

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VPRIV 400 μονάδες κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 μονάδες* βελαγλουκεράσης άλφα**.
Μετά την ανασύσταση, ένα ml από το διάλυμα περιέχει 100 μονάδες βελαγλουκεράσης άλφα.

*Μια μονάδα ενζύμου είναι η ποσότητα ενζύμου που απαιτείται προκειμένου να μετατραπεί ένα micromole π-νιτροφαινυλ β-D-γλυκοκυρανοζιδίου σε π-νιτροφαινόλη ανά λεπτό στους 37 °C.

**παράγεται σε μια HT-1080 ινοβλαστική ανθρώπινη κυτταρική σειρά μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 12,15 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το VPRIV ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία ενζυμικής αντικατάστασης (ERT) για ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου 1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με VPRIV θα πρέπει να επιβλέπεται από γιατρό πειραμένο στη διαχείριση ασθενών με νόσο Gaucher.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 μονάδες/kg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Ρυθμίσεις της δοσολογίας μπορούν να γίνουν σε εξατομικευμένη βάση, με βάση την επίτευξη και τη διατήρηση των θεραπευτικών στόχων. Κλινικές μελέτες έχουν αξιολογήσει δόσεις που κυμαίνονται από 15 έως 60 μονάδες/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Δόσεις υψηλότερες από 60 μονάδες/kg δεν έχουν μελετηθεί.

Οι ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν θεραπεία ενζυμικής αντικατάστασης με ιμιγλουκεράση για τη νόσο Gaucher τύπου 1 μπορούν να μεταπηδήσουν σε VPRIV, χρησιμοποιώντας την ίδια δόση και συχνότητα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να γίνει χορήγηση εντός του ίδιου εύρους δόσης (15 έως 60 μονάδες/kg) όπως σε άλλους ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βάσει της τρέχουσας γνώσης για τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της βελαγλουκεράσης άλφα (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται ρύθμιση της δοσολογίας για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία βάσει της τρέχουσας γνώσης για τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της βελαγλουκεράσης άλφα (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Είκοσι από τους 94 ασθενείς (21%) που έλαβαν βελαγλουκεράση άλφα κατά τις κλινικές μελέτες ήταν σε εύρος παιδιατρικής και εφηβικής ηλικίας (4 έως 17 ετών). Τα προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια μεταξύ παιδιατρικών και ενήλικων ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1 για λοιπές πληροφορίες).

Δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βελαγλουκεράσης άλφα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση με ενδοφλέβια έγχυση μόνο.

Πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 60 λεπτών.

Πρέπει να χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 ή 0,22 μm.

Η κατ' οίκον χορήγηση υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας μπορεί να εξεταστεί μόνο για ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον τρεις εγχύσεις και οι οποίοι ανέχονταν καλά τις εγχύσεις που τους έγιναν. Κατάλληλη ιατρική υποστήριξη, συμπεριλαμβανομένου επαρκώς εκπαιδευμένου προσωπικού σε μέτρα έκτακτης ανάγκης, θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμη όταν χορηγείται η βελαγλουκεράση άλφα. Εάν εμφανιστούν αναφυλακτικές ή άλλες οξείες αντιδράσεις, διακόψτε αμέσως την έγχυση και ξεκινήστε κατάλληλη ιατρική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή αλλεργική αντίδραση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου, πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων συμβατών με αναφυλαξία, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Η

πλειοψηφία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας εμφανίζεται συνήθως έως και 12 ώρες μετά την έγχυση. Στα πιο συχνά αναφερθέντα συμπτώματα υπερευαισθησίας περιλαμβάνονται ναυτία, εξάνθημα, δύσπνοια, οσφυαλγία, θωρακική δυσφορία (συμπεριλαμβανομένου του αισθήματος σφιξίματος στο θώρακα), κνίδωση, αρθραλγία και κεφαλαλγία.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση ορίζεται ως οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου που εμφανίζεται εντός 24 ωρών μετά την έναρξη έγχυσης της βελαγλουκεράσης άλφα. Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR) ήταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές μελέτες. Μια IRR συχνά εμφανίζεται ως αντίδραση υπερευαισθησίας. Τα πιο συχνά αναφερθέντα συμπτώματα υπερευαισθησίας περιλαμβάνουν ναυτία, εξάνθημα, δύσπνοια, οσφυαλγία, θωρακική δυσφορία (συμπεριλαμβανομένου του αισθήματος σφιξίματος στο θώρακα), κνίδωση, αρθραλγία και κεφαλαλγία. Συμπτώματα συμβατά με αναφυλαξία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Εκτός από συμπτώματα που σχετίζονται με αντιδράσεις υπερευαισθησίας, IRRs ενδέχεται να εμφανιστούν όπως κόπωση, ζάλη, πυρεξία, αύξηση στην αρτηριακή πίεση, κνησμός, θαμπή όραση ή έμετος. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία, η πλειονότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση παρατηρήθηκαν κατά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας.

Πρόληψη και αντιμετώπιση αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων υπερευαισθησίας

Η αντιμετώπιση των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση θα πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα της αντίδρασης, και να περιλαμβάνει μείωση του ρυθμού έγχυσης, θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα όπως αντιϊσταμινικά, αντιπυρετικά ή/και κορτικοστεροειδή, ή/και διακοπή και επανέναρξη της θεραπείας με αυξημένο χρόνο έγχυσης.

Λόγω του κινδύνου αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, κατάλληλη ιατρική υποστήριξη, συμπεριλαμβανομένου επαρκώς εκπαιδευμένου σε μέτρα έκτακτης ανάγκης προσωπικού, θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμη όταν χορηγείται η βελαγλουκεράση άλφα. Εάν εμφανιστούν αναφυλακτικές ή άλλες οξείες αντιδράσεις, σε κλινική ή κατ' οίκον, διακόψτε αμέσως την έγχυση και ξεκινήστε κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Για ασθενείς που αναπτύσσουν αναφυλαξία κατ' οίκον θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο η θεραπεία να συνεχίζεται σε περιβάλλον κλινικής.

Η θεραπεία θα πρέπει να προσεγγιστεί με προσοχή σε ασθενείς που παρουσίασαν συμπτώματα υπερευαισθησίας στη βελαγλουκεράση άλφα ή σε άλλη θεραπεία ενζυμικής αντικατάστασης.

Η προθεραπεία με αντιϊσταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή ενδέχεται να αποτρέψει επακόλουθες αντιδράσεις σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου απαιτήθηκε συμπτωματική θεραπεία.

Ανοσογονικότητα

Τα αντισώματα ενδέχεται να διαδραματίσουν ρόλο σε αντιδράσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία και οι οποίες παρατηρήθηκαν με τη χρήση της βελαγλουκεράσης άλφα. Προκειμένου να αξιολογηθεί η σχέση, σε περιπτώσεις σοβαρών αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση και σε περιπτώσεις έλλειψης ή απώλειας της δράσης, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία αντισωμάτων και τα αποτελέσματα θα πρέπει να αναφέρονται στην εταιρία.

Στις κλινικές μελέτες για τη χορήγηση της Άδειας Κυκλοφορίας ένας από τους 94 (1%) ασθενείς ανέπτυξε IgG-τάξης αντισώματα στη βελαγλουκεράση άλφα. Σε αυτή τη μία περίπτωση, τα αντισώματα καθορίστηκε ότι είναι εξουδετερωτικά σε έναν *in vitro* προσδιορισμό.

Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε IgE αντισώματα στην βελαγλουκεράση άλφα.

Δεν αναφέρθηκαν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση.

Περίοδος μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Μετά τη κυκλοφορία του προϊόντος, κατά τη διάρκεια μελέτης επέκτασης, ένας ασθενής ανέπτυξε IgG αντισώματα στη θεραπεία με VPRIV. Επιπλέον, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αναφέρθηκαν μερικά περιστατικά θετικών εξουδετερωτικών αντισωμάτων και έλλειψη δράσης.

Νάτριο

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 12,15 mg νατρίου ανά φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 0,06% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου 2 g για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι ασθενείς που έχουν τη νόσο Gaucher και μένουν έγκυες ενδέχεται να παρουσιάσουν ένα διάστημα αυξημένης δραστηριότητας της νόσου κατά την εγκυμοσύνη και τη λοχεία. Αξιολόγηση κινδύνου/οφέλους απαιτείται για γυναίκες με νόσο Gaucher που σκέφτονται να κυοφορήσουν.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βελαγλουκεράσης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Στενή παρακολούθηση της εγκυμοσύνης και των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου Gaucher είναι απαραίτητες για την εξατομίκευση της θεραπείας. Η χορήγηση σε έγκυες γυναίκες πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή.

Θηλασμός

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της βελαγλουκεράσης άλφα ή των μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα. Η βελαγλουκεράση είναι συνθετική μορφή της β-γλυκοκερεμπροσιδάσης που αποτελεί φυσιολογικό συστατικό του ανθρώπινου γάλακτος. Μελέτες με άλλες μορφές του ενζύμου έχουν βρει πολύ χαμηλά επίπεδα του ενζύμου στο μητρικό γάλα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με VPRIV, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν παρουσίασαν αποδείξεις διαταραγμένης γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το VPRIV δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες ήταν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (2,1%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (39,4%). Τα πιο συχνά παρατηρούμενα συμπτώματα αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση ήταν: κεφαλαλγία, ζάλη, υπόταση, υπέρταση, ναυτία, κόπωση/εξασθένιση, και πυρεξία/αυξημένη θερμοκρασία σώματος (βλ. παράγραφο 4.4 για λοιπές πληροφορίες). Η μόνο ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας ήταν μια αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου 1 αναφέρονται στον Πίνακα 1. Οι πληροφορίες παρουσιάζονται κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα σύμφωνα με τη συνθήκη MedDRA. Η συχνότητα ορίζεται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το VPRIV σε ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου 1

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια		
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβάνουν αλλεργική δερματίτιδα και αναφυλακτικές*/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία, ζάλη		
Οφθαλμικές διαταραχές			θαμπή όραση*
Καρδιακές διαταραχές		ταχυκαρδία	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		δύσπνοια*	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση, υπόταση, έξαψη	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	κοιλιακό άλγος/άλγος άνω κοιλιακής χώρας	ναυτία	έμετος*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός*	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	οστικό άλγος, αρθραλγία, οσφυαλγία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	ενέργεια που σχετίζεται με την έγχυση, εξασθένιση/κόπωση, πυρεξία/αυξημένη θερμοκρασία σώματος	θωρακική δυσφορία*	

Έρευνες		παρατεταμένος ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστικής, θετικά εξουδετερωτικό αντίσωμα	
---------	--	--	--

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από αναφορές μετά την κυκλοφορία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Έμετος

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο έμετος μπορεί να είναι σοβαρής και βαριάς μορφής. Έμετος εκδηλώνεται πιο συχνά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και έως και 24 ώρες μετά την έγχυση.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένος πληθυσμός (≥65 ετών)

Το προφίλ ασφαλείας του VPRIV σε κλινικές μελέτες που περιελάμβαναν ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε άλλους ενήλικες ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφαλείας του VPRIV σε κλινικές μελέτες που περιελάμβαναν παιδιά και εφήβους ηλικίας 4 έως 17 ετών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες αναφορικά με την υπερδοσολογία με βελαγλουκεράση άλφα. Στην πλειονότητα των περιστατικών υπερδοσολογίας, δεν έχουν παρατηρηθεί επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντούτοις, σε περίπτωση τυχαίας ή εκούσιας υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να τίθενται υπό προσεκτική παρατήρηση και η θεραπεία να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Δεν υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο. Η μέγιστη δόση της βελαγλουκεράσης άλφα σε κλινικές μελέτες ήταν 60 μονάδες/kg (βλέπε παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, ένζυμα, κωδικός ATC: A16AB10.

Η νόσος Gaucher είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο GBA, η οποία καταλήγει σε ανεπάρκεια του λυσοσωμικού ενζύμου β-γλυκοκερεβροσιδάση. Αυτή η ενζυμική ανεπάρκεια προκαλεί συσσώρευση της γλυκοκερεβροσιδής κυρίως στα μακροφάγα, δημιουργώντας αφρώδη κύτταρα ή «κύτταρα Gaucher». Σε αυτή τη διαταραχή λυσοσωμικής αποθήκευσης, τα κλινικά χαρακτηριστικά αντανακλούν την κατανομή των κυττάρων Gaucher στο ήπαρ, τον σπλήνα, τον μυελό των οστών, τον σκελετό και τους πνεύμονες. Η συσσώρευση γλυκοεγκεφαλοσιδής στο ήπαρ και τον σπλήνα οδηγεί σε οργανομεγαλία. Η συμμετοχή

των οστών καταλήγει σε σκελετικές ανωμαλίες και δυσμορφίες καθώς και σε κρίσεις οστικού άλγους. Οι εναποθέσεις στο μυελό των οστών και η σπληνική απολυματοποίηση οδηγούν σε κλινικά σημαντική αναιμία και θρομβοπενία.

Η δραστική ουσία του VPRIV είναι η βελαγλουκεράση άλφα, η οποία παράγεται μέσω τεχνολογίας ενεργοποίησης γονιδίων σε μια ανθρώπινη κυτταρική σειρά. Η βελαγλουκεράση άλφα είναι μια γλυκοπρωτεΐνη. Το μονομερές είναι περίπου 63 kDa, έχει 497 αμινοξέα, και την ίδια αμινοξική αλληλουχία με το φυσικά εμφανιζόμενο ανθρώπινο ένζυμο, γλυκοκερεβροσιδάση. Υπάρχουν 5 πιθανά σημεία γλυκοζυλίωσης που συνδέονται στο N-τελικό άκρο, τέσσερα από τα οποία καταλαμβάνονται. Η βελαγλουκεράση άλφα παράγεται ώστε να περιέχει κυρίως υψηλής μαννόζης τύπου γλυκάνες ώστε να διευκολύνει την εσωτερικευση του ενζύμου από τα φαγοκυτταρικά κύτταρα-στόχο μέσω του υποδοχέα μαννόζης.

Η βελαγλουκεράση άλφα συμπληρώνει ή αντικαθιστά τη β-γλυκοκερεβροσιδάση, το ένζυμο που καταλύει την υδρόλυση της γλυκοκερεβροσιδής σε γλυκόζη και κεραμίδιο στο λυσόσωμα, μειώνοντας την ποσότητα της συσσωρευμένης γλυκοκερεβροσιδής και διορθώνοντας την παθοφυσιολογία της νόσου Gaucher. Η βελαγλουκεράση άλφα αυξάνει τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και τον αριθμό των αιμοπεταλίων και μειώνει τον ηπατικό και το σπληνικό όγκο σε ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου 1.

