elementos clave siguientes:

- Descripción de la técnica adecuada de preparación y administración.
- Información acerca de los riesgos del producto, en particular las reacciones de hipersensibilidad.
- El diario de perfusiones debe utilizarse como herramienta de comunicación entre todos los implicados en la perfusión. Incluye:
 - Plan de perfusión con la dosis, la velocidad de perfusión, etc. determinados y rellenados por el médico.
 - Información acerca de las pruebas de anticuerpos.
 - Documentación de cada perfusión concreta, los acontecimientos adversos y las medidas por el encargado de la perfusión.
- En el plan de emergencia, el médico determina para cada paciente cómo actuar en caso de emergencia.

La guía para profesionales sanitarios que tratan a pacientes con enfermedad de Gaucher debe contener los elementos clave siguientes:

- Lista de comprobación para determinar si el paciente es apto antes de comenzar la perfusión en el ámbito domiciliario:
 - Se han realizado en la clínica al menos tres 3 perfusiones consecutivas de VPRIV al paciente y las ha tolerado bien (sin ninguna reacción relacionada con la perfusión).
 - Se ha evaluado al paciente y se ha determinado que es médicamente estable.
 - Antecedentes de cumplimiento del calendario de perfusiones.
 - El enfermero de atención domiciliaria, paciente y/o cuidador han recibido formación acerca de la perfusión en el ámbito domiciliario, los riesgos asociados y cómo actuar en caso de emergencia.
 - El enfermero de atención domiciliaria, paciente y/o cuidador han recibido los materiales informativos para enfermeros/pacientes.
- Descripción detallada de los procedimientos de administración de VPRIV.
- Instrucciones que indiquen cuándo notificar al enfermero o médico prescriptor los informes de acontecimientos adversos y pruebas de anticuerpos.
- Información acerca de las pruebas de anticuerpos incluso en un entorno de perfusión domiciliaria en caso de una reacción de hipersensibilidad o una disminución de la eficacia. Información sobre cuándo tomar muestras, dónde se pueden analizar y cómo comunicar los resultados de las pruebas.
- El diario de perfusiones es la herramienta de comunicación para todos los implicados en la perfusión. Debe proporcionarse al paciente/cuidador. Debe incluir:
 - Plan de perfusión determinado por el médico responsable del tratamiento que incluirá la dosis, velocidad de perfusión, etc., así como cualquier cambio.
 - Registro de las perfusiones administradas por el encargado de la perfusión, incluido el estado de salud del paciente antes, durante y después de la perfusión, así como las medidas tomadas como respuesta a un acontecimiento adverso.
- En el plan de emergencia, el médico encargado del tratamiento debe detallar cómo reconocer y gestionar las reacciones de hipersensibilidad. El plan de emergencia debe ser adecuado para el paciente concreto.
- El médico es responsable de que el enfermero de atención domiciliaria, paciente y/o cuidador reciban la formación adecuada para preparar, administrar y documentar las perfusiones; son conscientes de los riesgos y están preparados para actuar de forma adecuada en caso de emergencia, incluida la comunicación de los acontecimientos adversos al médico responsable del tratamiento.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR - 400 UNIDADES (envase de 1 vial)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VPRIV 400 unidades polvo para solución para perfusión
velaglucerasa alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 400 unidades de velaglucerasa alfa.
Tras la reconstitución, un ml de la solución contiene 100 unidades de velaglucerasa alfa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene:
Sacarosa
Citrato de sodio dihidratado
Ácido cítrico monohidratado
Polisorbato 20
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solo para un único uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la reconstitución y la dilución

Utilizar inmediatamente. No superar las 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

No utilizar si está descolorida o si se observa presencia de partículas extrañas en suspensión.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/646/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR - 400 UNIDADES (envase de 5 viales)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VPRIV 400 unidades polvo para solución para perfusión
velaglucerasa alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 400 unidades de velaglucerasa alfa.
Tras la reconstitución, un ml de la solución contiene 100 unidades de velaglucerasa alfa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene:
Sacarosa
Citrato de sodio dihidratado
Ácido cítrico monohidratado
Polisorbato 20
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión
5 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solo para un único uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la reconstitución y la dilución

Utilizar inmediatamente. No superar las 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

No utilizar si está descolorida o si se observa presencia de partículas extrañas en suspensión.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/646/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR - 400 UNIDADES (envase de 25 viales)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

VPRIV 400 unidades polvo para solución para perfusión
velaglucerasa alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 400 unidades de velaglucerasa alfa.
Tras la reconstitución, un ml de la solución contiene 100 unidades de velaglucerasa alfa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene:

Sacarosa

Citrato de sodio dihidratado

Ácido cítrico monohidratado

Polisorbato 20

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión

25 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solo para un único uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Tras la reconstitución y la dilución

Utilizar inmediatamente. No superar las 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

No utilizar si está descolorida o si se observa presencia de partículas extrañas en suspensión.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/646/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL – 400 UNIDADES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

VPRIV 400 unidades polvo para solución para perfusión
velaglucesasa alfa
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

VPRIV 400 unidades polvo para solución para perfusión velaglucerasa alfa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto (ver la sección 4).

