

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VPRIV 400 ühikut infusioonilahuse pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 400 ühikut\* alfavelaglutseraasi\*\*.

Pärast lahustamist sisaldab lahuse üks milliliiter 100 ühikut alfavelaglutseraasi.

\*Ensüümiühikuks nimetatakse ensüümikogust, mis on vajalik ühe mikromooli p-nitrofenüül  $\beta$ -D-glükopüranosiidi muundamiseks p-nitrofenooliks minutis temperatuuril 37 °C.

\*\*Valmistatakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil inimese fibroplastide rakuliinis HT-1080.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga viaal sisaldab 12,15 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Valge või valkjast pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

VPRIV on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi VPRIV'iga peab toimuma Gaucher' tõvega patsientide ravis kogunud arsti järelevalve all.

#### Annustamine

Soovituslik annus on 60 ühikut/kg, mis manustatakse igal teisel nädalal.

Annuseid võib individuaalselt kohandada olenevalt ravieesmärkide saavutamisest ja alalhoidmisest. Kliinilistes uuringutes on hinnatud annuseid vahemikus 15 kuni 60 ühikut/kg igal teisel nädalal. Annuseid üle 60 ühiku/kg ei ole uuritud.

1. tüüpi Gaucher' tõvega patsiente, kes saavad ensüümasendusravi imiglütseraasiga, võib üle viia ravile VPRIV-iga, kasutades sama annust ja sama manustamissagedust.

#### Eriühmad

*Eakad ( $\geq 65$  aasta vanused)*

Eakaid patsiente võib ravida samas annusevahemikus (15 kuni 60 ühikut/kg) kui teisi täiskasvanud patsiente (vt lõik 5.1).

### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Lähtudes praegu teadaolevatest andmetest alfavelaglütseraasi farmakokineetika ja farmakodünaamika kohta, ei soovitata neerufunktsiooni kahjustusega patsientide annust kohandada (vt lõik 5.2).

### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Lähtudes praegu teadaolevatest andmetest alfavelaglütseraasi farmakokineetika ja farmakodünaamika kohta, ei soovitata maksafunktsiooni kahjustusega patsientide annust kohandada (vt lõik 5.2).

### *Lapsed*

94 patsiendist 20 (21%), kellele manustati kliinilistes uuringutes alfavelaglütseraasi, olid laste ja noorukite vanusevahemikus (4 kuni 17 aastat). Pediaatriliste ja täiskasvanud patsientide ohutuse ja efektiivsuse profiilid olid sarnased (lisateavet vt lõik 5.1).

Alfavelaglütseraasi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 4 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Ainult intravenoosseks infusiooniks.

Manustamiseks 60-minutilise intravenoosse infusioonina.

Manustamiseks läbi 0,22 µm filtri.

Kodust manustamist tervishoiutöötaja järelevalve all võib kaaluda ainult patsientide puhul, kes on saanud vähemalt kolm infusiooni ja talusid infusioone hästi. Alfavelaglütseraasi manustamisel peab olema kiirelt kättesaadav sobiv meditsiiniline abi, sealhulgas hädaolukorra meetmete alal piisava koolituse saanud personal. Anafülaktiliste või muude reaktsioonide tekkimisel tuleb infusioon kohe katkestada ja alustada sobivat ravi (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Raske allergiline reaktsioon toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

### Ülitundlikkus

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus on patsientidel esinenud ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaksiale vastavaid sümptomeid. Enamik ülitundlikkusreaktsioone tekib tavaliselt kuni 12 tunni jooksul pärast infusiooni. Kõige sagedamini teatatud ülitundlikkussümptomid on iiveldus, lööve, düspnoe, seljavalu, ebamugavustunne (sealhulgas pitsitustunne) rinnus, nõgestõbi, artralgia ja peavalu.

### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsiooni määratletakse kõrvaltoimena, mis tekib 24 tunni jooksul pärast alfavelaglütseraasi infusiooni alustamist. Kliinilistes uuringutes ravitud patsientidel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsioon avaldub sageli ülitundlikkusreaktsioonina. Ülitundlikkuse kõige sagedamini täheldatud sümptomid on iiveldus, lööve, düspnoe, seljavalu, ebamugavustunne (sealhulgas pitsitustunne) rinnus, nõgestõbi, artralgia ja peavalu. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus on patsientidel esinenud

anafülaksiaga seotud reaktsioone. Lisaks ülitundlikkusreaktsioonidega seotud sümptomitele võib tekkida infusiooniga seotud reaktsioone, nagu väsimus, pearinglus, püreeksia, vererõhu tõus, sügelus või hägustunud nägemine. Varem ravimata patsientidel tekkis enamik infusiooniga seotud reaktsioonidest ravi esimese 6 kuu jooksul.

#### Infusiooniga seotud reaktsioonide, sealhulgas ülitundlikkusreaktsioonide ennetamine ja ravi

Infusiooniga seotud reaktsioonide ravis tuleb lähtuda reaktsiooni raskusastmest ning see hõlmab infusiooni aeglustamist, medikamentoosset ravi, näiteks antihistamiinide, antipüreetikumide ja/või kortikosteroididega, ja/või ravi katkestamist ja jätkamist pikema infusioonijajaga.

Ülitundlikkusreaktsioonide, sealhulgas anafülaksia tekkimise riski tõttu peab alfavelaglütseraasi manustamisel olema kiirelt kättesaadav sobiv meditsiiniline abi, sealhulgas hädaolukorra meetmete alal piisava koolituse saanud personal. Anafülaktiliste või muude reaktsioonide tekkimisel haigla tingimustes või kodus tuleb infusioon kohe katkestada ja alustada sobivat ravi. Patsientidel, kellel on tekkinud kodus anafülaksia, tuleb kaaluda ravi jätkamist haiglas.

Ravimisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on tekkinud alfavelaglütseraasi või muu ensüümasendusravi kasutamisel ülitundlikkussümptomid.

Eelravi antihistamiinide ja/või kortikosteroididega võib aidata hoida ära edasisi reaktsioone, juhul kui on vajalik sümptomaatiline ravi.

#### Immunogeensus

Antikehad võivad olla alfavelaglütseraasi kasutamisel tekkivate raviga seotud kõrvaltoimete põhjuseks. Seose täiendavaks hindamiseks tuleb raskete infusiooniga seotud reaktsioonide või toime puudumise või kadumise korral patsiente hinnata antikehade olemasolu suhtes ja teatada tulemustest ettevõttele.

Kliinilistes uuringutes tekkisid ühel 94 patsiendist (1%) IgG-klassi antikehad alfavelaglütseraasile. Sel juhul määrati *in vitro* analüüsiga kindlaks, et antikehad olid neutraliseeriva iseloomuga. Sellel patsiendil infusiooniga seotud reaktsioone ei tekkinud. Ühelgi patsiendil ei tekkinud alfavelaglütseraasi suhtes IgE-antikehi.

#### Naatrium

Ravim sisaldab 12,15 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g..

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Fertiilses eas naised

Rasedatel Gaucher' tõvega patsientidel võib raseduse ajal ja sünnitusjärgsel perioodil haigus mõneks ajaks aktiveeruda. Rasestuda soovivate Gaucher' tõvega naiste kohta tuleb koostada riski ja kasu hinnang.

#### Rasedus

Alfavelaglütseraasi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule,

sünnitusele või postnataalsele arengule. Ravi individuaalseks kohandamiseks on vaja hoolikalt jälgida rasedust ja Gaucher' tõve kliinilisi nähte. Ravimi määramisel rasedatele on vajalik ettevaatus.

### Imetamine

Alfavelaglutseraasi ega selle metaboliitide eritumisest inimese rinnapiima ei ole piisavalt teavet. Velaglutseraas on sünteetiline beeta-glükotserebrosidaasi vorm, mis on inimese rinnapiima tavaline komponent. Uuringutes ensüümi teiste vormidega on leitud, et rinnapiimas on ensüümi tase väga madalal. Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi VPRIV'iga, võttes arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi eeliseid emale.

### Fertiilsus

Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

VPRIV ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes olid patsientide kõige tõsisemad kõrvaltoimed ülitundlikkusreaktsioonid (2,1%).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid (39,4%). Infusiooniga seotud reaktsioonide kõige sagedamini täheldatud sümptomid olid järgmised: peavalu, pearinglus, hüpotensioon, hüpertensioon, iiveldus, väsimus/asteenia ja pürektsia/kehatemperatuuri tõus (lisateavet vt lõik 4.4). Ainus ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoime oli infusiooniga seotud reaktsioon.

### Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 esitatud kõrvaltoimeid esines 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel. Teave on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi, kasutades MedDRA termineid. Sageduseks on märgitud väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) ja aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1: VPRIV-i kasutamisel 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel esinenud kõrvaltoimed.**

Organsüsteem	Kõrvaltoime		
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired		ülitundlikkusreaktsioonid (sh allergiline dermatiit ja anafülaktilised*/anafülaktoidsed reaktsioonid)	
Närvisüsteemi häired	peavalu, pearinglus		
Silma kahjustused			hägustunud nägemine*
Südame häired		tahhükardia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		düspnoe*	
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon, hüpotensioon, õhetus	

Seedetrakti häired	kõhuvalu/valu ülakõhus	iiveldus	oksendamine*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve, nõgestõbi, sügelus*	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	luuvalu, artralgia, seljavalu		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	infusiooniga seotud reaktsioon, astenia/väsimus, püreeksia/kehatemperatuuri tõus	ebamugavustunne rinnus*	
Uuringud		aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine, neutraliseerivate antikehade tekkimine	

\*Turuletulekusjärgsetest teadetest saadud kõrvaltoimed

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Oksendamine

Mõnel juhul võib oksendamine olla raske ja tõsine. Oksendamist esineb kõige sagedamini infusiooni ajal ja kuni 24 tundi pärast infusiooni.

#### Teised erirühmad

##### Eakad ( $\geq 65$ aasta vanused)

VPRIV-i ohutusprofiil kliinilistes uuringutes 65-aastaste ja vanemate patsientidega sarnanes muudel täiskasvanutel täheldatuga.

##### Lapsed

VPRIV'i ohutusprofiil kliinilistes uuringutes 4 kuni 17 aastaste laste ja noorukitega sarnanes täheldatuga täiskasvanud patsientidel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Alfavelaglütseraasi üleannustamise kohta on saadaval piiratud teave. Enamikul üleannustamise juhtudest ei täheldatud täiendavaid kõrvaltoimeid. Juhusliku või tahtliku üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida ja ravi on sümptomaatiline ja toetav. Vastumürki ei ole saadaval. Kliinilistes uuringutes oli alfavelaglütseraasi maksimaalne annus 60 ühikut/kg (vt lõik 4.4).

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid, ATC-kood: A16AB10.

Gaucher' tõbi on autosoomne retsessiivselt päritav häire, mida põhjustavad GBA-geeni mutatsioonid ja mille tulemusena tekib lüsoosomaalse ensüümi beeta-glükotserebrosidaasi vaegus. See ensüümivaegus põhjustab glükotserebroosiidi akumulereerumist eelkõige makrofaagides, mille tulemusena tekivad nn vahtjad rakud ehk Gaucher' rakud. Selle lüsoosoomide salvestushäire puhul kajastab kliiniline pilt Gaucher' rakkude jaotumist maksas, põrnas, luuüdis, luustikus ja kopsudes. Glükotserebroosiidi kuhjumine maksa ja põrna põhjustab organomegaaliat. Luude kaasatuse korral tekivad luustiku häired ja deformatsioonid ning luuvalukriisid. Ladestused luuüdis ja põrna sekvestratsioon põhjustavad kliiniliselt olulist aneemiat ja trombotsütopeeniat.

