

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VPRIV 200 unités poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 200 unités* de vélaglucérase alfa.

Après reconstitution, un ml de solution contient 100 unités de vélaglucérase alfa.

*Une unité enzymatique est définie par la quantité d'enzyme nécessaire à la conversion d'une micromole de p-nitrophényl β -D-glucopyranoside en p-nitrophénol en une minute à 37°C.

La vélaglucérase alfa est produite par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée de fibroblastes humains HT-1080.

Excipients :

Un flacon contient 6,07 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion

Poudre blanche à blanchâtre

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VPRIV est un traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

4.2 Posologie et mode d'administration

VPRIV doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Gaucher. Une administration à domicile supervisée par un professionnel de santé peut être envisagée uniquement chez les patients ayant reçu au moins trois perfusions et tolérant bien leurs perfusions.

Posologie

La posologie recommandée est de 60 unités/kg une semaine sur deux.

Des ajustements posologiques sont possibles et devront être décidés au cas par cas en fonction des objectifs thérapeutiques atteints et de leur évolution. Les études cliniques ont évalué des doses comprises entre 15 et 60 unités/kg administrées une semaine sur deux. Les doses supérieures à 60 unités/kg n'ont pas été étudiées.

Populations spécifiques

Enzymothérapie substitutive en cours

Les patients recevant déjà une enzymothérapie substitutive par imiglucérase pour une maladie de Gaucher de type 1 peuvent être traités par VPRIV en utilisant la même dose et la même fréquence.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

D'après les connaissances actuelles sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la vélaglucérase alfa, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Voir rubrique 5.2.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Quatre des 94 patients (5 %) ayant reçu de la vélaglucérase alfa au cours des études cliniques étaient âgés de 65 ans et plus. Les données limitées n'indiquent pas qu'il est nécessaire d'ajuster la posologie pour cette population spécifique.

Population pédiatrique

Vingt des 94 patients (21 %) ayant reçu de la vélaglucérase alfa au cours des études cliniques étaient des enfants/adolescents âgés de 4 à ≤ 17 ans. Les profils d'efficacité et de sécurité étaient similaires tant chez l'adulte que chez l'enfant/adolescent. Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations.

Mode d'administration

Voie intraveineuse exclusivement.

À administrer au cours d'une perfusion IV de 60 minutes, avec usage d'un filtre de 0,22 μm .

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de VPRIV, voir rubrique 6.6, ainsi que la fin de la notice.

4.3 Contre-indications

Réaction allergique sévère à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients au cours des études cliniques. Comme avec tous les médicaments à base de protéines injectés par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité sont possibles. En conséquence, le matériel médical approprié doit être facilement disponible lorsque la vélaglucérase alfa est administrée. En cas de réaction sévère, il convient de suivre les standards des mesures médicales du traitement d'urgence.

Le traitement devra être envisagé avec une attention particulière chez les patients ayant présenté des symptômes d'hypersensibilité à un autre type d'enzymothérapie substitutive.

Réactions liées à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion étaient les réactions indésirables les plus fréquemment observées chez les patients traités dans les études cliniques. La plupart d'entre elles étaient d'intensité légère. Les symptômes associés les plus fréquemment observés étaient : céphalées, sensations vertigineuses, hypotension, hypertension, nausées, fatigue/asthénie et pyrexie/élévation de la température corporelle. Chez les patients naïfs de traitement, la majorité des réactions liées à la perfusion ont été observées au cours des 6 premiers mois de traitement.

La prise en charge des réactions liées à la perfusion doit être fonction de la sévérité de la réaction et peut inclure : une réduction du débit de perfusion, un traitement médicamenteux tel que des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes, et/ou l'interruption puis la reprise de la perfusion avec une durée de perfusion plus longue.

Un traitement préalable par antihistaminiques et/ou corticostéroïdes est susceptible d'empêcher l'apparition de réactions ultérieures dans ces situations où un traitement symptomatique était requis. Au cours des études cliniques, la prémédication avant perfusion de vélaglucérase alfa n'a pas été systématiquement instaurée chez les patients.

Immunogénicité

Il est possible que les anticorps jouent un rôle dans les réactions observées chez les patients traités par vélaglucérase alfa. Afin d'évaluer davantage cette corrélation, en cas de réaction liée à la perfusion sévère ou d'absence d'effet ou de perte d'effet chez un patient, il convient de tester la présence d'anticorps et d'informer la société des résultats obtenus.

Au cours des études cliniques, un des 94 patients (1 %) a développé des anticorps IgG anti-vélaglucérase alfa. Un dosage *in vitro* des anticorps chez ce patient a montré qu'il s'agissait d'anticorps neutralisants. Aucune réaction à la perfusion n'a été rapportée chez ce patient. Aucun des patients n'a développé d'anticorps IgE anti-vélaglucérase alfa.

Sodium

Ce médicament contient 6,07 mg de sodium par flacon ; en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

En cas de grossesse chez une patiente ayant une maladie de Gaucher, une période d'exacerbation de l'activité de la maladie pendant la grossesse et la puerpéralité est possible. Il convient de bien peser les bénéfices et les risques du traitement à chaque grossesse. Une surveillance étroite de la grossesse et des manifestations cliniques de la maladie de Gaucher est nécessaire pour une adaptation thérapeutique individuelle.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la vélaglucérase alfa chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal. Il convient d'user de prudence en cas de prescription chez la femme enceinte.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée issue d'études réalisées chez la femme allaitant. On ne sait pas si la vélaglucérase alfa est excrétée dans le lait maternel. Étant donné le nombre important de substances actives passant dans le lait maternel, il convient d'user de prudence en cas de prescription chez la femme allaitant.

Fécondité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VPRIV n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les données décrites ci-dessous reflètent une exposition au produit chez 94 patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 ayant reçu de la vélaglucérase alfa à des posologies comprises entre 15 et 60 unités/kg une semaine sur deux au cours de 5 études cliniques. Cinquante-quatre d'entre eux étaient naïfs d'enzymothérapie substitutive et 40 patients sont passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par VPRIV. Les patients étaient âgés de 4 à 71 ans (au moment de leur premier cycle de traitement par VPRIV) et incluaient 46 hommes et 48 femmes.

Les réactions indésirables les plus graves observées chez les participants à ces études étaient des réactions d'hypersensibilité.

Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient des réactions liées à la perfusion. Les symptômes les plus fréquents associés à ce type de réactions étaient : céphalées, sensations vertigineuses, hypotension, hypertension, nausées, fatigue/asthénie et pyrexie/température augmentée (voir rubrique 4.4 pour plus d'informations). La seule réaction indésirable ayant entraîné l'interruption du traitement était une réaction à la perfusion.

Le Tableau 1 recense les événements indésirables rapportés chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Chaque événement est présenté par classe de systèmes d'organes et par fréquence, conformément à la convention MedDRA, selon l'ordre de fréquence suivant : Très fréquent ($\geq 1/10$) et Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Événements indésirables rapportés sous VPRIV chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1

Classe de systèmes d'organes	Événement indésirable	
	Très fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		réaction d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	céphalées, sensations vertigineuses	
Affections cardiaques		tachycardie
Affections vasculaires		hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices
Affections gastro-intestinales		douleurs abdominales/douleurs abdominales hautes, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	douleurs osseuses, arthralgies, dorsalgies	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	réaction liée à la perfusion, asthénie/fatigue, pyrexie/température augmentée	
Investigations		temps de céphaline activée allongé, développement d'anticorps neutralisants

Population pédiatrique

Les études cliniques incluant des enfants et des adolescents âgés de 4 à ≤ 17 ans ont montré un profil de sécurité de VPRIV similaire à celui de l'adulte.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune donnée concernant un cas de surdosage par vélagluçérase alfa. La dose maximale de vélagluçérase alfa testée au cours des études cliniques était de 60 unités/kg. Voir rubrique 4.4.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme – enzymes, code ATC : A16AB10

La maladie de Gaucher est une maladie génétique à transmission autosomique récessive caractérisée par des mutations du gène GBA responsables d'un déficit en une enzyme lysosomale, la bêta-glucocérébrosidase. Ce déficit enzymatique entraîne des dépôts de glucocérébroside dans les macrophages principalement et engendre la formation de cellules spumeuses appelées « cellules de Gaucher ». Dans cette maladie de surcharge lysosomale, les caractéristiques cliniques traduisent la distribution des cellules de Gaucher au niveau hépatique, splénique, médullaire, osseux et pulmonaire. L'accumulation de glucocérébroside dans le foie et la rate entraîne une hépatosplénomégalie. L'atteinte osseuse entraîne des anomalies et des malformations du squelette, ainsi que des crises douloureuses osseuses. Les dépôts médullaires et la séquestration splénique sont responsables d'une anémie et d'une thrombopénie cliniquement significatives.

La substance active de VPRIV, la vélaglucérase alfa, est produite par activation génique dans une lignée de cellules humaines. La vélaglucérase alfa est une glycoprotéine. Ce monomère d'environ 63 kDa est constitué de 497 acides aminés et présente une séquence d'acides aminés identique à l'enzyme produite naturellement (la glucocérébrosidase). On compte cinq sites de N-glycosylation potentiels, quatre d'entre eux étant occupés. La vélaglucérase alfa est fabriquée de telle sorte à contenir en priorité des glycanes hautement mannosylés afin de faciliter l'internalisation de l'enzyme par les cellules phagocytaires cibles via le récepteur au mannose.

La vélaglucérase alfa compense ou remplace la bêta-glucocérébrosidase (l'enzyme responsable de l'hydrolyse du glucocérébroside en glucose et en céramide dans le lysosome) réduisant ainsi la quantité de glucocérébroside accumulé et corrigeant la physiopathologie de la maladie de Gaucher. La vélaglucérase alfa augmente le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire et réduit les volumes hépatique et splénique chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

Dans les études 025EXT et 034, les patients ont eu la possibilité de recevoir leur traitement à domicile. Dans l'étude 025EXT, 7 patients sur les 10 inclus ont pu être traités à domicile au moins une fois au cours des 60 mois de traitement. Dans l'étude 034, 25 patients sur les 40 inclus ont pu être traités à domicile au moins une fois au cours de ce protocole de 12 mois.

Profil d'efficacité et de sécurité cliniques

Études portant sur des patients naïfs de traitement

L'étude 025 était une étude en ouvert de 9 mois portant sur 12 adultes (≥ 18 ans) naïfs de traitement enzymatique substitutif (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive au cours des 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude). VPRIV a tout d'abord été administré selon un schéma d'escalade de doses aux trois premiers patients (15, 30, 60 unités/kg), puis les neuf patients restants ont débuté le traitement par une dose de 60 unités/kg.

Des améliorations cliniquement significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées en termes de taux d'hémoglobine et de numération plaquettaire dès 3 mois de traitement, ainsi qu'en termes de volumes hépatique et splénique à 6 et 9 mois de traitement par VPRIV.

Dix patients ayant terminé l'étude 025 ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert (025EXT). Après au moins 12 mois de traitement par VPRIV en continu, on a pu procéder à une réduction progressive de la posologie (de 60 à 30 unités/kg) chez l'ensemble des patients lorsqu'au moins deux des quatre objectifs thérapeutiques de l'enzymothérapie substitutive de « l'Année 1 » pour la maladie de Gaucher de type 1 étaient atteints. Les patients ont reçu des doses comprises entre 30 et 60 unités/kg (dose médiane : 35 unités/kg) une semaine sur deux sur une période allant jusqu'à 60 mois (5 ans). Une activité clinique soutenue a été observée tout au long des 5 années de traitement

(à savoir, amélioration du taux d'hémoglobine et de la numération plaquettaire et diminution des volumes hépatique et splénique).

L'étude 032 était une étude d'efficacité de 12 mois, randomisée, en parallèle, en double aveugle, portant sur 25 patients âgés d'au moins 2 ans et naïfs de traitement de remplacement (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive depuis au moins 30 mois avant leur inclusion à l'étude). Les patients devaient présenter une anémie liée à la maladie de Gaucher et soit une thrombopénie, soit une organomégalie. Après randomisation, les patients ont reçu VPRIV à une dose soit de 45 unités/kg (N=13), soit de 60 unités/kg (N=12) une semaine sur deux.