Στις μελέτες 025EXT και 034, στους ασθενείς προσφέρθηκε θεραπεία κατ' οίκον. Στη μελέτη 025EXT, οι 7 από τους 10 ασθενείς έλαβαν θεραπεία κατ' οίκον τουλάχιστον μια φορά κατά τη διάρκεια των 60 μηνών θεραπείας. Στη μελέτη 034, οι 25 από τους 40 ασθενείς έλαβαν θεραπεία κατ' οίκον τουλάχιστον μια φορά κατά τη διάρκεια των 12 μηνών θεραπείας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτες στη θεραπεία ασθενών οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία

Η μελέτη 025 ήταν μια 9μηνη, ανοικτή μελέτη σε 12 ενήλικες ασθενείς (≥ 18 ετών) που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ERT (ορίζεται ως μην έχοντας λάβει θεραπεία με ERT για τουλάχιστον 12 μήνες πριν από την εισαγωγή στη μελέτη). Η βελαγλουκεράση άλφα αρχικά χορηγήθηκε με τρόπο κλιμακωτά αυξανόμενων δόσεων στους 3 πρώτους ασθενείς (15, 30, 60 μονάδες/kg) και οι υπόλοιποι 9 ασθενείς ξεκίνησαν τη θεραπεία με 60 μονάδες/kg.

Κλινικά σημαντικές βελτιώσεις από τη βασική γραμμή παρατηρήθηκαν στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και στον αριθμό των αιμοπεταλίων μόλις σε 3 μήνες και στον ηπατικό και τον σπληνικό όγκο στους 6 μήνες και στους 9 μήνες έπειτα από την έναρξη της θεραπείας με τη βελαγλουκεράση άλφα.

Δέκα ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη 025 εγγράφηκαν σε μια ανοικτή μελέτη παράτασης (025EXT), 8 εκ των οποίων ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Έπειτα από τουλάχιστον 12 μήνες συνεχούς θεραπείας με τη βελαγλουκεράση άλφα, όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τις προϋποθέσεις να τους μειωθεί η δόση της βελαγλουκεράσης άλφα βαθμιαία από 60 σε 30 μονάδες/kg αφότου πέτυχαν τουλάχιστον 2 από τους 4 θεραπευτικούς στόχους ERT του «Έτους 1» για τη νόσο Gaucher τύπου 1. Οι ασθενείς έλαβαν δόσεις που κυμαίνονταν από 30 έως 60 μονάδες/kg (διάμεση δόση 35 μονάδες/kg) κάθε δεύτερη εβδομάδα για έως και 84 μήνες (7 χρόνια). Η διατηρούμενη κλινική δραστηριότητα συνέχισε να καταδεικνύεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας όπως παρατηρήθηκε από βελτιώσεις στις συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης και στον αριθμό των αιμοπεταλίων και στον μειωμένο ηπατικό και σπληνικό όγκο.

Μέχρι το μήνα 57, 8 από τους 8 ασθενείς είχαν επιτύχει μείωση τουλάχιστον 2 βαθμών στη βαθμολογία επιβάρυνσης του μυελού των οστών (BMB) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης όπως αξιολογήθηκε από μαγνητική τομογραφία. Βελτίωση από τη βασική γραμμή στα Z-scores της μέσης οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του αυχένα του μηριαίου οστού το μήνα 24 (0,4, 95% Δ.Ε. 0,1, 0,7) και το μήνα 33 (0,4, 95% Δ.Ε. 0,2, 0,6), αντιστοίχως. Μετά από επτά χρόνια θεραπείας, η μέση αύξηση από τη βασική γραμμή στα Z-scores

ήταν 0,7 (95% Δ.Ε. 0,4, 1,0) για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και 0,5 (95% Δ.Ε. 0,2, 0,7) για τον αυχένα του μηριαίου οστού. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε επιδείνωση σύμφωνα με την ταξινόμηση του Π.Ο.Υ. για την οστική πυκνότητα σε σύγκριση με τη βασική γραμμή.

Η μελέτη 032 ήταν μια 12μηνη, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, με παράλληλες ομάδες μελέτη αποτελεσματικότητας στην οποία εγγράφηκαν 25 ασθενείς ηλικίας 4 ετών και άνω που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ERT (ορίζεται ως μην έχοντας λάβει θεραπεία με ERT για τουλάχιστον 30 μήνες πριν από την εισαγωγή στη μελέτη). Οι ασθενείς απαιτήθηκε να έχουν αναιμία που σχετίζεται με τη νόσο Gaucher και είτε θρομβοπενία είτε οργανομεγαλία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τη βελαγλουκεράση άλφα σε δόση είτε 45 μονάδες/kg (N=13) ή 60 μονάδες/kg (N=12) κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Η βελαγλουκεράση άλφα 60 μονάδες/kg χορηγούμενη ενδοφλεβίως κάθε δεύτερη εβδομάδα κατέδειξε κλινικά σημαντικές αυξήσεις από τη βασική γραμμή στη μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (+2,4 g/dl) και στον αριθμό των αιμοπεταλίων ($+50,9 \times 10^9/l$), ο ηπατικός όγκος μειώθηκε από 1,46 σε 1,22 φορές το φυσιολογικό (μέση μείωση 17%) και ο σπληνικός όγκος μειώθηκε από 14,0 σε 5,75 φορές το φυσιολογικό (μέση μείωση 50%). Σημαντικές αυξήσεις από τη βασική γραμμή παρατηρήθηκαν στην ομάδα δόσης 45 μονάδων/kg σε συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (+2,4 g/dl) και στον αριθμό των αιμοπεταλίων ($+40,9 \times 10^9/l$), ο ηπατικός όγκος μειώθηκε από 1,40 σε 1,24 φορές το φυσιολογικό (μέση μείωση 6%) και ο σπληνικός όγκος μειώθηκε από 14,5 σε 9,50 φορές το φυσιολογικό (μέση μείωση 40%).

Η μελέτη 039 ήταν μια 9μηνη, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, μη κατωτερότητας, ελεγχόμενη με ενεργό συγκριτικό παράγοντα (ιμιγλουκεράση), με παράλληλες ομάδες μελέτη αποτελεσματικότητας στην οποία εγγράφηκαν 34 ασθενείς ηλικίας 4 ετών και άνω που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ERT (ορίζεται ως μην έχοντας λάβει θεραπεία με ERT για τουλάχιστον 12 μήνες πριν από την εισαγωγή στη μελέτη). Οι ασθενείς απαιτήθηκε να έχουν αναιμία που σχετίζεται με τη νόσο Gaucher και είτε θρομβοπενία είτε οργανομεγαλία. Οι ασθενείς έλαβαν είτε 60 μονάδες/kg βελαγλουκεράσης άλφα (N=17) ή 60 μονάδες/kg ιμιγλουκεράσης (N=17) κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Η μέση απόλυτη αύξηση από τη βασική γραμμή στις συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης ήταν 1,624 g/dl ($\pm 0,223$ Τ.Σ.) έπειτα από 9 μήνες θεραπείας με βελαγλουκεράση άλφα. Αυτή η αύξηση στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης φάνηκε ότι είναι κλινικά και στατιστικά μη κατώτερη της ιμιγλουκεράσης (μέση διαφορά αλλαγής μεταξύ θεραπειών από τη βασική γραμμή έως τους 9 μήνες [βελαγλουκεράση άλφα – ιμιγλουκεράση]: 0,135 g/dl). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ βελαγλουκεράσης άλφα και ιμιγλουκεράσης στις αλλαγές στον αριθμό των αιμοπεταλίων και στον ηπατικό και σπληνικό όγκο μετά από 9 μήνες θεραπείας με βελαγλουκεράση άλφα, και μέχρι την πρώτη απάντηση αιμοσφαιρίνης (ορίζεται ως 1 g/dl αύξηση από τη βασική γραμμή).