VPRIV'i toimeaine on alfavelaglütseraas, mida valmistatakse geeni aktiveerimise tehnoloogia abil inimese rakuliinis. Alfavelaglütseraas on glükoproteiin. Monomeeri mass on ligikaudu 63 kDa, sisaldab 497 aminohapet ning on samasuguse aminohapete järjestusega kui inimese looduslikul ensüümil glükotserebrosidaasil. On olemas 5 potentsiaalset N-seotud glükosülatsioonikohta, millest neli on hõivatud. Alfavelaglütseraasi valmistatakse selliselt, et see sisaldaks valdavalt suure mannoosisaldusega glükaane, et hõlbustada ensüümide omastamist fagotsüütidest sihtrakkude poolt mannoosireseptori kaudu.

Alfavelaglütseraas täiendab või asendab beetaglükotserebrosidaasi, mis on ensüüm, mis katalüüsib lüsoosoomis glükotserebroosiidi hüdrolyüüsi glükoosiks ja tseramiidiks, vähendades akumulereerunud glükotserebroosiidi hulka ja korrigeerides Gaucher' tõve patofüsioloogiat. Alfavelaglütseraas suurendab 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel hemoglobiinikontsentratsiooni ja trombotsüütide arvu ning vähendab maksa ja põrna mahtu.

Uuringutes 025EXT ja 034 pakuti patsientidele koduse ravi võimalust. Uuringus 025EXT said 7 patsienti 10st 60-kuulise ravi vältel vähemal ühel korral kodust ravi. Uuringus 025EXT said 25 patsienti 40st 12-kuulise ravi vältel vähemal ühel korral kodust ravi.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Uuringud varem ravimata patsientidega*

Uuring 025 oli 9-kuuline avatud uuring 12 täiskasvanud ( $\geq 18$  aastat) patsiendiga, kes ei olnud varem ensüümasendusravi saanud (määratleti patsientidena, kes ei olnud saanud ensüümasendusravi vähemalt 12 kuu jooksul enne uuringusse värbamist). Alfavelaglütseraasi manustati algselt esimesele 3 patsiendile suureneva annusega (15, 30, 60 ühikut/kg) ning 9 ülejäänud patsienti alustasid ravi annusega 60 ühikut/kg.

Hemoglobiini kontsentratsiooni ja trombotsüütide arvu kliiniliselt olulist paranemist lähteandmetega võrreldes täheldati juba 3 kuu pärast ning maksa ja põrna mahu osas nii 6 kui ka 9 kuu möödumisel ravi alustamisest alfavelaglütseraasiga.

Kümme uuringu 025 lõpetanud patsienti värvati avatud jätku-uuringusse (025EXT) ja 8 neist osales uuringus lõpuni. Pärast vähemalt 12-kuulist pidevat ravi alfavelaglütseraasiga vastasid kõik patsiendid tingimustele, mis olid nõutavad alfavelaglütseraasi annuse astmeliseks vähendamiseks 60 ühikut 30 ühikuni 1 kg kohta pärast ensüümasendusravi 1. aasta vähemalt kahe ravieesmärgi saavutamist neljast 1. tüüpi Gaucher' tõve ravis. Patsientidele manustati annuseid 30 kuni 60 ühikut/kg (annuste mediaan 35 ühikut/kg) igal teisel nädalal kuni 84 kuu (7 aasta) jooksul. Kliiniline aktiivsus püsis ravi vältel, nagu näitas hemoglobiinikontsentratsioonide ja trombotsüütide arvude paranemine ning maksa ja põrna mahu vähenemine.

57. kuuks oli 8 patsiendil 8-st vähenenud lülisamba nimmepiirkonna luuüdi koormuse skoor MRT-uuringuga hindamisel vähemalt 2 punkti võrra. Täheledatai lülisamba nimmepiirkonna ja reieluukaela luumineraalide tiheduse (*bone mineral density*, BMD) keskmiste Z-skooride paranemist vastavalt 24. kuuks (0,4; 95% usaldusvahemik 0,1, 0,7) ja 33. kuuks (0,4; 95% usaldusvahemik 0,2, 0,6). Pärast 7 aastat kestnud ravi olid keskmised Z-skoorid suurenenud ravieelse tasemega võrreldes lülisamba nimmepiirkonnas 0,7 (95% usaldusvahemik 0,4, 1,0) ja reieluukaela piirkonnas 0,5 (95% usaldusvahemik 0,2, 0,7) võrra. Ühegi patsiendi luutihedust ei liigitatud Maailma Terviseorganisatsiooni klassifikatsiooni järgi raskemaks kui ravieelselt.

Uuring 032 oli 12-kuuline randomiseeritud topeltpime paralleelrühmaga efektiivsuse uuring 25 patsiendiga, kes olid vähemalt 2 aasta vanused ega olnud varem ensüümasendusravi saanud (määratleti patsientidena, kes ei olnud saanud ensüümasendusravi vähemalt 30 kuu jooksul enne uuringusse värbamist). Patsientidel pidi olema Gaucher' tõvest tingitud aneemia ning kas trombotsütopeenia või organomegaalia. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati alfavelaglutseraasi igal teisel nädalal annuses kas 45 ühikut/kg (N = 13) või 60 ühikut/kg (N = 12).