La dose de vélagluçérase alfa à 60 unités/kg IV une semaine sur deux a montré des améliorations cliniques significatives par rapport aux valeurs initiales du taux d'hémoglobine (+2,4 g/dl) et de la numération plaquettaire (+50,9 x 10⁹/l). Les volumes hépatique et splénique ont quant à eux présenté une réduction de 1,46 à 1,22 fois la normale (réduction moyenne de 17 %) et de 14,0 à 5,75 fois la normale (réduction moyenne de 50 %), respectivement. Des améliorations significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées dans le groupe sous 45 unités/kg en termes de taux d'hémoglobine (+2,4 g/dl) et de numération plaquettaire (+40,9 x 10⁹/l). Les volumes hépatique et splénique ont quant à eux présenté une réduction de 1,40 à 1,24 fois la normale (réduction moyenne de 6 %) et de 14,5 à 9,50 fois la normale (réduction moyenne de 40 %), respectivement.

L'étude 039 était une étude de non-infériorité de 9 mois, randomisée, en double aveugle, avec traitement de référence (imiglucérase) portant sur 34 patients âgés de 2 ans minimum et naïfs de traitement de remplacement (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive au cours des 12 mois précédant leur inclusion à l'étude). Les patients devaient présenter une anémie liée à la maladie de Gaucher et soit une thrombopénie, soit une organomégalie. Les patients ont reçu soit 60 unités/kg de VPRIV (N=17), soit 60 unités/kg d'imiglucérase (N=17) une semaine sur deux.

L'augmentation moyenne absolue par rapport aux valeurs initiales du taux d'hémoglobine était de 1,624 g/dl (± 0,223 écart type) après 9 mois de traitement par VPRIV. Cette augmentation du taux d'hémoglobine s'est révélée cliniquement et statistiquement non-inférieure à l'imiglucérase (différence moyenne entre les traitements [VPRIV - imiglucérase] entre les valeurs initiales et les valeurs à 9 mois) : 0,135 g/dl). Aucune différence statistiquement significative entre VPRIV et l'imiglucérase n'a été observée en termes d'évolution de la numération plaquettaire, des volumes hépatique et splénique après 9 mois de traitement par VPRIV, et d'obtention de la première réponse de l'hémoglobine (à savoir, augmentation de 1 g/dl par rapport aux valeurs initiales).

Étude portant sur des patients passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par VPRIV

L'étude 034 était une étude de sécurité de 12 mois en ouvert portant sur 40 patients âgés de 2 ans minimum ayant reçu un traitement par imiglucérase à des doses s'échelonnant de 15 à 60 unités/kg pendant au minimum 30 mois consécutifs. Les patients devaient avoir reçu l'imiglucérase selon un schéma posologique stable pendant au moins 6 mois avant leur inclusion à l'étude. Le traitement par VPRIV a été administré de manière identique au traitement par imiglucérase tant en termes de nombre d'unités, que de posologie. Le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire ont été évalués en fonction de leur évolution par rapport aux valeurs initiales, lesquelles correspondaient aux valeurs obtenues à la fin de leur traitement par imiglucérase.

Chez les patients passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par VPRIV, le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire se sont maintenus aux niveaux thérapeutiques tout au long des 12 mois de traitement.

Population pédiatrique

L'usage du produit chez cette population spécifique âgée de 4 à 17 ans est soutenu par des résultats issus d'études contrôlées chez des adultes et des enfants/adolescents [20 des 94 patients (21 %)]. Les profils d'efficacité et de sécurité étaient similaires entre les patients adultes et les patients pédiatriques. Les études permettaient l'inclusion de patients âgés de 2 ans et plus et les profils

d'efficacité et de sécurité d'emploi du produit sont supposés similaires jusqu'à l'âge de 2 ans. Toutefois, aucune donnée concernant des enfants âgés de moins de 4 ans n'est disponible à ce jour.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VPRIV dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints de la maladie de Gaucher de type 2 et a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VPRIV dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteints de la maladie de Gaucher de type 1, conformément à la décision du PIP.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les taux sériques de vélaglucérase alfa ont augmenté rapidement pendant les 20 premières minutes de la perfusion de 60 minutes avant de se stabiliser. La C_{max} était généralement atteinte après 40 à 60 minutes de perfusion. Une fois la perfusion terminée, les taux sériques de vélaglucérase alfa chutaient rapidement selon un mode monophasique ou biphasique avec un $t_{1/2}$ moyen compris entre 5 et 12 minutes à des doses de 15, 30, 45 et 60 unités/kg.

La vélaglucérase alfa a présenté un profil pharmacocinétique quasi linéaire (c'est-à-dire d'ordre 1) et une C_{max} et une ASC augmentant presque proportionnellement à la dose, comprise entre 15 et 60 unités/kg. Le volume de distribution à l'état stable était d'environ 10 % de la masse corporelle. La clairance sérique élevée de la vélaglucérase alfa (moyenne comprise entre 6,7 et 7,6 ml/min/kg) est cohérente avec la capture rapide de la vélaglucérase alfa par les macrophages via les récepteurs au mannose.

L'amplitude des clairances de la vélaglucérase alfa chez les patients pédiatriques (N=7, âgés de 4 à 17 ans) était contenue dans l'amplitude de valeurs de clairance des patients adultes (N=15, âgés de 19 à 62 ans). En outre, aucune différence d'ordre pharmacocinétique entre les hommes et les femmes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 n'a été observée.

Aucun des sujets inclus dans les études pharmacocinétiques n'était positif pour les anticorps anti-vélaglucérase alfa les jours d'évaluation de la pharmacocinétique. En conséquence, il n'est pas possible d'évaluer l'effet de la réponse en anticorps sur le profil pharmacocinétique de la vélaglucérase alfa.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Citrates de sodium dihydraté (E331)
Acide citrique monohydraté (E330)
Polysorbate 20

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

18 mois

Solution pour perfusion reconstituée et diluée :

La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C..

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué et/ou dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

200 unités de vélagluçérase alfa en flacon de 5 ml (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle recouvert de résine fluorée) scellé par une bague et une capsule flip-off. Boite de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

VPRIV nécessite d'être reconstitué et dilué et est uniquement destiné à une perfusion intraveineuse. VPRIV est à usage unique et est administré en utilisant un filtre de 0,22 µm.

Respecter les conditions d'asepsie.