Μελέτη σε ασθενείς που μεταπηδούν από θεραπεία με ιμιγλουκεράση σε VPRIV

Η μελέτη 034 ήταν μια 12μηνη, ανοικτή μελέτη ασφαλείας στην οποία εγγράφηκαν 40 ασθενείς ηλικίας 4 ετών και άνω οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία με ιμιγλουκεράση σε δόσεις που κυμαίνονται από 15 έως 60 μονάδες/kg για τουλάχιστον 30 συνεχόμενους μήνες. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν μια σταθερή δόση ιμιγλουκεράσης για τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την εγγραφή στη μελέτη. Η θεραπεία με τη βελαγλουκεράση άλφα χορηγήθηκε με τον ίδιο αριθμό μονάδων και σχήματος όπως και με τη δόση ιμιγλουκεράσης τους. Η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων εκτιμήθηκαν ως αλλαγές από τη βασική γραμμή, που ορίστηκε ως η λήξη της θεραπείας του ασθενούς με ιμιγλουκεράση.

Σε ασθενείς που μεταπήδησαν από την ιμιγλουκεράση σε βελαγλουκεράση άλφα, οι συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων παρέμειναν σε θεραπευτικά επίπεδα κατά τη διάρκεια 12 μηνών θεραπείας.

Η μελέτη 058 ήταν μια ανοικτή μελέτη κλινικής ασφαλείας σε 211 ασθενείς συμπεριλαμβανοντας 205 ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιμιγλουκεράση, 6 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία και 57 ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω (56/57 είχαν

μεταπήδησει από ιμιγλουκεράση σε βελαγλουκεράση άλφα). Σε ασθενείς που μεταπήδησαν από ιμιγλουκεράση χορηγήθηκαν εγχύσεις βελαγλουκεράσης άλφα κάθε δεύτερη εβδομάδα στον ίδιο αριθμό μονάδων όπως με την ιμιγλουκεράση εντός του εύρους των 15 έως 60 μονάδων/kg. Σε ασθενείς που μεταπήδησαν από δόση <15 μονάδων/kg ιμιγλουκεράση χορηγήθηκε δόση βελαγλουκεράσης άλφα των 15 μονάδων/kg.

Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιμιγλουκεράση έλαβαν διάμεσο αριθμό 8 εγχύσεων με βελαγλουκεράση άλφα με διάμεση διάρκεια θεραπείας 15,1 εβδομάδες. Το προφίλ ασφαλείας σε αυτούς τους ασθενείς ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε άλλες κλινικές μελέτες. Μόνο 1 από τους 163 ασθενείς που αξιολογήθηκαν ανέπτυξε αντισώματα αντι-βελαγλουκεράσης άλφα κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων των ασθενών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιμιγλουκεράση διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και παρέμειναν εντός των διαστημάτων αναφοράς.

Μελέτη παράτασης 044

Συνολικά 95 ασθενείς (73 ενήλικες και 22 παιδιατρικοί) που συμμετείχαν στις μελέτες 032, 034, και 039 εγγράφηκαν στην ανοικτή μελέτη παράτασης και τους χορηγήθηκε η βελαγλουκεράση άλφα. Οι 57 ασθενείς δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν για τουλάχιστον 2 χρόνια ERT και παρακολούθηθηκαν για κατά μέσο όρο 4,5 έτη (ελάχιστο 2,3 έτη, μέγιστο 5,8 έτη).

Σε αυτή τη μελέτη, αξιολογήθηκε η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης, ο αριθμός των αιμοπεταλίων, ο ηπατικός όγκος και ο σπληνικός όγκος σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία μετά από 24 μήνες από τη θεραπεία. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα στους 24 μήνες – αλλαγή από τη βασική γραμμή – πληθυσμός ITT μελέτης 044

Κλινικές παράμετροι	Συνολική ομάδα βελαγλουκεράσης άλφα (N=39) - Μέση αλλαγή από τη βασική γραμμή (95% Δ.Ε.)	Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιμιγλουκεράση για 9 μήνες και κατόπιν βελαγλουκεράση άλφα για 15 μήνες (N=16) - Μέση αλλαγή από τη βασική γραμμή (95% Δ.Ε.)	Ασθενείς που μεταπήδησαν από μακροχρόνια θεραπεία με ιμιγλουκεράση σε βελαγλουκεράση άλφα (N=38) - Μέση αλλαγή από τη βασική γραμμή (95% Δ.Ε.)
Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (g/dL)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Αριθμός αιμοπεταλίων (x 10 ⁹ /L)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Κανονικοποιημένος ηπατικός όγκος* (% του σωματικού βάρους)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Κανονικοποιημένος σπληνικός όγκος* (% του σωματικού βάρους) [§]	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, - 0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)
<p>[§] Αποκλείει ασθενείς με σπληνεκτομή. N=30, 6 και 34 για τις 3 παραπάνω ομάδες. * Ο ηπατικός και ο σπληνικός όγκος είναι κανονικοποιημένοι ως ποσοστό του σωματικού βάρους. Ο φυσιολογικός σπλήνας ορίζεται ως το 0,2% του σωματικού βάρους. Το φυσιολογικό ήπαρ ορίζεται ως το 2,5 % του σωματικού βάρους Σημείωση: Καταλογισμός εφαρμόστηκε σε διακοπτόμενα ελλιπή δεδομένα.</p>			

Σε αυτή τη μελέτη, η BMD αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας απορροφησιμετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του αυχένα του μηριαίου οστού. Μεταξύ 31 ενηλίκων ασθενών που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με βελαγλουκεράση άλφα, η μέση βαθμολογία BMD Z της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στη βασική γραμμή ήταν -1,820 (95% Δ.Ε.: -2,21, -1,43) και αυξήθηκε κατά 0,62 (95% Δ.Ε.: 0,39, 0,84) από τη βασική γραμμή έπειτα από 24 μήνες θεραπείας με βελαγλουκεράση άλφα. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία, οι οποίοι έλαβαν ιμιγλουκεράση για 9 μήνες και κατόπιν βελαγλουκεράση άλφα για 15 μήνες. Σε ασθενείς οι οποίοι μεταπήδησαν από μακροχρόνια ιμιγλουκεράση σε βελαγλουκεράση άλφα, η BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης διατηρήθηκε στους 24 μήνες. Σε αντίθεση, καμία σημαντική αλλαγή δεν παρατηρήθηκε στη BMD του αυχένα του μηριαίου οστού.

Στον παιδιατρικό πληθυσμό (μελετήθηκαν ηλικίες μεταξύ 4 έως 17 ετών), αυξήσεις στη μέση βαθμολογία Z για ύψος παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια 60 μηνών θεραπείας στο συνολικό πληθυσμό που δεν είχε υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία, υποδηλώνοντας ευεργετική επίδραση θεραπείας με τη βελαγλουκεράση άλφα σε γραμμική ανάπτυξη. Παρόμοιες επιδράσεις θεραπείας παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια 48 μηνών στον παιδιατρικό πληθυσμό που έλαβε ιμιγλουκεράση για 9 μήνες και κατόπιν βελαγλουκεράση άλφα. Παιδιατρικά υποκείμενα που μεταπήδησαν από μακροχρόνια ιμιγλουκεράση σε βελαγλουκεράση άλφα στη μελέτη 034 είχαν υψηλότερες μέσες βαθμολογίες Z για ύψος στη βασική γραμμή και αυτές οι μέσες βαθμολογίες Z για ύψος παρέμειναν σταθερές με την πάροδο του χρόνου.