Alfavelaglutseraasi 60 ühikut/kg intravenoosel manustamisel iga üle nädala saavutati lähteandmetega võrreldes keskmise hemoglobiinikontsentratsiooni (+2,4 g/dl) ja trombotsüütide arvu (+50,9 x 10<sup>9</sup>/l) kliiniliselt oluline suurenemine, maksa maht vähenes 1,46-lt 1,22-ni normaalsest (vähenemise keskväärtus 17%) ja põrna maht 14,0-lt 5,75-ni normaalsest (vähenemise keskväärtus 50%). Annuse 45 ühikut/kg rühmas täheledatai lähteandmetega võrreldes keskmise hemoglobiinikontsentratsiooni (+2,4 g/dl) ja trombotsüütide arvu (+40,9 x 10<sup>9</sup>/l) kliiniliselt olulist suurenemist, maksa maht vähenes 1,40-lt 1,24-ni normaalsest (vähenemise keskväärtus 6%) ja põrna maht 14,5-lt 9,50-ni normaalsest (vähenemise keskväärtus 40%).

Uuring 039 oli 9-kuuline randomiseeritud topeltpime mittehalvemuse uuring, aktiivse võrdlusrühmaga (imiglütseraas) kontrollitud, paralleelrühmaga efektiivsuse uuring 34 patsiendiga, kes olid vähemalt 2 aasta vanused ega olnud varem ensüümasendusravi saanud (määratleti patsientidena, kes ei olnud saanud ensüümasendusravi vähemalt 12 kuu jooksul enne uuringusse värbamist). Patsientidel pidi olema Gaucher' tõvest tingitud aneemia ning kas trombotsütopeenia või organomegaalia. Patsientidele manustati igal teisel nädalal kas 60 ühikut/kg alfavelaglutseraasi (N = 17) või 60 ühikut/kg imiglütseraasi (N = 17).

Hemoglobiini kontsentratsioonide absoluutse suurenemise keskväärtus ravi algusega võrreldes oli pärast 9-kuulist ravi alfavelaglutseraasiga 1,624 g/dl (± 0,223 standardviga). See hemoglobiini kontsentratsiooni suurenemine ei olnud kliiniliselt ja statistiliselt halvem kui imiglütseraasi kasutamisel (ravi algusest 9 kuu jooksul toimunud muutuse keskväärtuste vahe [alfavelaglutseraas – imiglütseraas]: 0,135 g/dl). Alfavelaglutseraasi ja imiglütseraasi kasutamise vahel ei olnud pärast 9-kuulist alfavelaglutseraasravi statistiliselt olulisi erinevusi trombotsüütide arvus ning maksa ja põrna mahus ega hemoglobiinisisalduses ilmnenud esmakordse ravivastuseni kulunud ajas (mida määratleti 1 g/dl suurenemisena ravi algusega võrreldes) toimunud muutustes.

*Uuring patsientidega, kes viidi imiglütseraasilt üle ravile VPRIV'iga*

Uuring 034 oli 12-kuuline avatud ohutusuuring 40 patsiendiga, kes olid 2-aastased või vanemad ning olid saanud imiglütseraasravi annuses 15 kuni 60 ühikut/kg vähemalt 30 kuud järjest. Patsiendid pidid olema kasutanud vähemalt 6 kuu jooksul enne uuringusse värbamist stabiilses annuses imiglütseraasi. Alfavelaglutseraasi manustati sama arvu ühikutega ja sama raviskeemiga kui nende imiglütseraasiannust. Hemoglobiini kontsentratsiooni ja trombotsüütide arvu hinnati muutustena ravi algusega võrreldes, mida määratleti patsiendi imiglütseraasravi lõpuna.

Patsientidel, kes viidi imiglütseraasilt üle ravile alfavelaglutseraasiga, püsisid hemoglobiini kontsentratsioonid ja trombotsüütide arvud 12-kuulise ravi vältel terapeutilistel tasemetel.

Uuring 058 oli kliinilise ohutuse avatud uuring 211 patsiendiga, kellest 205 patsienti olid varem imiglütseraasiga ravitud, 6 olid varem ravimata patsiendid ja 57 patsienti olid 65-aastased või vanemad (56 57-st olid viidud imiglütseraasilt üle alfavelaglutseraasile). Imiglütseraasilt üle viidud patsientidele manustati alfavelaglutseraasi infusioone igal teisel nädalal sama ühikute arvuga, kui oli



nende imiglütseraasi annus, vahemikus 15 kuni 60 ühikut/kg. Annuselt < 15 ühikut/kg üle toodud patsiendid said alfavelaglütseraasi annuseks 15 ühikut/kg.

Varem imiglütseraasiga ravitud patsientide alfavelaglütseraasi infusioonide arvu mediaan oli 8 ja ravi kestuse mediaan 15,1 nädalat. Nende patsientide ohutusprofiil sarnanes teistes kliinilistes uuringutes täheldatule. Alfavelaglütseraasi antikehi tekkis uuringu ajal 163-st hinnatud patsiendist ühel.

Varem imiglütseraasiga ravitud patsientidel püsis uuringu jooksul keskmine hemoglobiini kontsentratsioon ja trombotsüütide arv ja jäi normaalsesse vahemikku.

#### Jätku-uuring 044

Kokku 95 patsienti (73 täiskasvanut ja 22 last), kes osalesid uuringutes 032, 034 ja 039, kaasati avatud jätku-uuringusse ja said ravi alfavelaglütseraasiga. 57 patsienti ei olnud varem ravitud. Kõik patsiendid said vähemalt 2 aastat ensüümasendusravi ja neid jälgiti keskmiselt 4,5 aastat (min 2,3 aastat, max 5,8 aastat).