Contenido del prospecto

1. Qué es VPRIV y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar VPRIV
3. Cómo usar VPRIV
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VPRIV
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es VPRIV y para qué se utiliza

VPRIV es una terapia de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo para pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1.

La enfermedad de Gaucher es un trastorno genético provocado por la falta de una enzima o la presencia de una enzima defectuosa, denominada glucocerebrosidasa. Cuando esta enzima está ausente o no actúa correctamente, se acumula una sustancia llamada glucocerebrósido en las células del organismo. La acumulación de este material provoca los signos y síntomas que se presentan en la enfermedad de Gaucher.

VPRIV contiene una sustancia llamada velaglucerasa alfa que está diseñada para reemplazar la enzima que falta o la enzima defectuosa, la glucocerebrosidasa, en los pacientes con enfermedad de Gaucher.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar VPRIV

No use VPRIV

- si es muy alérgico a la velaglucerasa alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de usar VPRIV

- Si recibe tratamiento con VPRIV, puede experimentar efectos adversos durante o después de la perfusión (ver sección 4, Posibles efectos adversos). Estas reacciones se llaman reacciones relacionadas con la perfusión y pueden manifestarse como una reacción de hipersensibilidad con síntomas tales como náuseas, erupción, dificultad para respirar, dolor de espalda, molestias en el pecho (opresión en el pecho), urticaria, dolor en las articulaciones o dolor de cabeza.
- Aparte de los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad, las reacciones relacionadas con la perfusión pueden manifestarse como mareo, tensión arterial alta, cansancio, fiebre, picor, visión borrosa o vómitos.
- Si experimenta alguno de los síntomas, **debe informar a su médico de inmediato.**
- Puede que se le administren otros medicamentos para tratar o ayudar a prevenir reacciones futuras. Estos medicamentos pueden incluir antihistamínicos, antipiréticos y corticoesteroides.

- Si la reacción es grave, su médico detendrá de inmediato la perfusión intravenosa y comenzará a administrarle el tratamiento médico adecuado.
- Si las reacciones son graves y/o hay una pérdida de efecto de este medicamento, su médico le realizará un análisis de sangre para detectar la presencia de anticuerpos que puedan afectar al resultado de su tratamiento.
- El médico o enfermero puede decidir continuar con la administración de VPRIV incluso si experimenta alguna reacción relacionada con la perfusión. Su estado se supervisará estrechamente.

Informe a su médico si anteriormente ha experimentado alguna reacción relacionada con la perfusión con alguna otra TSE para la enfermedad de Gaucher.

Niños

No utilizar en niños menores de 4 años, ya que no se tiene ninguna experiencia en el uso de este medicamento en este grupo de edad.

Uso de VPRIV con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo

La enfermedad de Gaucher puede mostrarse más activa en la mujer durante el embarazo y las semanas posteriores al parto. Las mujeres con enfermedad de Gaucher que estén embarazadas o que estén considerando quedarse embarazadas deben consultar con su médico antes de usar este medicamento.

Lactancia

Se desconoce si VPRIV puede transferirse a la leche materna. Si está dando el pecho o está pensando dar el pecho, debe consultar con su médico antes de recibir este medicamento. Su médico le ayudará a decidir si debe dejar de dar el pecho o si debe interrumpir el uso de VPRIV, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el bebé y los beneficios de VPRIV para la madre.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de VPRIV sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

VPRIV contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar VPRIV

Este medicamento debe utilizarse exclusivamente bajo la debida supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. Debe ser administrado por un médico o profesional de enfermería mediante perfusión intravenosa.

Dosis

La dosis recomendada es de 60 unidades/kg administradas cada dos semanas.

Si actualmente está recibiendo tratamiento para la enfermedad de Gaucher con otra TSE y su médico desea cambiarlo a VPRIV, inicialmente puede recibir VPRIV a la misma dosis y frecuencia que haya estado recibiendo la otra TSE.

Uso en niños y adolescentes

VPRIV puede darse a niños y adolescentes (de 4 a 17 años de edad) en la misma dosis y frecuencia que en los adultos.

Uso en pacientes de edad avanzada

VPRIV puede administrarse a pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad) a la misma dosis y frecuencia que en adultos.

Respuesta al tratamiento

Su médico controlará su respuesta al tratamiento, y puede modificar la dosis (en más o en menos) a lo largo del tiempo.