Αυτές οι επιδράσεις θεραπείας στην αιμοσφαιρίνη, στον αριθμό των αιμοπεταλίων, τους όγκους οργάνων, στη μέση οστική πυκνότητα και στο ύψος διατηρήθηκαν μέχρι τη λήξη της μελέτης.

Μελέτη 402

Η μελέτη 402 ήταν μια ανοικτή μελέτη Φάσης IV, ενός σκέλους, που αξιολόγησε την επίδραση του VPRIV στη σχετιζόμενη με τα οστά παθολογία σε 21 ενήλικους ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου 1 οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία. Η κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας διεξήχθη σε 16 ασθενείς που ολοκλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας με VPRIV με διάμεση ηλικία 46 ετών στη βασική γραμμή και μέση (TA) βαθμολογία Z BMD βασικής γραμμής -1,93 (0,876).

Σε αυτήν τη μελέτη, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στη βαθμολογία Z BMD οσφυϊκής μοίρας από τη βασική γραμμή έως τους 24 μήνες, όπως μετράται μέσω της μεθόδου DXA. Παρατηρήθηκε μια θετική τάση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας [μεταβολή της βαθμολογίας Z BMD οσφυϊκής μοίρας από τη βασική γραμμή έως τους 24 μήνες με μέση τιμή (TA) 0,17 (0,394), 95% ΔΕ -0,04, 0,38, αλλά η επίδραση δεν ήταν στατιστικά σημαντική (τιμή p 0,1077)]. Δεν παρατηρήθηκε καμία σχετική επίδραση του VPRIV στη βαθμολογία Z BMD οσφυϊκής μοίρας μετά από 1 έτος θεραπείας.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία [Πληθυσμός ITT: OC (περιστατικά που παρατηρήθηκαν)] όπως φαίνονται στον Πίνακα 3 παρακάτω ήταν σύμφωνα με τις προηγούμενες μελέτες.

Πίνακας 3: Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στη μελέτη SHP-GCB-402 – Μέση τιμή (TA) βασικής γραμμής, μέση μεταβολή από τη βασική γραμμή έως τον μήνα 24, 95% ΔΕ

Κλινικές παράμετροι	Μέση τιμή (TA) βασικής γραμμής	Μέση μεταβολή από τη βασική γραμμή έως τον μήνα 24 [95% ΔΕ]
Βαθμολογία επιβάρυνσης μυελού των οστών (BMB) (n=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4, -1,6]
Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (g/dL) (n=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29, 1,51]
Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^9/L$) (n=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67, 97,64]
Κανονικοποιημένος ηπατικός όγκος (% του σωματικού βάρους) (n=15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67, -0,22]
Κανονικοποιημένος σπληνικός όγκος (% του σωματικού βάρους) (n=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97, -0,15]
ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, TA = τυπική απόκλιση		

Το προφίλ ασφάλειας ήταν επίσης συνεπές με δεδομένα από προηγούμενες μελέτες. Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση στην ηλικιακή ομάδα 4 έως 17 υποστηρίζεται από αποδείξεις προερχόμενες από μελέτες σε ενήλικες και παιδιατρικούς [20 από 94 (21%)] ασθενείς. Τα προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια μεταξύ παιδιατρικών και ενήλικων ασθενών. Οι μελέτες επέτρεπαν την ένταξη ασθενών 2 ετών και μεγαλύτερων και τα προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας αναμένεται να είναι παρόμοια μέχρι την ηλικία των 2 ετών. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών. Η επίδραση στο ύψος αξιολογήθηκε στη μελέτη 044 (βλέπε παράγραφο 5.1, μελέτη παράτασης 044).

Η μελέτη HGT-GCB-068 φάσης I/II διεξήχθη για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ERT με βελαγλουκεράση άλφα σε παιδιατρικούς ασθενείς και εφήβους ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου 3 οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπευτική αγωγή. Αυτή ήταν μια πολυκεντρική, ανοιχτή μελέτη στην οποία χορηγήθηκαν 60 U/kg βελαγλουκεράσης άλφα με ενδοφλέβια έγχυση κάθε δεύτερη εβδομάδα (EOW) για χρονικό διάστημα 12 μηνών σε 6 ασθενείς (ηλικίας 2 έως 17 ετών κατά την ένταξη) με επιβεβαιωμένη διάγνωση νόσου Gaucher τύπου 3.

Σε αυτή τη μικρή, διερευνητική μελέτη, τα μη νευρολογικά ευρήματα αποτελεσματικότητας και το προφίλ ασφάλειας της ενδοφλέβιας βελαγλουκεράσης άλφα σε ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου 3 ήταν σύμφωνα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου 1. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη σημαντικών βελτιώσεων των νευρολογικών εκδηλώσεων της νόσου Gaucher τύπου 3, εκτός από έναν ασθενή στην παρούσα μελέτη.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το VPRIV σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με τη νόσο Gaucher τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν υπήρχαν εμφανείς φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ αντρών και γυναικών ασθενών με νόσο Gaucher τύπου 1. Κανένα από τα άτομα στις φαρμακοκινητικές μελέτες δεν ήταν θετικό για αντισώματα αντι-βελαγλουκεράσης άλφα τις ημέρες της φαρμακοκινητικής αξιολόγησης. Επομένως,

δεν ήταν δυνατόν να αξιολογηθεί η επίδραση της αντισωματικής απόκρισης στο φαρμακοκινητικό προφίλ της βελαγλουκεράσης άλφα.

Απορρόφηση

Οι συγκεντρώσεις βελαγλουκεράσης άλφα στον ορό αυξήθηκαν ταχέως για τα πρώτα 20 λεπτά της 60λεπτης έγχυσης πριν από την οριζοντίωση, και η C_{max} επιτεύχθηκε τυπικά μεταξύ 40 και 60 λεπτών μετά την έναρξη της έγχυσης. Μετά τη λήξη της έγχυσης, οι συγκεντρώσεις βελαγλουκεράσης άλφα στον ορό έπεσαν ταχέως σε μία ή δύο φάσεις με μέση $t_{1/2}$ να κυμαίνεται από 5 έως 12 λεπτά στις δόσεις των 15, 30, 45, και 60 μονάδων/kg.

Κατανομή

Η βελαγλουκεράση άλφα παρουσίασε ένα κατά προσέγγιση γραμμικό (δηλ. πρώτης τάξης) φαρμακοκινητικό προφίλ, και C_{max} και AUC αυξημένες κατά προσέγγιση ανάλογα με τη δόση σε εύρος δόσης 15 έως 60 μονάδες/kg. Ο όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης ήταν περίπου 10% του σωματικού βάρους. Η υψηλή κάθαρση της βελαγλουκεράσης άλφα από τον ορό (μέση 6,7 έως 7,6 ml/min/kg) είναι σύμφωνη με την ταχεία πρόσληψη της βελαγλουκεράσης άλφα εντός των μακροφάγων μέσω υποδοχέων μαννόζης.