Selles uuringus hinnati varem ravimata patsientidel pärast 24-kuulist ravi hemoglobiini kontsentratsiooni, trombotsüütide arvu, maksa mahtu ja põrna mahtu. Tulemused on esitatud tabelis 2.

**Tabel 2: Tulemused 24 kuu möödumisel – muutus ravieelse tasemega võrreldes – uuringu 044 ravikavatsuslik populatsioon**

<b>Kliinilised parameetrid</b>	<b>Üldine alfavelaglütseraasi rühm (N = 39)</b>  - <b>keskmine muutus ravieelse tasemega võrreldes (95% usaldusvahemik)</b>	<b>9 kuud imiglütseraasiga ja seejärel 15 kuud alfavelaglütseraasiga ravitud patsiendid (N = 16)</b>  - <b>keskmine muutus ravieelse tasemega võrreldes (95% usaldusvahemik)</b>	<b>Pikaajaliselt imiglütseraasravilt alfavelaglütseraasravile üle toodud patsiendid (N = 38)</b>  - <b>keskmine muutus ravieelse tasemega võrreldes (95% usaldusvahemik)</b>
Hemoglobiini kontsentratsioon (g/dl)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Trombotsüütide arv (x 10 <sup>9</sup> /l)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Maksa normaliseeritud maht* (% kehamassist)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Põrna normaliseeritud maht* (% kehamassist) <sup>§</sup>	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, -0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)
<sup>§</sup> Välja arvatud splenektoomiaga patsiendid. 3 eeltoodud rühmas N = 30, 6 ja 34. *Maksa ja põrna mahud on normaliseeritud protsentides kehamassist. Põrna normaalseks suuruseks loetakse 0,2% kehamassist; maksa normaalseks suuruseks 2,5% kehamassist. Märkus: vahepealsed puuduvad andmed on tuletatud.			

Selles uuringus hinnati luumineraalide tihedust lülisamba ristluupiirkonna ja reieluukaela kahe-energialise röntgenabsorptsiomeetriaga. 31 varem ravimata täiskasvanud patsiendil, keda raviti alfavelaglütseraasiga, oli lülisamba nimmepiirkonna luumineraalide tiheduse keskmine ravieelne Z-skoor -1,820 (95% usaldusvahemik: -2,21, -1,43) ja see suurenes pärast 24-kuulist ravi alfavelaglütseraasiga ravieelsega võrreldes 0,62 võrra (95% usaldusvahemik: 0,39, 0,84). Sarnaseid tulemusi saadi ka varem ravimata patsientidega, kes kasutasid 9 kuud imiglütseraasi ja seejärel 15 kuud alfavelaglütseraasi. Patsientidel, kes viidi pärast pikaajalist imiglütseraasravi üle alfavelaglütseraasi kasutamisele, jäi lülisamba nimmepiirkonna luumineraalide tihedus 24 kuu jooksul samaks. Samas reieluukaela luumineraalide tihedus oluliselt ei muutunud.

Lastel (uuritud vanus 4 kuni 17 aastat) suurenesid üldises varem ravimata rühmas keskmised kehapikkuse Z-skoorid kogu 60-kuulise ravi jooksul, mis näitab alfavelaglütseraasi kasulikku ravitoimet lineaarsele kasvule. Sarnast ravitoimet täheldati 48 kuu jooksul ka lastel, kes kasutasid 9 kuud imiglütseraasi ja seejärel alfavelaglütseraasi. Lastel, kes viidi uuringus 034 üle pikaajaliselt imiglütseraasravilt alfavelaglütseraasravile, olid ravieelsed keskmised kehapikkuse Z-skoorid suuremad ja püsisid aja jooksul stabiilsed.

Need ravitoimed hemoglobiinile, trombotsüütide arvule, elundite mahule, luumineraalide tihedusele ja kehapikkusele püsisid kuni uuringu lõpuni.

### Lapsed

Kasutamist 4 kuni 17 aasta vanuste vanuserühmas toetavad täiskasvanute ja lastega [20 patsienti 94st (21%)] toimunud kontrollitud uuringutega saadud tõendid. Pediaatriliste ja täiskasvanud patsientide ohutuse ja efektiivsuse profiilid olid sarnased. Uuringutesse lubati võtta 2-aastaseid ja vanemaid patsiente ning alates 2 aasta vanusest on ohutuse ja efektiivsuse profiilid eeldatavalt sarnased. Alla 4 aasta vanuste laste kohta siiski andmed puuduvad. Toimet kehapikkusele hinnati uuringus 044 (vt lõik 5.1 „Jätku-uuring 044“).

Alfavelaglütseraasiga ensüümasendusravi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks 3. tüüpi Gaucher' tõvega varem ravimata lastel ja noorukitel viidi läbi I/II faasi uuring HGT-GCB-068. See oli mitmekeskuseline avatud uuring, milles manustati alfavelaglütseraasi 60 Ü/kg intravenoosse infusioonina üle nädala 12 kuu jooksul 6 patsiendile (kaasamise ajal vanuses 2 kuni 17 aastat), kellel oli kinnitust leidnud 3. tüüpi Gaucher' tõve diagnoos.

Selles väikeses uurimuslikus uuringus olid mitteneuroloogilise efektiivsuse tulemused ja intravenoosse alfavelaglütseraasi profiil 3. tüüpi Gaucher' tõvega patsientide puhul sarnased nendega, mida täheldati 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel. Selles uuringus ei esinenud mingeid viiteid 3. tüüpi Gaucher' tõve neuroloogiliste ilmingute vähenemisele, kui välja arvata üks patsient.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama VPRIV'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi Gaucher' tõve korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

1. tüüpi Gaucher' tõvega mees- ja naispatsientide vahel farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud. Ükski farmakokineetilistes uuringutes osalejatest ei olnud farmakokineetilise hindamise päevadel positiivne alfavelaglütseraasi vastaste antikehade suhtes. Seetõttu ei olnud võimalik hinnata antikehade tekkimise mõju alfavelaglütseraasi farmakokineetilisele profiilile.