Préparer VPRIV de la façon suivante :

1. Le nombre de flacons à reconstituer est déterminé en fonction du poids du patient et de la dose prescrite.
2. Le nombre de flacons nécessaires est sorti du réfrigérateur. Chaque flacon de 200 unités est reconstitué avec 2,2 ml d'eau pour préparations injectables stérile.
3. Une fois le produit reconstitué, mélanger doucement les flacons. Ne pas secouer. Chaque flacon doit contenir un volume extractible de 2,0 ml (100 unités/ml).
4. Avant toute dilution ultérieure, inspecter visuellement la solution contenue dans les flacons. La solution doit être incolore et transparente ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou si des particules étrangères sont présentes.
5. Le volume de médicament calculé est prélevé à partir du nombre de flacons requis et le volume total nécessaire est dilué dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 0,9 % (9 mg/ml) . Mélanger doucement. Ne pas secouer. La perfusion doit débuter dans les 24 heures suivant la reconstitution du produit.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24

Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VPRIV 400 unités poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 400 unités* de vélaglucérase alfa.

Après reconstitution, un ml de solution contient 100 unités de vélaglucérase alfa.

*Une unité enzymatique est définie par la quantité d'enzyme nécessaire à la conversion d'une micromole de p-nitrophényl β -D-glucopyranoside en p-nitrophénol en une minute à 37°C.

La vélaglucérase alfa est produite par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée de fibroblastes humains HT-1080.

Excipients :

Un flacon contient 12,15 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion

Poudre blanche à blanchâtre

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VPRIV est un traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

4.2 Posologie et mode d'administration

VPRIV doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Gaucher. Une administration à domicile supervisée par un professionnel de santé peut être envisagée uniquement chez les patients ayant reçu au moins trois perfusions et tolérant bien leurs perfusions.

Posologie

La posologie recommandée est de 60 unités/kg une semaine sur deux.

Des ajustements posologiques sont possibles et devront être décidés au cas par cas en fonction des objectifs thérapeutiques atteints et de leur évolution. Les études cliniques ont évalué des doses comprises entre 15 et 60 unités/kg administrées une semaine sur deux. Les doses supérieures à 60 unités/kg n'ont pas été étudiées.

Populations spécifiques

Enzymothérapie substitutive en cours

Les patients recevant déjà une enzymothérapie substitutive par imiglucérase pour une maladie de Gaucher de type 1 peuvent être traités par VPRIV en utilisant la même dose et la même fréquence.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

D'après les connaissances actuelles sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la vélaglucérase alfa, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Voir rubrique 5.2.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Quatre des 94 patients (5 %) ayant reçu de la vélaglucérase alfa au cours des études cliniques étaient âgés de 65 ans et plus. Les données limitées n'indiquent pas qu'il est nécessaire d'ajuster la posologie pour cette population spécifique.

Population pédiatrique

Vingt des 94 patients (21 %) ayant reçu de la vélaglucérase alfa au cours des études cliniques étaient des enfants/adolescents âgés de 4 à ≤ 17 ans. Les profils d'efficacité et de sécurité étaient similaires tant chez l'adulte que chez l'enfant/adolescent. Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations.

Mode d'administration

Voie intraveineuse exclusivement.

À administrer au cours d'une perfusion IV de 60 minutes, avec usage d'un filtre de 0,22 μm .

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de VPRIV, voir rubrique 6.6, ainsi que la fin de la notice.

4.3 Contre-indications

Réaction allergique sévère à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients au cours des études cliniques. Comme avec tous les médicaments à base de protéines injectés par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité sont possibles. En conséquence, le matériel médical approprié doit être facilement disponible lorsque la vélaglucérase alfa est administrée. En cas de réaction sévère, il convient de suivre les standards des mesures médicales du traitement d'urgence.

Le traitement devra être envisagé avec une attention particulière chez les patients ayant présenté des symptômes d'hypersensibilité à un autre type d'enzymothérapie substitutive.

Réactions liées à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion étaient les réactions indésirables les plus fréquemment observées chez les patients traités dans les études cliniques. La plupart d'entre elles étaient d'intensité légère. Les symptômes associés les plus fréquemment observés étaient : céphalées, sensations vertigineuses, hypotension, hypertension, nausées, fatigue/asthénie et pyrexie/élévation de la température corporelle. Chez les patients naïfs de traitement, la majorité des réactions liées à la perfusion ont été observées au cours des 6 premiers mois de traitement.

La prise en charge des réactions liées à la perfusion doit être fonction de la sévérité de la réaction et peut inclure : une réduction du débit de perfusion, un traitement médicamenteux tel que des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes, et/ou l'interruption puis la reprise de la perfusion avec une durée de perfusion plus longue.

Un traitement préalable par antihistaminiques et/ou corticostéroïdes est susceptible d'empêcher l'apparition de réactions ultérieures dans ces situations où un traitement symptomatique était requis. Au cours des études cliniques, la prémédication avant perfusion de vélaglucérase alfa n'a pas été systématiquement instaurée chez les patients.

Immunogénicité

Il est possible que les anticorps jouent un rôle dans les réactions observées chez les patients traités par vélaglucérase alfa. Afin d'évaluer davantage cette corrélation, en cas de réaction liée à la perfusion sévère ou d'absence d'effet ou de perte d'effet chez un patient, il convient de tester la présence d'anticorps et d'informer la société des résultats obtenus.

Au cours des études cliniques, un des 94 patients (1 %) a développé des anticorps IgG anti-vélaglucérase alfa. Un dosage *in vitro* des anticorps chez ce patient a montré qu'il s'agissait d'anticorps neutralisants. Aucune réaction à la perfusion n'a été rapportée chez ce patient. Aucun des patients n'a développé d'anticorps IgE anti-vélaglucérase alfa.

Sodium

Ce médicament contient 12,15 mg de sodium par flacon ; en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

En cas de grossesse chez une patiente ayant une maladie de Gaucher, une période d'exacerbation de l'activité de la maladie pendant la grossesse et la puerpéralité est possible. Il convient de bien peser les bénéfices et les risques du traitement à chaque grossesse. Une surveillance étroite de la grossesse et des manifestations cliniques de la maladie de Gaucher est nécessaire pour une adaptation thérapeutique individuelle.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la vélaglucérase alfa chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal. Il convient d'user de prudence en cas de prescription chez la femme enceinte.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée issue d'études réalisées chez la femme allaitant. On ne sait pas si la vélaglucérase alfa est excrétée dans le lait maternel. Étant donné le nombre important de substances actives passant dans le lait maternel, il convient d'user de prudence en cas de prescription chez la femme allaitant.