Αποβολή

Το εύρος της κάθαρσης της βελαγλουκεράσης άλφα σε παιδιατρικούς ασθενείς (N=7, εύρος ηλικίας 4 έως 17 ετών) περιεχόταν εντός του εύρους των τιμών κάθαρσης σε ενήλικες ασθενείς (N=15, εύρος ηλικίας 19 έως 62 ετών).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Νάτριο κιτρικό διυδρικό (E331)
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E330)
Πολυσορβικό 20

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Ανασυσταμένο και διαλυθέν διάλυμα προς έγχυση:

Η χημική και η φυσική σταθερότητα εν χρήσει έχει καταδειχτεί για 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C υπό προστασία από το φως.

Από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος που μεσολαβεί και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση είναι στην ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο των 20 ml (γυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα (από βουτύλιο επικαλυμμένο με φθορορητίνη), ένα μονοκόκκιμο κάλυμμα και εύκολα αποσπώμενο πώμα.

Συσκευασίες των 1, 5, και 25 φιαλιδίων. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 μονάδες κόνεως για διάλυμα προς έγχυση.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το VPRIV απαιτεί ανασύσταση και αραίωση, και προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση μόνο. Το VPRIV προορίζεται για μία μόνο χρήση και χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 ή 0,22 μm.

Πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική.

Το VPRIV πρέπει να προετοιμάζεται ως εξής:

1. Ο αριθμός των φιαλιδίων που θα ανασυσταθούν καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος κάθε ασθενούς και τη συνταγογραφούμενη δόση.
2. Τα απαιτούμενα φιαλίδια αφαιρούνται από το ψυγείο. Σε κάθε φιαλίδιο των 400 μονάδων γίνεται ανασύσταση με 4,3 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα.
3. Κατά την ανασύσταση, τα φιαλίδια πρέπει να αναμιχθούν απαλά. Τα φιαλίδια δεν πρέπει να ανακινούνται δυνατά. Κάθε φιαλίδιο θα περιέχει εξαγωγίμο όγκο των 4,0 ml (100 μονάδες/ml).
4. Πριν από περαιτέρω αραίωση, το διάλυμα στα φιαλίδια θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαφανές έως ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο. Το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εάν είναι αποχρωματισμένο ή εάν περιέχει ξένο σωματιδιακό υλικό.
5. Ο υπολογισμένος όγκος του φαρμακευτικού προϊόντος αποσύρεται από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων και ο συνολικός όγκος που απαιτείται αραιώνεται σε 100 ml διαλύματος προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αναμιχθεί απαλά. Δεν πρέπει να ανακινείται δυνατά. Η έγχυση θα πρέπει να ξεκινάει εντός 24 ωρών από τη στιγμή της ανασύστασης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουλίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Cell Bank storage and Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
205 Alewife Brook Parkway, Cambridge, Massachusetts 02138
Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421
Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή των **εκπαιδευτικών υλικών για τη χρήση του VPRIV στην κατ' οίκον έγχυση**, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιονδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Τα εκπαιδευτικά υλικά για τη χρήση του VPRIV στην κατ' οίκον έγχυση στοχεύουν στην παροχή καθοδήγησης σχετικά με τον τρόπο διαχείρισης του κινδύνου **αλλεργικών αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου** σε ένα οικιακό περιβάλλον.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το VPRIV, είναι προσβάσιμο/παρέχεται σε όλους τους επαγγελματίες υγείας, τους νοσηλευτές και τους ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διαθέσουν ή να χρησιμοποιήσουν το VPRIV το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικό υλικό για νοσηλευτές και για ασθενείς με νόσο Gaucher οι οποίοι λαμβάνουν κατ' οίκον έγχυση
- Οδηγός για επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν ασθενείς με νόσο Gaucher.

Το εκπαιδευτικό υλικό για νοσηλευτές και για ασθενείς με νόσο Gaucher οι οποίοι λαμβάνουν κατ' οίκον έγχυση θα πρέπει να περιέχει τα παρακάτω βασικά στοιχεία:

- Περιγραφή της σωστής τεχνικής προετοιμασίας και χορήγησης
- Πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους του προϊόντος, ιδιαίτερα τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- Το Ημερολόγιο έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εργαλείο επικοινωνίας μεταξύ όλων των εμπλεκομένων στην έγχυση. Περιλαμβάνει:
 - Πλάνο έγχυσης με δόση, ρυθμό έγχυσης κ.λπ. που καθορίζεται και συμπληρώνεται από τον γιατρό
 - Πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο αντισωμάτων
 - Τεκμηρίωση των μεμονωμένων εγχύσεων, ανεπιθύμητων ενεργειών και μέτρων από το άτομο που πραγματοποιεί την έγχυση
- Στο σχέδιο εκτάκτου ανάγκης, ο γιατρός καθορίζει για τον κάθε ασθενή πώς να ενεργήσει σε περίπτωση εκτάκτου ανάγκης.

Ο Οδηγός για επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν ασθενείς με νόσο Gaucher θα πρέπει να περιέχει τα παρακάτω βασικά στοιχεία:

- Λίστα ελέγχου για τον προσδιορισμό της καταλληλότητας του ασθενούς πριν από την έναρξη της κατ' οίκον έγχυσης:
 - Ο ασθενής είχε τουλάχιστον 3 διαδοχικές καλά ανεκτές εγχύσεις VPRIV (χωρίς αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση) στην κλινική
 - Ο ασθενής έχει αξιολογηθεί ως κλινικά σταθερός
 - Ιστορικό τήρησης του προγράμματος έγχυσης
 - Ο κατ' οίκον νοσηλευτής, ο ασθενής ή/και ο φροντιστής έχουν εκπαιδευτεί σχετικά με την κατ' οίκον έγχυση, τους σχετικούς κινδύνους, τον τρόπο δράσης σε περίπτωση εκτάκτου ανάγκης
 - Ο κατ' οίκον νοσηλευτής, ο ασθενής ή/και ο φροντιστής έχουν λάβει το εκπαιδευτικό υλικό για νοσηλευτές/ασθενείς
- Αναλυτική περιγραφή των διαδικασιών χορήγησης του VPRIV
- Οδηγίες που υποδεικνύουν πότε πρέπει να ειδοποιηθεί ο νοσηλευτής ή ο συνταγογράφων γιατρός για την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών και τον έλεγχο αντισωμάτων.
- Πληροφορίες για τον έλεγχο αντισωμάτων ακόμη και σε περιβάλλον κατ' οίκον έγχυσης σε περίπτωση αντίδρασης υπερευαισθησίας ή φθίνουσας αποτελεσματικότητας. Πληροφορίες για το πότε πρέπει να λαμβάνονται δείγματα, πού μπορούν να αναλυθούν και πώς να κοινοποιηθούν τα αποτελέσματα των δοκιμών.
- Το Ημερολόγιο έγχυσης είναι το εργαλείο επικοινωνίας μεταξύ όλων των εμπλεκόμενων στην έγχυση. Θα πρέπει να παρέχεται στον ασθενή/φροντιστή. Θα πρέπει να περιλαμβάνει:
 - Το πλάνο έγχυσης που καθορίζεται από τον θεράποντα γιατρό, συμπεριλαμβανομένης της δόσης, του ρυθμού έγχυσης κ.λπ. και τυχόν αλλαγών
 - Ένα αρχείο καταγραφής των πραγματικών εγχύσεων που χορηγήθηκαν από το άτομο υπεύθυνο για την έγχυση, συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης της υγείας του ασθενούς πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση και των μέτρων που ελήφθησαν για την αντιμετώπιση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας
- Στο σχέδιο εκτάκτου ανάγκης, ο θεράπων γιατρός θα πρέπει να παρέχει λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο αναγνώρισης και διαχείρισης των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Το σχέδιο εκτάκτου ανάγκης θα πρέπει να είναι κατάλληλο για τον συγκεκριμένο ασθενή.
- Ο γιατρός είναι υπεύθυνος ώστε ο νοσηλευτής, ο ασθενής ή/και ο φροντιστής να είναι επαρκώς εκπαιδευμένοι στην προετοιμασία, τη χορήγηση και την τεκμηρίωση των εγχύσεων, να έχουν επίγνωση των κινδύνων και να έχουν εκπαιδευτεί να ενεργούν επαρκώς σε καταστάσεις εκτάκτου ανάγκης, συμπεριλαμβανομένης της κοινοποίησης των ανεπιθύμητων ενεργειών στον θεράποντα γιατρό.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ - 400 ΜΟΝΑΔΕΣ (συσκευασία 1 φιαλιδίου)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VPRIV 400 Μονάδες κόνις για διάλυμα προς έγχυση
βελαγλουκεράση άλφα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 μονάδες βελαγλουκεράση άλφα.
Μετά την ανασύσταση, ένα ml από το διάλυμα περιέχει 100 μονάδες βελαγλουκεράση άλφα.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης:
Σακχαρόζη
Νάτριο κιτρικό διυδρικό
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Πολυσορβικό 20
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για λοιπές πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά από ανασύσταση και αραίωση