### Imendumine

Alfavelaglütseraasi kontsentratsioonid seerumis 60-minutilise infusiooni ajal tõusid esimese 20 minuti jooksul kiiresti ning seejärel stabiliseerusid, ning  $C_{max}$  saavutati üldjuhul 40 kuni 60 minuti möödumisel infusiooni algusest. Pärast infusiooni lõppu alfavelaglütseraasi kontsentratsioonid seerumis langesid kiiresti mono- või bifaasiliselt ning keskmine  $t_{1/2}$  oli annuste 15, 30, 45 ja 60 ühikut/kg puhul 5 kuni 12 minutit.

### Jaotumine

Alfavelaglütseraasil oli ligikaudu lineaarne (s.t võrdeline) farmakokineetiline profiil ning  $C_{max}$  ja AUC suurenesid annusevahemikus 15 kuni 60 ühikut/kg ligikaudu annusega proportsionaalselt. Jaotusmaht püsikontsentratsioonil moodustas ligikaudu 10% kehamassist. Alfavelaglütseraasi suur kliirens seerumist (keskmine 6,7 kuni 7,6 ml/min/kg) on kooskõlas alfavelaglütseraasi kiire omastamisega makrofaagidesse mannoosireseptorite kaudu.

## Eritumine

Alfavelaglütseraasi kliirensi vahemik püsis pediaatrilistel patsientidel (n = 7, vanus 4 kuni 17 aastat) täiskasvanud patsientide (n = 15, vanus 19 kuni 62 aastat) kliirensiväärtuste vahemikus.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele (vt lõik 4.6).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

sahharoos  
naatriumtsitraatdihüdraat (E331)  
sidrunhappe monohüdraat (E330)  
polüisorbaat 20

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

#### Lahustatud ja lahjendatud infusioonilahus:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

20 ml viaal (I tüüpi klaasist), millel on punnkork (fluorovaigust kattega butüülkummi), ümbris ja eemaldatav kate.

Pakendis on 1, 5 ja 25 viaali, iga viaal sisaldab 400 ühikut infusioonilahuse pulbrit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

VPRIV vajab lahustamist ja lahjendamist ning on ette nähtud ainult intravenoosseks infusiooniks. See on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks ja seda manustatakse läbi 0,22 µm filtri.

Tuleb kasutada aseptilisi võtteid.

VPRIV peab ette valmistama järgmiselt:

1. Lahustatavate viaalide arv määratakse kindlaks lähtudes konkreetse patsiendi kehakaalust ja määratud annusest.
2. Vajalik arv viaale võetakse külmkapist välja. Iga 400 ühikut sisaldav viaal lahustatakse 4,3 ml steriilse süsteveega.
3. Pärast lahustamist tuleb segada viaale ettevaatlikult. Viaale mitte loksutada. Iga viaali väljavõetav maht on 4,0 ml (100 ühikut/ml).
4. Enne lahjendamisega jätkamist tuleb kontrollida viaalides olevat lahust visuaalselt; lahus peab olema selge või veidi veiklev ning värvitu; lahust mitte kasutada, kui lahus on värvi muutnud või sisaldab võõrosakesi.
5. Sobivast arvust viaalidest tõmmatakse välja arvutatud ravimikogus ning vajalik kogumaht lahustatakse 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses. Lahjendatud lahust tuleb segada ettevaatlikult. Seda ei tohi loksutada. Infusiooni tuleb alustada 24 tunni jooksul alates lahustamisest.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. august 2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

### Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

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

Drug Substance Manufacture  
Shire Human Genetic Therapies, Inc  
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421  
Ameerika Ühendriigid

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab **VPRIV'i kasutamiseks kodus infundeerimiseks ettenähtud juhendmaterjalide** sisu ja vormi, sealhulgas esitamise- ja levitamiseviisi ja programmi muud aspektid kokku leppima riigi pädeva ametiasutusega.

VPRIV'i kasutamiseks kodus infundeerimiseks ettenähtud juhendmaterjalide eesmärk on pakkuda juhiseid **infusiooniga seotud reaktsioonide, sealhulgas allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide** tekkimise riski vähendamiseks kodustes tingimustes.

Müügiloa hoidja peab tagama kõikides liikmesriikides, kus VPRIV'i turustatakse, kõikidele tervishoiutöötajatele ja patsientidele/hooldajatele, kes eeldatavalt VPRIV'i välja kirjutavad, väljastavad või kasutavad, varustamise järgmise teabepaketiga:

- juhend kodus infusioone saavatele Gaucher' tõvega patsientidele;
- juhend Gaucher' tõvega patsiente ravivatele tervishoiutöötajatele;
- infusioonide päevik;
- ravi väljakirjutaja poolt väljastatav hädaolukorra kava, sealhulgas, kellele helistada ja mida teha tõsise ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel.

Juhend kodus infusioone saavatele Gaucher' tõvega patsientidele peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- teave haiguse, ravi ja kodus tehtavate infusioonide kohta;
- korraldus: kodused tingimused / hooldaja / raviarst;
- kirjeldus, kuidas infusiooni ette valmistada ja manustada, sealhulgas ohutusalane teave;
- lisad: pakendi infoleht, infusioonide päevik, manustamiskõlblikuks muutmise juhend patsiendile, hädaolukorra kava.