Fécondité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VPRIV n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les données décrites ci-dessous reflètent une exposition au produit chez 94 patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 ayant reçu de la vélaglucérase alfa à des posologies comprises entre 15 et 60 unités/kg une semaine sur deux au cours de 5 études cliniques. Cinquante-quatre d'entre eux étaient naïfs d'enzymothérapie substitutive et 40 patients sont passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par VPRIV. Les patients étaient âgés de 4 à 71 ans (au moment de leur premier cycle de traitement par VPRIV) et incluaient 46 hommes et 48 femmes.

Les réactions indésirables les plus graves observées chez les participants à ces études étaient des réactions d'hypersensibilité.

Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient des réactions liées à la perfusion. Les symptômes les plus fréquents associés à ce type de réactions étaient : céphalées, sensations vertigineuses, hypotension, hypertension, nausées, fatigue/asthénie et pyrexie/température augmentée (voir rubrique 4.4 pour plus d'informations). La seule réaction indésirable ayant entraîné l'interruption du traitement était une réaction à la perfusion.

Le Tableau 1 recense les événements indésirables rapportés chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Chaque événement est présenté par classe de systèmes d'organes et par fréquence, conformément à la convention MedDRA, selon l'ordre de fréquence suivant : Très fréquent ($\geq 1/10$) et Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Événements indésirables rapportés sous VPRIV chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1

Classe de systèmes d'organes	Événement indésirable	
	Très fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		réaction d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	céphalées, sensations vertigineuses	
Affections cardiaques		tachycardie
Affections vasculaires		hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices
Affections gastro-intestinales		douleurs abdominales/douleurs abdominales hautes, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	douleurs osseuses, arthralgies, dorsalgies	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	réaction liée à la perfusion, asthénie/fatigue, pyrexie/température augmentée	
Investigations		temps de céphaline activée allongé, développement d'anticorps neutralisants

Population pédiatrique

Les études cliniques incluant des enfants et des adolescents âgés de 4 à ≤ 17 ans ont montré un profil de sécurité de VPRIV similaire à celui de l'adulte.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune donnée concernant un cas de surdosage par vélaglucérase alfa. La dose maximale de vélaglucérase alfa testée au cours des études cliniques était de 60 unités/kg. Voir rubrique 4.4.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme – enzymes, code ATC : A16AB10

La maladie de Gaucher est une maladie génétique à transmission autosomique récessive caractérisée par des mutations du gène GBA responsables d'un déficit en une enzyme lysosomale, la bêta-glucocérébrosidase. Ce déficit enzymatique entraîne des dépôts de glucocérébroside dans les macrophages principalement et engendre la formation de cellules spumeuses appelées « cellules de Gaucher ». Dans cette maladie de surcharge lysosomale, les caractéristiques cliniques traduisent la distribution des cellules de Gaucher au niveau hépatique, splénique, médullaire, osseux et pulmonaire. L'accumulation de glucocérébroside dans le foie et la rate entraîne une hépatosplénomégalie. L'atteinte osseuse entraîne des anomalies et des malformations du squelette, ainsi que des crises douloureuses osseuses. Les dépôts médullaires et la séquestration splénique sont responsables d'une anémie et d'une thrombopénie cliniquement significatives.

La substance active de VPRIV, la vélaglucérase alfa, est produite par activation génique dans une lignée de cellules humaines. La vélaglucérase alfa est une glycoprotéine. Ce monomère d'environ 63 kDa est constitué de 497 acides aminés et présente une séquence d'acides aminés identique à l'enzyme produite naturellement (la glucocérébrosidase). On compte cinq sites de N-glycosylation potentiels, quatre d'entre eux étant occupés. La vélaglucérase alfa est fabriquée de telle sorte à contenir en priorité des glycanes hautement mannosylés afin de faciliter l'internalisation de l'enzyme par les cellules phagocytaires cibles via le récepteur au mannose.

La vélaglucérase alfa compense ou remplace la bêta-glucocérébrosidase (l'enzyme responsable de l'hydrolyse du glucocérébroside en glucose et en céramide dans le lysosome) réduisant ainsi la quantité de glucocérébroside accumulé et corrigeant la physiopathologie de la maladie de Gaucher. La vélaglucérase alfa augmente le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire et réduit les volumes hépatique et splénique chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

Dans les études 025EXT et 034, les patients ont eu la possibilité de recevoir leur traitement à domicile. Dans l'étude 025EXT, 7 patients sur les 10 inclus ont pu être traités à domicile au moins une fois au cours des 60 mois de traitement. Dans l'étude 034, 25 patients sur les 40 inclus ont pu être traités à domicile au moins une fois au cours de ce protocole de 12 mois.

Profil d'efficacité et de sécurité cliniques

Études portant sur des patients naïfs de traitement

L'étude 025 était une étude en ouvert de 9 mois portant sur 12 adultes (≥ 18 ans) naïfs de traitement enzymatique substitutif (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive au cours des 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude). VPRIV a tout d'abord été administré selon un schéma d'escalade de doses aux trois premiers patients (15, 30, 60 unités/kg), puis les neuf patients restants ont débuté le traitement par une dose de 60 unités/kg.

Des améliorations cliniquement significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées en termes de taux d'hémoglobine et de numération plaquettaire dès 3 mois de traitement, ainsi qu'en termes de volumes hépatique et splénique à 6 et 9 mois de traitement par VPRIV.

Dix patients ayant terminé l'étude 025 ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert (025EXT). Après au moins 12 mois de traitement par VPRIV en continu, on a pu procéder à une réduction progressive de la posologie (de 60 à 30 unités/kg) chez l'ensemble des patients lorsqu'au moins deux des quatre objectifs thérapeutiques de l'enzymothérapie substitutive de « l'Année 1 » pour la maladie de Gaucher de type 1 étaient atteints. Les patients ont reçu des doses comprises entre 30 et 60 unités/kg (dose médiane : 35 unités/kg) une semaine sur deux sur une période allant jusqu'à 60 mois (5 ans). Une activité clinique soutenue a été observée tout au long des 5 années de traitement

(à savoir, amélioration du taux d'hémoglobine et de la numération plaquettaire et diminution des volumes hépatique et splénique).