Χρησιμοποιείτε αμέσως. Να μην υπερβαίνετε τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μην χρησιμοποιείτε εάν στο διάλυμα υπάρχει αποχρωματισμός ή παρουσία ξένων σωματιδίων.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/646/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ - 400 ΜΟΝΑΔΕΣ (συσκευασία 5 φιαλιδίων)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VPRIV 400 Μονάδες κόνις για διάλυμα προς έγχυση
βελαγλουκεράση άλφα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 μονάδες βελαγλουκεράση άλφα.
Μετά την ανασύσταση, ένα ml από το διάλυμα περιέχει 100 μονάδες βελαγλουκεράση άλφα.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης:
Σακχαρόζη
Νάτριο κιτρικό διυδρικό
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Πολυσορβικό 20
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για λοιπές πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση
5 φιαλιδίων

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά από ανασύσταση και αραίωση

Να χρησιμοποιείτε αμέσως. Να μην υπερβαίνετε τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μην χρησιμοποιείτε εάν στο διάλυμα υπάρχει αποχρωματισμός ή παρουσία ξένων σωματιδίων.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/646/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ - 400 ΜΟΝΑΔΕΣ (συσκευασία 25 φιαλιδίων)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VPRIV 400 Μονάδες κόνις για διάλυμα προς έγχυση
βελαγλουκεράση άλφα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 μονάδες βελαγλουκεράση άλφα.
Μετά την ανασύσταση, ένα ml από το διάλυμα περιέχει 100 μονάδες βελαγλουκεράση άλφα.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης:
Σακχαρόζη
Νάτριο κιτρικό διυδρικό
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Πολυσορβικό 20
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για λοιπές πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση
25 φιαλιδίων

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά από ανασύσταση και αραίωση

Να χρησιμοποιείτε αμέσως. Να μην υπερβαίνετε τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μην χρησιμοποιείτε εάν στο διάλυμα υπάρχει αποχρωματισμός ή παρουσία ξένων σωματιδίων.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/646/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ - 400 ΜΟΝΑΔΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

VPRIV 400 μονάδες κόνεως για διάλυμα προς έγχυση
βελαγλουκεράση άλφα
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

VPRIV 400 μονάδες κόνις για διάλυμα προς έγχυση βελαγλουκεράση άλφα

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης (βλέπε παράγραφο 4).

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το VPRIV και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το VPRIV
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το VPRIV
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το VPRIV
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το VPRIV και ποια είναι η χρήση του

Το VPRIV είναι μια μακροχρόνια θεραπεία ενζυμικής αντικατάστασης (ERT) για ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου 1.

Η νόσος Gaucher είναι μια γενετική διαταραχή που προκαλείται από ένα απόν ή ελαττωματικό ένζυμο που ονομάζεται γλυκοκερεβροσιδάση. Όταν το ένζυμο αυτό λείπει ή δεν λειτουργεί κανονικά, μια ουσία που ονομάζεται γλυκοκερεβροσιδίδη συγκεντρώνεται μέσα στα κύτταρα του σώματος. Η συκέντρωση αυτού του υλικού προκαλεί τα σημεία και τα συμπτώματα που παρατηρούνται στη νόσο Gaucher.

Το VPRIV περιέχει μια ουσία η οποία ονομάζεται βελαγλουκεράση άλφα και είναι σχεδιασμένο να αντικαθιστά το απόν ή ελαττωματικό ένζυμο, γλυκοκερεβροσιδάση, σε ασθενείς με νόσο Gaucher.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το VPRIV

Μην χρησιμοποιήσετε το VPRIV

- σε περίπτωση βαριάς αλλεργίας στη βελαγλουκεράση άλφα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας πριν να χρησιμοποιηθεί το VPRIV

- Εάν σας χορηγείται το VPRIV, ενδέχεται να σας παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια ή έπειτα από μια έγχυση (βλ. παράγραφο 4, πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Αυτές ονομάζονται αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και μπορεί να εμφανιστούν ως αντίδραση υπερευαισθησίας με συμπτώματα όπως ναυτία, εξάνθημα, δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στην πλάτη, δυσφορία στο στήθος (σφίξιμο στο στήθος), κνίδωση, πόνο στις αρθρώσεις ή πονοκέφαλο.
- Εκτός από συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση όπως ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση, κόπωση, πυρετός, φαγούρα, θαμπή όραση ή έμετος.

Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα, **πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.**

- Ενδέχεται να σας δοθούν επιπλέον φάρμακα για την αντιμετώπιση ή τη βοήθεια αποτροπής περαιτέρω αντιδράσεων. Τα φάρμακα αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και κορτικοστεροειδή.
- Εάν η αντίδραση είναι σοβαρή, ο γιατρός σας θα σταματήσει αμέσως την ενδοφλέβια έγχυση και θα ξεκινήσει να σας χορηγεί την κατάλληλη ιατρική θεραπεία.
- Εάν οι αντιδράσεις είναι σοβαρές ή/και υπάρχει απώλεια της επίδρασης από το φάρμακο αυτό, ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει για αντισώματα τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν την έκβαση της θεραπείας σας.
- Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας μπορεί να αποφασίσει να συνεχίσει να σας χορηγεί VPRIV ακόμα και εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση. Η κατάσταση σας θα παρακολουθείται στενά.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε παρουσιάσει στο παρελθόν κάποια αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση με κάποιες ERT για τη νόσο Gaucher.