Juhend Gaucher' tõvega patsiente ravivatele tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- patsiendi hindamine ja valik;
- nõuded kodus infundeerimiseks (kodused tingimused, patsiendi hindamine, ravi hädaolukorras);
- kodus infundeerimise korraldamine/ettevalmistamine;
- ohutusalane teave;
- lisad: ravimi omaduste kokkuvõte, manustamiskõlblikuks muutmise juhend tervishoiutöötajale, infusioonide päevik.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP – 400 ÜHIKUT (ühe viaaliga pakend)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VPRIV 400 ühikut infusioonilahuse pulber  
alfavelaglutseraas

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 400 ühikut alfavelaglutseraasi.  
Pärast lahustamist sisaldab lahuse üks milliliiter 100 ühikut alfavelaglutseraasi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab lisaks:  
sahharoos  
naatriumtsitraatdihüdraat  
sidrunhappe monohüdraat  
polüsorbaat 20  
Lisateavet lugege infolehtelt.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber  
1 viaal

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/646/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP – 400 ÜHIKUT (5 viaaliga pakend)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VPRIV 400 ühikut infusioonilahuse pulber  
alfavelaglutseraas

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 400 ühikut alfavelaglutseraasi.  
Pärast lahustamist sisaldab lahuse üks milliliiter 100 ühikut alfavelaglutseraasi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab lisaks:  
sahharoos  
naatriumtsitraatdihüdraat  
sidrunhappe monohüdraat  
polüsorbaat 20  
Lisateavet lugege infolehtelt.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber  
5 viaali

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/646/005

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP – 400 ÜHIKUT (25 viaaliga pakend)**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VPRIV 400 ühikut infusioonilahuse pulber  
alfavelaglütseraas

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 400 ühikut alfavelaglütseraasi.  
Pärast lahustamist sisaldab lahuse üks milliliiter 100 ühikut alfavelaglütseraasi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab lisaks:  
sahharoos  
naatriumtsitraatdihüdraat  
sidrunhappe monohüdraat  
polüsorbaat 20  
Lisateavet lugege infolehel.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber  
25 viaali

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/646/006

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL – 400 ÜHIKUT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

VPRIV 400 ühikut infusioonilahuse pulber  
alfavelaglütseraas  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### VPRIV 400 ühikut infusioonilahuse pulber alfavelaglütseraas

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on VPRIV ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne VPRIV'i kasutamist
3. Kuidas VPRIV'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas VPRIV'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on VPRIV ja milleks seda kasutatakse

VPRIV on kasutamiseks pikaajaliseks ensüümasendusraviks 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel.

Gaucher' tõbi on geneetiline häire, mida põhjustab ensüümi alfavelaglütseraasi puudumine või defekt. Kui see ensüüm puudub või ei toimi õigesti, koguneb organismi siserakkudes glükotserebrosiidi, mis kutsub esile Gaucher' tõve nähte ja sümptomeid.

VPRIV sisaldab toimeainet nimetusega alfavelaglütseraas, mis on on ette nähtud puuduva või defektse ensüümi glükotserebrosideasi asendamiseks Gaucher' tõvega patsientidel.

#### 2. Mida on vaja teada enne VPRIV'i kasutamist

##### VPRIV'i ei tohi kasutada

- kui olete alfavelaglütseraasi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne VPRIV'i kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- Kui teid ravitakse VPRIV'iga, võib teil tekkida infusiooni ajal või pärast seda kõrvaltoimeid (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Neid nimetatakse infusiooniga seotud reaktsioonideks ning need võivad avalduda ülitundlikkusreaktsioonina, mille sümptomiteks on näiteks iiveldus, lööve, hingamisraskus, seljavalu, ebamugavustunne (pitsitustunne) rinnus, nõgestõbi, liigesevalu või peavalu.
- Lisaks ülitundlikkusreaktsioonide sümptomitele võivad infusiooniga seotud reaktsioonid avalduda sümptomitena, nagu pearinglus, kõrge vererõhk, väsimus, palavik, sügelus või hägustunud nägemine.
- Kui teil tekib ükskõik milline neist sümptomitest, **peate sellest kohe arstile rääkima.**
- Teile võidakse anda lisaks ravimeid, mis seda ravivad või aitavad edasisi reaktsioone ennetada. Need ravimid võivad olla näiteks antihistamiinsed ained, antipüreetikumid ja kortikosteroidid.
- Kui reaktsioon on raske, katkestab arst kohe intravenoosse infusiooni ja alustab teil sobivat ravi.
- Kui reaktsioonid on rasked ja/või selle ravimi toime kaob, teeb arst teile vereanalüüsi kontrollimiseks antikehade suhtes, mis võivad mõjutada teie ravi tulemust.

- Arst või õde võib otsustada VPRIV'i manustamist jätkata isegi siis, kui teil tekivad infusiooniga seotud reaktsioonid. Teie seisundit jälgitakse hoolikalt.

Õelge oma arstile, kui teil on varem tekkinud infusiooniga seotud reaktsioon mõne Gaucher' tõve puhul kasutatud ensüümasendusravi suhtes.

### **Lapsed**

VPRIV'i ei tohi kasutada alla 4 aasta vanustel lastel, sest selles vanuserühmas ravimi kasutamise kogemus puudub.

### **Muud ravimid ja VPRIV**

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus**

Raseduse ajal ja mõne nädala jooksul pärast sünnitust võib Gaucher' tõbi naistel aktiveeruda. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

### **Imetamine**

Ei ole teada, kas VPRIV eritub rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst aitab otsustada, kas katkestada imetamine või ravi VPRIV'iga, võttes arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi eeliseid emale.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

VPRIV ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

### **VPRIV sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab 12,15 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,6%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

## **3. Kuidas VPRIV'i kasutada**

Seda ravimit võib kasutada ainult Gaucher' tõve ravi tundva arsti asjakohase meditsiinilise järelevalve all. Seda manustab arst või õde intravenoosse infusioonina.