L'étude 032 était une étude d'efficacité de 12 mois, randomisée, en parallèle, en double aveugle, portant sur 25 patients âgés d'au moins 2 ans et naïfs de traitement de remplacement (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive depuis au moins 30 mois avant leur inclusion à l'étude). Les patients devaient présenter une anémie liée à la maladie de Gaucher et soit une thrombopénie, soit une organomégalie. Après randomisation, les patients ont reçu VPRIV à une dose soit de 45 unités/kg (N=13), soit de 60 unités/kg (N=12) une semaine sur deux.

La dose de vélagluérase alfa à 60 unités/kg IV une semaine sur deux a montré des améliorations cliniques significatives par rapport aux valeurs initiales du taux d'hémoglobine (+2,4 g/dl) et de la numération plaquettaire (+50,9 x 10⁹/l). Les volumes hépatique et splénique ont quant à eux présenté une réduction de 1,46 à 1,22 fois la normale (réduction moyenne de 17 %) et de 14,0 à 5,75 fois la normale (réduction moyenne de 50 %), respectivement. Des améliorations significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées dans le groupe sous 45 unités/kg en termes de taux d'hémoglobine (+2,4 g/dl) et de numération plaquettaire (+40,9 x 10⁹/l). Les volumes hépatique et splénique ont quant à eux présenté une réduction de 1,40 à 1,24 fois la normale (réduction moyenne de 6 %) et de 14,5 à 9,50 fois la normale (réduction moyenne de 40 %), respectivement.

L'étude 039 était une étude de non-infériorité de 9 mois, randomisée, en double aveugle, avec traitement de référence (imiglucérase) portant sur 34 patients âgés de 2 ans minimum et naïfs de traitement de remplacement (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive au cours des 12 mois précédant leur inclusion à l'étude). Les patients devaient présenter une anémie liée à la maladie de Gaucher et soit une thrombopénie, soit une organomégalie. Les patients ont reçu soit 60 unités/kg de VPRIV (N=17), soit 60 unités/kg d'imiglucérase (N=17) une semaine sur deux.

L'augmentation moyenne absolue par rapport aux valeurs initiales du taux d'hémoglobine était de 1,624 g/dl (± 0,223 écart type) après 9 mois de traitement par VPRIV. Cette augmentation du taux d'hémoglobine s'est révélée cliniquement et statistiquement non-inférieure à l'imiglucérase (différence moyenne entre les traitements [VPRIV – imiglucérase] entre les valeurs initiales et les valeurs à 9 mois) : 0,135 g/dl). Aucune différence statistiquement significative entre VPRIV et l'imiglucérase n'a été observée en termes d'évolution de la numération plaquettaire, des volumes hépatique et splénique après 9 mois de traitement par VPRIV, et d'obtention de la première réponse de l'hémoglobine (à savoir, augmentation de 1 g/dl par rapport aux valeurs initiales).

Étude portant sur des patients passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par VPRIV

L'étude 034 était une étude de sécurité de 12 mois en ouvert portant sur 40 patients âgés de 2 ans minimum ayant reçu un traitement par imiglucérase à des doses s'échelonnant de 15 à 60 unités/kg pendant au minimum 30 mois consécutifs. Les patients devaient avoir reçu l'imiglucérase selon un schéma posologique stable pendant au moins 6 mois avant leur inclusion à l'étude. Le traitement par VPRIV a été administré de manière identique au traitement par imiglucérase tant en termes de nombre d'unités, que de posologie. Le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire ont été évalués en fonction de leur évolution par rapport aux valeurs initiales, lesquelles correspondaient aux valeurs obtenues à la fin de leur traitement par imiglucérase.

Chez les patients passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par VPRIV, le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire se sont maintenus aux niveaux thérapeutiques tout au long des 12 mois de traitement.

Population pédiatrique

L'usage du produit chez cette population spécifique âgée de 4 à 17 ans est soutenu par des résultats issus d'études contrôlées chez des adultes et des enfants/adolescents [20 des 94 patients (21 %)]. Les profils d'efficacité et de sécurité étaient similaires entre les patients adultes et les patients pédiatriques. Les études permettaient l'inclusion de patients âgés de 2 ans et plus et les profils

d'efficacité et de sécurité d'emploi du produit sont supposés similaires jusqu'à l'âge de 2 ans. Toutefois, aucune donnée concernant des enfants âgés de moins de 4 ans n'est disponible à ce jour.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VPRIV dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints de la maladie de Gaucher de type 2 et a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VPRIV dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteints de la maladie de Gaucher de type 1, conformément à la décision du PIP.

Propriétés pharmacocinétiques

Les taux sériques de vélaglucérase alfa ont augmenté rapidement pendant les 20 premières minutes de la perfusion de 60 minutes avant de se stabiliser. La C_{max} était généralement atteinte après 40 à 60 minutes de perfusion. Une fois la perfusion terminée, les taux sériques de vélaglucérase alfa chutaient rapidement selon un mode monophasique ou biphasique avec un $t_{1/2}$ moyen compris entre 5 et 12 minutes à des doses de 15, 30, 45 et 60 unités/kg.

La vélaglucérase alfa a présenté un profil pharmacocinétique quasi linéaire (c'est-à-dire d'ordre 1) et une C_{max} et une ASC augmentant presque proportionnellement à la dose, comprise entre 15 et 60 unités/kg. Le volume de distribution à l'état stable était d'environ 10 % de la masse corporelle. La clairance sérique élevée de la vélaglucérase alfa (moyenne comprise entre 6,7 et 7,6 ml/min/kg) est cohérente avec la capture rapide de la vélaglucérase alfa par les macrophages via les récepteurs au mannose.

L'amplitude des clairances de la vélaglucérase alfa chez les patients pédiatriques (N=7, âgés de 4 à 17 ans) était contenue dans l'amplitude de valeurs de clairance des patients adultes (N=15, âgés de 19 à 62 ans). En outre, aucune différence d'ordre pharmacocinétique entre les hommes et les femmes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 n'a été observée.

Aucun des sujets inclus dans les études pharmacocinétiques n'était positif pour les anticorps anti-vélaglucérase alfa les jours d'évaluation de la pharmacocinétique. En conséquence, il n'est pas possible d'évaluer l'effet de la réponse en anticorps sur le profil pharmacocinétique de la vélaglucérase alfa.

Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Citrates de sodium dihydraté (E331)
Acide citrique monohydraté (E330)
Polysorbate 20

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Solution pour perfusion reconstituée et diluée :

La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C..