Si tolera bien las perfusiones en la clínica, es posible que su médico o un profesional de enfermería se las administre en su hogar.

Administración

VPRIV se suministra en un vial en forma de polvo compactado que se mezcla con agua estéril y se diluye posteriormente en solución para perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) antes de la perfusión intravenosa.

Una vez preparado, su médico o enfermero le administrará el medicamento por goteo en una vena (por perfusión intravenosa) durante un periodo de 60 minutos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, VPRIV puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Con frecuencia (puede afectar a 1 de cada 10 personas), los pacientes experimentaron una reacción alérgica grave, con dificultad para respirar, molestias en el pecho (opresión torácica), náuseas, inflamación del rostro, labios, lengua o garganta (reacciones anafilácticas/anafilactoides). También son frecuentes las reacciones alérgicas de la piel como urticaria, erupción grave o picor. Si se produjera cualquiera de estas reacciones, infórmelo de inmediato a su médico.

La mayoría de los efectos adversos, incluidas las reacciones alérgicas, se produjeron durante la perfusión o poco tiempo después. Estas reacciones se llaman reacciones relacionadas con la perfusión. Otras reacciones relacionadas con la perfusión que se produjeron con mucha frecuencia (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) incluyen dolor de cabeza, mareo, fiebre/aumento de la temperatura corporal, dolor de espalda, dolor en las articulaciones y cansancio, así como aumento de la presión arterial (comunicado con frecuencia), visión borrosa y vómitos (comunicado con poca frecuencia). Si se produjera cualquiera de estas reacciones, infórmelo de inmediato a su médico.

Entre los demás efectos adversos se incluyen:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- dolor en los huesos
- debilidad/pérdida de fuerza
- dolor de estómago

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- prolongación del tiempo que tarda una herida en dejar de sangrar que puede ocasionar un fácil sangrado, hemorragias espontáneas y formación de hematomas
- enrojecimiento de la piel
- aceleración de los latidos del corazón
- desarrollo de anticuerpos contra VPRIV (ver sección 2)
- disminución de la presión arterial

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de VPRIV

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje y en la etiqueta después de las letras CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Solución reconstituida y diluida para perfusión:

Utilizar inmediatamente. No superar las 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

No utilice VPRIV si la solución está descolorida o si presenta partículas extrañas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de VPRIV

- El principio activo es velaglucerasa alfa.
Cada vial contiene 400 unidades de velaglucerasa alfa.
Tras la reconstitución, un ml de solución contiene 100 unidades de velaglucerasa alfa.
- Los demás componentes son sacarosa, citrato de sodio dihidratado, ácido cítrico monohidratado y polisorbato 20 (ver sección 2 “VPRIV contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Vial de vidrio de 20 ml con un polvo de color blanco a blanquecino para solución para perfusión.

Paquetes de 1, 5 o 25 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsables de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También presenta enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

VPRIV es un polvo para solución para perfusión. Requiere reconstitución y dilución, y está previsto únicamente para perfusión intravenosa. VPRIV es exclusivamente para un solo uso, y se administra a través de un filtro de 0,2 o 0,22 µm. Desechar toda solución no utilizada. VPRIV no debe perfundirse con otros medicamentos en la misma perfusión, ya que no se ha evaluado la compatibilidad en solución con otros productos. El volumen total de la perfusión debe administrarse en un periodo de 60 minutos.

Utilizar técnicas asépticas.

Preparar VPRIV de la siguiente forma:

1. Determine la cantidad de viales por reconstituir en función del peso del paciente y la dosis indicada.
2. Retire la cantidad necesaria de viales de la nevera. Reconstituya cada vial utilizando agua estéril para inyectables:

Tamaño del vial	Agua estéril para inyectables
400 unidades	4,3 ml

3. Una vez reconstituido mezclar los viales suavemente. No debe agitarse.
4. Antes de la dilución inspeccione visualmente la solución en los viales; la solución debe ser transparente a ligeramente opalescente, e incolora; no la utilice si la solución está descolorida o si se observa presencia de partículas extrañas en suspensión.
5. Retire el volumen calculado del fármaco de la correspondiente cantidad de viales. Quedará un resto de solución en el vial:

Tamaño del vial	Volumen extraíble
400 unidades	4,0 ml

6. Diluya el volumen total requerido se diluye en 100 ml de solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Mezclar suavemente. No debe agitarse. Inicie la perfusión dentro de las 24 horas posteriores al momento de la reconstitución.

Desde el punto de vista microbiológico, utilice el medicamento inmediatamente. Si no lo utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de la utilización son responsabilidad del usuario. No supere las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

No tire el medicamento por los desagües ni a la basura. Elimine el medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él de acuerdo con la normativa local.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, registre claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.