### **Annus**

Soovitatav annus on 60 ühikut/kg, mis manustatakse igal teisel nädalal.

Kui teil ravitakse praegu Gaucher' tõbe mõne teise ensüümasendusraviga ja arst soovib teid üle viia VPRIV'i kasutamisele, võidakse teile manustada VPRIV'i algul samas annuses ja sama sagedusega kui teie praegust ensüümasendusravi.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

VPRIV'i võib manustada lastele ja noorukitele (4 kuni 17 aasta vanuses) sama annuse ja sagedusega kui täiskasvanutel.

### **Kasutamine eakatel**

VPRIV'i võib manustada eakatele (65-aastased ja vanemad) samas annuses ja sama sagedusega kui täiskasvanutele.

### **Ravivastus**

Arst jälgib teie ravivastust ja võib aja jooksul teie annust muuta (suurendada või vähendada).

Kui te talute haiglas infusioone hästi, võib arst või õde manustada teile infusioone kodus.

## **Manustamine**

VPRIV'i turustatakse viaalis tihendatud pulbrina, mis tuleb segada steriilse veega ja lahjendada seejärel enne intravenoosset infundeerimist 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega.

Pärast valmistamist manustab arst või õde teile ravimit tilguti kaudu veeni (intravenoosse infusioonina) 60 minuti jooksul.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sageli (võib esineda kuni 1 inimesel 10st) esines patsientidel rasket allergilist reaktsiooni koos raskendatud hingamise, ebamugavustundega (pitsitustundega) rinnus, iiveldusega ning näo, huulte, keele või kõri tursega (anafülaktilised/anafülaktoised reaktsioonid). Lisaks esines sageli allergilist nahareaktsiooni näiteks nõgestõve, rasket löövet või sügelust. Nende sümptomite tekkimisel rääkige sellest kohe arstile.

Enamik kõrvaltoimeid, sealhulgas allergilised reaktsioonid, tekkis infusiooni ajal või veidi pärast seda. Neid nimetatakse infusiooniga seotud reaktsioonideks. Muud infusiooniga seotud reaktsioonid, mis esinesid väga sageli (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st), olid peavalu, pearinglus, palavik/kehatemperatuuri tõus, seljavalu, liigesevalu ja väsimus ning kõrge vererõhk (sageli teatatud) ja hägustunud nägemine (aeg-ajalt teatatud). Nende sümptomite tekkimisel rääkige sellest kohe arstile.

Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

### **Väga sagedad kõrvaltoimed on (mõjutab rohkem kui 1 inimest 10-st):**

- luuvalu
- nõrkus/jõuetus
- kõhuvalu

### **Sagedad kõrvaltoimed on (mõjutab kuni 1 inimest 10-st):**

- haava verejooksu peatamiseks kulunud aja pikenemine võib põhjustada kalduvust iseeneslike verejooksude ja verevalumite tekkeks
- nahaõhetus
- südametegevuse kiirenemine
- antikehade tekkimine VPRIV-ile (vt lõik 2)
- vererõhu langus

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed on (mõjutab kuni 1 inimest 100-st):**

- oksendamine

## **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas VPRIV'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate lahuse värvuse muutust või kui näete selles võõrosakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida VPRIV sisaldab**

- Toimeaine on alfavelaglütseraas.  
Iga viaal sisaldab 400 ühikut alfavelaglütseraasi.  
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 100 ühikut alfavelaglütseraasi.
- Teised abiained on sahharoos, naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat ja polüsorbaat 20 (vt lõik 2, „VPRIV sisaldab naatriumi“).

### **Kuidas VPRIV välja näeb ja pakendi sisu**

20 ml klaasviaal valge kuni valkja pulbriga infusioonilahuseka.

Pakendis on 1, 5 ja 25 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloo hoidja ja tootja**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Iirimaa

Tel: + 800 66838470

E-mail: [medinfoEMEA@shire.com](mailto:medinfoEMEA@shire.com)

### **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

-----  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

VPRIV on infusioonilahuse pulber. See vajab lahustamist ja lahjendamist ning on ette nähtud ainult intravenoosseks infusiooniks. VPRIV on ainult ühekordseks kasutamiseks ning seda manustatakse läbi 0,22 µm filtri. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. VPRIV'i ei tohi infundeerida sama infusiooni käigus koos teiste ravimitega, sest sobivust lahuses koos teiste ravimitega ei ole hinnatud. Kogu infundeeritav kogus tuleb manustada 60 minuti jooksul.

### Kasutage aseptilisi võtteid.

Valmistage VPRIV ette järgmiselt:

1. Lahustatavate viaalide arv määratakse kindlaks lähtudes konkreetse patsiendi kehakaalust ja määratud annusest.
2. Vajalik arv viaale võetakse külmkapist välja. Iga viaal lahustatakse steriilse süsteveega:

Viaali suurus	Steriilne süstevesi
400 ühikut	4,3 ml
3. Pärast lahustamist segage viaale ettevaatlikult. Mitte loksutada.
4. Enne lahjendamisega jätkamist kontrollige viaalides olevat lahust visuaalselt; lahus peab olema selge või veidi veiklev ning värvitu; ärge kasutage, kui lahus on värvi muutnud või sisaldab võõrosakesi.
5. Sobivast arvust viaalidest võetakse arvatud mahus VPRIV'i. Osa lahusest jääb viaali:

Viaali suurus	Väljavõetav maht
400 ühikut	4,0 ml
6. Vajalik üldmaht lahjendatakse 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses. Segage ettevaatlikult. Mitte loksutada. Infusiooni tuleb alustada 24 tunni jooksul alates lahustamisest.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

### **Arvestuse pidamine**

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.