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué et/ou dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

400 unités de vélagluçérase alfa en flacon de 20 ml (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle recouvert de résine fluorée) scellé par une bague et une capsule flip-off. Boite de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

VPRIV nécessite d'être reconstitué et dilué et est uniquement destiné à une perfusion intraveineuse. VPRIV est à usage unique et est administré en utilisant un filtre de 0,22 µm.

Respecter les conditions d'asepsie.

Préparer VPRIV de la façon suivante :

1. Le nombre de flacons à reconstituer est déterminé en fonction du poids du patient et de la dose prescrite.
2. Le nombre de flacons nécessaires est sorti du réfrigérateur. Chaque flacon de 400 unités est reconstitué avec 4,3 ml d'eau pour préparations injectables stérile.
3. Une fois le produit reconstitué, mélanger doucement les flacons. Ne pas secouer. Chaque flacon doit contenir un volume extractible de 4,0 ml (100 unités/ml).
4. Avant toute dilution ultérieure, inspecter visuellement la solution contenue dans les flacons. La solution doit être incolore et transparente ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou si des particules étrangères sont présentes.
5. Le volume de médicament calculé est prélevé à partir du nombre de flacons requis et le volume total nécessaire est dilué dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 0,9 % (9 mg/ml) . Mélanger doucement. Ne pas secouer. La perfusion doit débuter dans les 24 heures suivant la reconstitution du produit.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24

Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

Cell Bank manufacture and storage.
Shire Human Genetic Therapies, Inc
700 Main Street, Cambridge, Massachusetts 021 39
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Shire Human Genetic Therapies AB
Åldermansgatan 13
227 64 Lund
Suède

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet

• **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 5.10 présentée dans le Module 1.8.1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 6.0 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOÎTE - 200 UNITES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VPRIV 200 Unités poudre pour solution pour perfusion
vélaglucérase alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 200 unités de vélaglucérase alfa.
Après reconstitution, un ml de solution contient 100 unités de vélaglucérase alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose
Citrates de sodium, dihydraté
Acide citrique, monohydraté
Polysorbate 20
Contient du sodium, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

<Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON - 200 UNITES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

VPRIV 200 U poudre pour solution pour perfusion
vélaglucérase alfa
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

200 unités

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE - 400 UNITES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VPRIV 400 Unités poudre pour solution pour perfusion
vélaglucérase alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 400 unités de vélaglucérase alfa.
Après reconstitution, un ml de solution contient 100 unités de vélaglucérase alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose
Citrates de sodium, dihydraté
Acide citrique, monohydraté
Polysorbate 20
Contient du sodium, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

<Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON - 400 UNITES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

VPRIV 400 U poudre pour solution pour perfusion
vélaglucérase alfa
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

400 unités

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

VPRIV 200 unités, poudre pour solution pour perfusion VPRIV 400 unités, poudre pour solution pour perfusion vélaglucérase alfa

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que VPRIV et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser VPRIV
3. Comment utiliser VPRIV
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver VPRIV
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VPRIV ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

VPRIV est un traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué chez les personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type 1.

La maladie de Gaucher est une maladie génétique due à l'absence ou au mauvais fonctionnement de l'enzyme appelée glucocérébrosidase. Lorsque cette enzyme est absente ou ne fonctionne pas correctement, une substance appelée glucocérébroside se dépose à l'intérieur des cellules de l'organisme. Le dépôt de cette substance entraîne les signes et les symptômes caractéristiques de la maladie de Gaucher.

VPRIV est un traitement qui permet de remplacer l'enzyme glucocérébrosidase absente ou ne fonctionnant pas correctement chez les patients atteints de la maladie de Gaucher.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER VPRIV

N'utilisez jamais VPRIV

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la vélaglucérase alfa ou à l'un des autres composants contenus dans VPRIV.

Faites attention avec VPRIV

- Lors de votre traitement par VPRIV, il est possible que vous présentiez un effet secondaire pendant la perfusion du produit ou suite à celle-ci (voir la rubrique 4 intitulée « Quels sont les effets secondaires potentiels »). Cette réaction est appelée « réaction liée à la perfusion » et peut parfois être très grave.
- Ce type de réaction peut entraîner l'apparition des symptômes suivants : vertiges, maux de tête, nausées, augmentation ou baisse de la pression sanguine, fatigue et fièvre. Si vous réagissez d'une quelconque manière lors de la perfusion, **vous devez en informer votre médecin immédiatement.**
- En cas de réaction liée à la perfusion, des médicaments supplémentaires peuvent vous être prescrits, afin de traiter la réaction et d'empêcher qu'un tel événement ne se répète ; par exemple, des antihistaminiques, des antipyrétiques ou des corticostéroïdes.

- Si la réaction liée à la perfusion est très grave, votre médecin interrompra immédiatement la perfusion par intraveineuse et débutera un traitement approprié.
- La plupart du temps, VPRIV peut vous être administré même si vous présentez une réaction liée à la perfusion.

Si vous avez déjà fait une réaction liée à la perfusion ou une réaction allergique au cours d'autres traitements enzymatiques substitutifs pour votre maladie de Gaucher, parlez-en à votre médecin.

Enfants

VPRIV ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin.

Grossesse et allaitement

La maladie de Gaucher peut devenir plus active chez la femme enceinte et pendant les quelques semaines suivant la naissance de son enfant. Il est donc impératif d'en discuter avec votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Aucune étude sur VPRIV n'a été menée chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère de VPRIV. Il convient d'user de prudence lorsque VPRIV est utilisé au cours de la grossesse.

Aucune étude sur VPRIV n'a été menée chez la femme allaitant. On ne sait pas si VPRIV peut passer dans le lait maternel, mais l'enzyme contenue dans VPRIV est une protéine que le nourrisson est susceptible de digérer. Une utilisation prudente de VPRIV est recommandée au cours de l'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

VPRIV n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Informations importantes sur l'un des composants de VPRIV

Chaque flacon de 200 unités de médicament contient 6,07 mg de sodium. Chaque flacon de 400 unités de médicament contient 12,15 mg de sodium.

Cette donnée est à prendre en compte chez les patients suivant un régime pauvre en sel.

3. COMMENT UTILISER VPRIV

VPRIV doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie de Gaucher. VPRIV doit être administré par un médecin ou une infirmière en perfusion intraveineuse.

Posologie

La dose habituelle est de 60 unités/kg une semaine sur deux.

