

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VPRIV 400 yksikköä infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 400 yksikköä* velagluseraasi alfaa**.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 100 yksikköä velagluseraasi alfaa.

*Entsyymiyksiköllä tarkoitetaan sellaista entsyymimäärää, joka tarvitaan muuttamaan yksi mikromooli p-nitrofenyyli-β-D-glukopyranosidia p-nitrofenoliksi yhden minuutin aikana 37 °C:n lämpötilassa.

** tuotettu ihmisen HT-1080 fibroblastisolulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikkaa käyttämällä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 12,15 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VPRIV on tarkoitettu pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon (ERT) potilaille, joilla on tyypin 1 Gaucherin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

VPRIV-hoito tulee antaa Gaucherin tautia sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun annos on 60 yksikköä/kg, joka annetaan joka toinen viikko.

Annosta voidaan yksilöllisesti muuttaa saavutetun hoitotavoitteen ja sen ylläpitämisen perusteella.

Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty joka toinen viikko annettavia annoksia, jotka vaihtelivat välillä 15–60 yksikköä/kg. Yli 60 yksikköä/kg:n annoksia ei ole tutkittu.

Imigluseraasi-entsyymikorvaushoitoa tyypin 1 Gaucherin tautiin saavat potilaat voidaan vaihtaa saamaan VPRIV-hoitoa käyttämällä samaa annosta ja antotiheyttä.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Velagluseraasi alfan farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa koskevien nykytietojen perusteella annoksen muuttamista ei suositella munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Ks. kohta 5.2.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Iäkkäille potilaille voidaan antaa sama annos (15–60 yksikköä/kg) kuin muille aikuisille potilaille.

Katso kohta 5.1.

Pediatriset potilaat

Kaksikymmentä 94:stä potilaasta (21 %), jotka saivat velagluseraasi alfaa kliinisissä tutkimuksissa, oli pediatristen ja nuorten potilaiden ikäryhmässä (4–17-vuotiaita). Pediatristen ja aikuispotilaiden turvallisuus- ja tehoprofiilit eivät eronneet toisistaan. Ks. lisätietoja kohdasta 5.1.

Antotapa

Vain laskimonsisäiseen infuusioon.

Annetaan 60 minuutin kestoisena laskimonsisäisenä infusiona.

Annetaan 0,22 µm:n suuruisen suodattimen läpi.

Kotona tapahtuvaa antoa terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa voidaan harkita ainoastaan potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme infuusiota ja sietivät infuusionsa hyvin. Asianmukaista lääketieteellistä tukihoitoa, mukaan lukien ensihoitoon asianmukaisen koulutuksen saanutta henkilöstöä, tulee olla käytettävissä välittömästi velagluseraasi alfaa annettaessa. Jos anafylaktisia tai muita akuutteja reaktioita esiintyy, infuusio on keskeytettävä ja asianmukainen lääketieteellinen hoito aloitettava välittömästi (ks. kohta 4.4).

Ks. Kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Vakava yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia vastaavia oireita, on raportoitu esiintyneen kliinisiin tutkimuksiin osallistuvilla potilailla sekä markkinoille tulon jälkeen. Suurin osa yliherkkyysreaktioista esiintyy yleensä 12 tunnin kuluessa infuusiosta. Yleisimmin raportoituja yliherkkyysoireita ovat pahoinvointi, ihottuma, hengenahdistus, selkäkipu, epämiellyttävät tuntemukset rinnassa (mukaan lukien puristuksen tunne rinnassa), nokkosihottuma, nivelkipu ja päänsärky.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyvillä reaktioilla tarkoitetaan kaikkia lääkehaittavaikutuksia, jotka esiintyvät 24 tunnin kuluessa velagluseraasi alfa -infusion aloittamisesta. Infuusioon liittyvät reaktiot olivat kaikkein yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla. Infuusioon liittyvät reaktiot ovat usein yliherkkyysreaktioita. Useimmin raportoituja yliherkkyysoireita olivat pahoinvointi, ihottuma, hengenahdistus, selkäkipu, epämiellyttävät tuntemukset rinnassa (mukaan lukien puristuksen tunne rinnassa), nokkosihottuma, nivelkipu ja päänsärky. Anafylaksia vastaavia oireita on raportoitu esiintyneen kliinisiin tutkimuksiin osallistuvilla potilailla sekä markkinoille tulon jälkeen. Paitsi yliherkkyysreaktioihin liittyvinä oireina infuusioon liittyvät reaktiot voivat ilmetä myös väsymyksenä, heitehuimauksena, kuumeena, verenpaineen kohoamisena tai kutinana. Aiemmin hoitamattomilla potilailla suurin osa infuusioon liittyvistä reaktioista esiintyi 6 ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Infuusioon liittyvien reaktioiden mukaan lukien yliherkkyysreaktioiden ehkäisy ja hoito

Infuusioon liittyvien reaktioiden hoidon tulee perustua reaktion vaikeusasteeseen, ja siihen tulee kuulua infuusionopeuden hidastaminen, lääkehoito, kuten antihistamiini-, antipyreetti- ja/tai kortikosteroidihoito, ja/tai hoidon lopetus sekä sen jatkaminen pidentämällä infusion kesto.