Παιδιά

Μην το χρησιμοποιείτε σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών γιατί δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του φαρμάκου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και VPRIV

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση

Η νόσος Gaucher ενδέχεται να γίνει πιο δραστική σε μια γυναίκα κατά την κύηση και για μερικές εβδομάδες μετά τη γέννα. Γυναίκες με νόσο Gaucher οι οποίες είναι έγκυες ή σκέφτονται να κυοφορήσουν θα πρέπει να συζητήσουν με το γιατρό τους προτού χρησιμοποιηθεί αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το VPRIV διαπερνά το μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ή σκέφτεστε να θηλάσετε, πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας προτού χρησιμοποιηθεί αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει στη συνέχεια να αποφασίσετε εάν θα διακόψετε τον θηλασμό ή τη χρήση του VPRIV, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το μωρό και το όφελος του VPRIV για τη μητέρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το VPRIV δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Το VPRIV περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 12,15 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 0,6% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το VPRIV

Αυτό το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο υπό την κατάλληλη ιατρική επίβλεψη γιατρού πεπειραμένου στη θεραπεία της νόσου Gaucher. Χορηγείται από γιατρό ή νοσηλευτή μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.

Δόση

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 μονάδες/kg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Εάν επί του παρόντος υποβάλλεστε σε θεραπεία για τη νόσο Gaucher με μια άλλη ERT και ο γιατρός σας θέλει να αλλάξει σε VPRIV, μπορείτε να λάβετε αρχικά το VPRIV στην ίδια δόση και συχνότητα με την οποία λαμβάνετε την άλλη ERT.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το VPRIV μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 4 έως 17 ετών) στην ίδια δόση και συχνότητα όπως και στους ενήλικες.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Το VPRIV μπορεί να δοθεί στους ηλικιωμένους (ηλικίας άνω των 65 ετών) στην ίδια δόση και συχνότητα όπως στους ενήλικες.

Ανταπόκριση στη θεραπεία

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία και ενδέχεται να αλλάξει τη δόση σας (πάνω ή κάτω) με το πέρασμα του χρόνου.

Εάν ανέχεστε καλά τις εγχύσεις σας στην κλινική, ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας μπορεί να σας χορηγήσει τις εγχύσεις κατ' οίκον.

Χορήγηση

Το VPRIV παρέχεται σε φιαλίδιο ως συμπαγής κόνις η οποία αναμιγνύεται με στείρο νερό και αραιώνεται περαιτέρω σε διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) πριν από μια ενδοφλέβια έγχυση.

Μετά την προετοιμασία, ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο μέσω στάγδην έγχυσης εντός μιας φλέβας (με ενδοφλέβια έγχυση) για διάστημα 60 λεπτών.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα), οι ασθενείς εμφάνισαν βαριά αλλεργική αντίδραση, με δυσκολία στην αναπνοή, δυσφορία στο στήθος (σφίξιμο στο στήθος), τάση προς έμετο (ναυτία), οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, στη γλώσσα ή στο λαιμό (αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις). Συχνή είναι επίσης η εμφάνιση αλλεργικής αντίδρασης του δέρματος, όπως κνίδωση, σοβαρό εξάνθημα ή κνησμός. Εάν παρουσιαστεί οποιοδήποτε από αυτά, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών αντιδράσεων, παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή σε μικρό χρονικό διάστημα μετά την έγχυση. Αυτές ονομάζονται αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Άλλες αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση που εμφανίστηκαν πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα) περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ζάλη, πυρετό/αυξημένη θερμοκρασία σώματος, πόνο στην πλάτη, πόνο στις αρθρώσεις και κόπωση, καθώς και υψηλή αρτηριακή πίεση (αναφέρεται συχνά), θαμπή όραση και έμετος (δεν αναφέρεται συχνά). Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα) είναι:

- πόνος στα οστά
- αδυναμία/απώλεια δύναμης
- κοιλιακός πόνος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα) είναι:

- η επιμήκυνση του χρόνου που χρειάζεται για να σταματήσει ένα κόψιμο να αιμορραγεί ενδέχεται να οδηγήσει σε εύκολη/αυτόματη αιμορραγία/εύκολο μωλωπισμό
- έξαψη δέρματος

- γρήγορος καρδιακός παλμός
- ανάπτυξη αντισωμάτων στο VPRIV (βλ. παράγραφο 2)
- μειωμένη αρτηριακή πίεση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το VPRIV

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση έπειτα από τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Ανασυσταμένο και αραιωμένο διάλυμα για έγχυση:

Να χρησιμοποιείτε αμέσως. Να μην υπερβαίνετε τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C.

Μην χρησιμοποιήσετε εάν στο διάλυμα υπάρχει αποχρωματισμός ή παρουσία ξένων σωματιδίων.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το VPRIV

- Η δραστική ουσία είναι η βελαγλουκεράση άλφα.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 Μονάδες βελαγλουκεράσης άλφα.
Μετά την ανασύσταση, ένα ml του διαλύματος περιέχει 100 Μονάδες βελαγλουκεράσης άλφα
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, νάτριο κιτρικό διυδρικό, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, και πολυσορβικό 20 (βλ. παράγραφο 2 «Το VPRIV περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του VPRIV και περιεχόμενα της συσκευασίας

Γυάλινο φιαλίδιο των 20 ml που περιέχει λευκή προς υπόλευκη κόνι για διάλυμα για έγχυση.

Συσκευασίες των 1, 5 ή 25 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
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

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το VPRIV είναι μια κόνις για διάλυμα προς έγχυση. Απαιτεί ανασύσταση και αραιώση και προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση μόνο. Το VPRIV είναι για μία μόνο χρήση και χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 ή 0,22 μm. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα. Το VPRIV δεν θα πρέπει να εγχέεται με άλλα φάρμακα στην ίδια έγχυση καθώς η συμβατότητα με άλλα φάρμακα δεν έχει αξιολογηθεί. Ο συνολικός όγκος της έγχυσης θα πρέπει να διανέμεται σε διάστημα 60 λεπτών.

Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική.

Προετοιμάστε το VPRIV ως εξής:

1. Καθορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που θα ανασυσταθούν με βάση το σωματικό βάρος κάθε ασθενούς και τη συνταγογραφούμενη δόση.
2. Αφαιρέστε τα απαιτούμενα φιαλίδια από το ψυγείο. Προχωρήστε με την ανασύσταση κάθε φιαλιδίου χρησιμοποιώντας στείρο ύδωρ για ενέσιμα:

Μέγεθος φιαλιδίου	Ύδωρ για ενέσιμα
400 μονάδες	4,3 ml

3. Κατά την ανασύσταση, αναμίξτε απαλά τα φιαλίδια. Μην αναταράσσετε.
4. Πριν από την αραιώση, επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα στα φιαλίδια. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαφανές έως ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο. Μην χρησιμοποιήσετε εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο, ή εάν περιέχει ξένο σωματιδιακό υλικό.
5. Αποσύρετε τον υπολογισμένο όγκο του φαρμάκου από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων. Μέρος του διαλύματος θα παραμείνει μέσα στο φιαλίδιο:

Μέγεθος φιαλιδίου	Εξαγωγή όγκος
400 μονάδες	4,0 ml

6. Αραιώστε τον συνολικό όγκο που απαιτείται σε 100 ml διαλύματος προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Αναμείξτε απαλά. Μην αναταράσσετε. Ξεκινήστε την έγχυση εντός 24 ωρών από τη στιγμή της ανασύστασης.

Από μικροβιολογικής άποψης, χρησιμοποιήστε το φάρμακο αμέσως. Εάν δεν το χρησιμοποιήσετε αμέσως, ο χρόνος που μεσολαβεί και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση είναι στην ευθύνη του χρήστη. Μην υπερβαίνετε τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C.

Μην απορρίπτετε το φάρμακο στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Απορρίπτετε κάθε φάρμακο που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Τήρηση αρχείου

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμάκων, καταγράφετε με σαφήνεια το όνομα και τον αριθμό παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου. .