Si vous recevez actuellement un autre traitement enzymatique substitutif pour votre maladie de Gaucher et que votre médecin décide de changer votre traitement pour VPRIV, vous pourrez commencer à recevoir VPRIV à la même dose et à la même fréquence que votre ancien traitement. Les études cliniques menées sur VPRIV ont utilisé des doses comprises entre 15 Unités/kg et 60 Unités/kg.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Il est possible d'utiliser VPRIV chez l'enfant et chez l'adolescent (âgés de 2 à ≤ 17 ans) à la même dose et à la même fréquence que chez l'adulte.

Réponse au traitement

Le médecin surveillera attentivement votre réponse au traitement et décidera éventuellement de modifier la dose de produit administrée (augmentation ou diminution de la dose) avec le temps.

Si vous tolérez bien les perfusions qui vous sont administrées à l'hôpital/clinique, il est possible qu'un médecin ou une infirmière vous administre votre traitement à domicile.

Administration

VPRIV se présente sous la forme de flacons contenant une poudre compacte à mélanger à de l'eau stérile, puis à diluer dans du chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) avant de procéder à la perfusion.

Une fois préparé, VPRIV est administré par un médecin ou une infirmière par l'intermédiaire d'un goutte-à-goutte placé dans une veine (perfusion intraveineuse) pendant une période de 60 minutes.

Si vous avez utilisé plus de VPRIV que vous n'auriez dû

Si vous vous sentez mal au cours de la perfusion, informez-en votre médecin ou l'infirmière immédiatement.

Si vous oubliez d'utiliser VPRIV

Si vous avez manqué une perfusion, merci de contacter votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser VPRIV

Parlez à votre médecin de possibles changements de traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, VPRIV peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Au cours des études cliniques, les effets secondaires de VPRIV sont principalement apparus au cours de la perfusion ou peu de temps après celle-ci (réactions liées à la perfusion). Ces effets secondaires ont inclus : maux de tête, vertiges, baisse de la pression sanguine, augmentation de la pression sanguine, nausées, fatigue et fièvre/augmentation de la température du corps. Si vous ressentez un de ces effets secondaires, veuillez en informer votre médecin immédiatement. La majorité de ces effets secondaires étaient d'intensité légère.

Cependant, quelques patients ont présenté des réactions allergiques cutanées, telles qu'une éruption cutanée sévère ou des démangeaisons. Un cas de réaction allergique très grave, incluant une difficulté à respirer, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge est également survenu. Si vous présentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

La fréquence des effets indésirables potentiels mentionnés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

Très fréquent	concerne plus de 1 patient sur 10
Fréquent	concerne entre 1 et 10 patients sur 100
Peu fréquent	concerne entre 1 et 10 patients sur 1000
Rare	concerne entre 1 et 10 patients sur 10 000
Très rare	concerne moins de 1 patient sur 10 000
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au cours des études avec VPRIV, les effets secondaires suivants ont été observés :

Effets secondaires très fréquents :

- maux de tête
- vertiges
- douleurs osseuses
- douleurs articulaires
- douleurs dorsales
- réactions liées à la perfusion
- sensation de faiblesse/baisse de tonus/fatigue
- fièvre/augmentation de la température du corps

Effets secondaires fréquents :

- douleurs abdominales/nausées
- coagulation du sang anormale
- baisse de la pression artérielle
- augmentation de la pression artérielle
- bouffées vasomotrices (rougeurs du visage)
- rythme cardiaque rapide
- éruption cutanée/urticaire
- réactions allergiques graves
- développement d'anticorps anti-VPRIV

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER VPRIV

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser VPRIV après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le flacon après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou si des particules étrangères sont présentes.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient VPRIV

- La substance active est la vélaglucérase alfa.
Un flacon de poudre de VPRIV 200 Unités contient 200 unités de vélaglucérase alfa.
Un flacon de poudre de VPRIV 400 Unités contient 400 unités de vélaglucérase alfa.
Une fois reconstituée, la solution contient 100 unités de vélaglucérase alfa par ml.

- Les autres composants sont le saccharose, le citrate de sodium dihydraté, l'acide citrique monohydraté et le polysorbate 20.

Qu'est-ce que VPRIV et contenu de l'emballage extérieur

VPRIV est une poudre pour solution pour perfusion qui se présente sous la forme d'une poudre blanche à blanchâtre.

La poudre de VPRIV 200 Unités est disponible en flacon de verre de 5 ml, avec 1 flacon par emballage.

La poudre de VPRIV 400 Unités est disponible en flacon de verre de 20 ml, avec 1 flacon par emballage.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Shire Human Genetic Therapies AB
Åldermansgatan 13
227 64 Lund
Suède

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

Les informations suivantes sont exclusivement destinées aux professionnels de santé :

VPRIV est une poudre pour solution pour perfusion. VPRIV nécessite d'être reconstitué et dilué et est uniquement destiné à la voie intraveineuse. VPRIV est à usage unique et est administré en utilisant un filtre de 0,22 µm. Les flacons sont à usage unique. Éliminer toute solution non utilisée. VPRIV ne doit pas être perfusé sur la même ligne de perfusion que d'autres médicaments, car la compatibilité de la solution avec d'autres médicaments n'a pas été évaluée. Le volume total à perfuser doit être administré sur une période de 60 minutes.

Respecter les conditions d'asepsie.

Il convient de préparer VPRIV de la façon suivante :

1. Commencer par déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids du patient et de la dose prescrite.
2. Sortir le nombre de flacons qui convient du réfrigérateur. Reconstituer chaque flacon avec de l'eau pour préparations injectables stérile :

Taille du flacon :	Eau stérile pour préparations injectables
200 unités	2,2 ml
400 unités	4,3 ml

3. Au cours de la reconstitution, mélanger doucement les flacons. Ne pas secouer.
4. Avant toute dilution ultérieure, inspecter visuellement la solution contenue dans les flacons. La solution doit être incolore et transparente ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou si des particules étrangères sont présentes.
5. Le volume de médicament calculé est prélevé à partir du nombre de flacons requis. La solution qui restera dans le flacon est :

Contenance du flacon :	Volume extractible
200 unités	2,0 ml
400 unités	4,0 ml

6. Le volume total nécessaire est dilué dans 100 ml de solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml). Mélanger doucement. Ne pas secouer. Débuter impérativement la perfusion dans les 24 heures suivant la reconstitution du produit.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.