Yliherkkyysreaktioiden mukaan lukien anafylaksin riskin vuoksi asianmukaista lääketieteellistä tukihoitoa, mukaan lukien ensihoitoon asianmukaisen koulutuksen saanutta henkilöstöä, tulee olla käytettävissä välittömästi velagluseraasi alfaa annettaessa. Jos anafylaktisia tai muita akuutteja reaktioita esiintyy, hoitopaikalla tai kotona, infuusio on keskeytettävä ja asianmukainen

lääketieteellinen hoito aloitettava välittömästi. Jos potilas saa anafylaktisen reaktion kotona, hoidon jatkamista kliinisessä ympäristössä tulee harkita.

Hoitoon tulee suhtautua varoen, jos potilaalla on esiintynyt yliherkkyysoireita velagluseraasi alfalle tai muulle entsyymikorvaushoidolle.

Esihoito antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla saattaa estää hoitoa seuraavat reaktiot niissä tapauksissa, joissa oireenmukainen hoito on välttämätöntä.

Immunogeenisuus

Vasta-aineet saattavat olla osasyynä velagluseraasi alfan käyttöön liittyneisiin reaktioihin. Syy-yhteyden edelleen arvioimista varten tulee vakavissa infuusioon liittyneissä tapauksissa ja tehon puuttuessa tai hävitessä potilaat testata vasta-aineiden esiintymisen varalta ja tulokset raportoida yhtiölle.

Kliinisissä tutkimuksissa yhdelle 94:sta potilaasta (1 %) kehittyi IgG-luokan vasta-aineita velagluseraasi alfalle. Tässä tapauksessa vasta-aineiden todettiin olevan neutralisoivia in vitro -tutkimuksessa. Tällä potilaalla ei raportoitu olleen infuusioon liittyviä reaktioita. Yhdellekään potilaista ei kehittynyt IgE-vasta-aineita velagluseraasi alfalle.

Natrium

Tämä lääke sisältää 12,15 mg natriumia injektiopullon kohden. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Raskaaksi tulevilla Gaucherin tautia sairastavilla potilailla taudin aktiviteetti saattaa lisääntyä joksikin ajaksi raskauden ja synnytystä seuraavien 6–8 viikon aikana (puerperium). Riski-hyötyarvio on välttämätöntä suorittaa Gaucherin tautia sairastaville naisille, jotka harkitsevat raskautta..

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja velagluseraasi alfan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Raskauden ja Gaucherin taudin kliinisten merkkien huolellinen tarkkailu on välttämätöntä yksilöllistä hoitoa varten. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Imettäminen

Imettäville naisille tehdyistä tutkimuksista ei ole tietoa. Ei tiedetä, erittykö velagluseraasi alfa ihmisen rintamaitoon. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä valmistetta imettäville naisille.

Fertiliteetti

Eläinkokeet eivät osoita fertiliteettiin kohdistuvaa heikentävää vaikutusta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

VPRIV-valmisteella ei ole tai on vain vähäistä vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Alla esitetyt tiedot kuvaavat tyypin 1 Gaucherin tautia sairastavan 94 potilaan altistusta. Potilaille annettiin velagluseraasi alfaa annosvälillä 15–60 yksikköä/kg joka toinen viikko viidessä kliinisessä tutkimuksessa. Viisikymmentäneljä potilasta ei ollut aiemmin saanut entsyymikorvaushoitoa ja 40 potilasta vaihtoi hoidon imigluseraasista VPRIV-hoitoon. Potilaiden ikä vaihteli 4-vuotiaista 71-vuotiaisiin ensimmäisen VPRIV-hoidon aikana, ja tutkimuksiin osallistui 46 mies- ja 48 naispotilasta.

Vakavimmat haittavaikutukset klinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla olivat yliherkkyysoireita.

Yleisimmät haittavaikutukset olivat infuusioon liittyvät reaktiot. Yleisimmin havaitut oireet infuusioon liittyvistä reaktioista olivat: päänsärky, heitehuimaus, hypotensio, hypertonia, pahoinvointi, uupumus/astenia sekä kuume/kehon lämpötilan nousu (ks. lisätietoja kohdasta 4.4). Ainoa hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus oli infuusioon liittyvä reaktio.

Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Tyypin 1 Gaucherin tautia sairastavilla potilailla raportoidut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1. Tiedot on esitetty MedDRA:n yleisyysluokitus- ja elinjärjestelmä-tietojen mukaan. Esiintyvyys määritellään hyvin yleisenä ($\geq 1/10$) tai yleisenä ($\geq 1/100, < 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset, joita ei ole saatu interventioissa kliinisissä tutkimuksissa, on painettu kursivilla.

Taulukko 1: VPRIV-valmisteella raportoidut haittavaikutukset tyypin 1 Gaucherin tautia sairastavilla potilailla. Kursiiviteksti tarkoittaa markkinoille tulon jälkeistä tapahtumaa.

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	
	Hyvin yleinen	Yleinen
Immuunijärjestelmä		yliherkkyysoire (mukaan lukien allerginen dermatiitti ja <i>anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot</i>)
Hermosto	päänsärky, heitehuimaus	
Sydän		takykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		<i>hengenahdistus</i>
Verisuonisto		hypertonia, hypotensio, ihon punoitus
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu/ylävatsakipu	pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudosis		ihottuma, nokkosihottuma, <i>kutina</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos	luukipu, nivelkipu, selkäkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	infuusioon liittyvä reaktio, astenia/uupumus, kuume/kehon lämpötilan nousu	<i>epämiellyttävät tuntemukset rinnassa</i>
Tutkimukset		aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika pidentynyt, neutralisoiva vasta-aine positiivinen

Pediatriiset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa VPRIV-valmisteen turvallisuusprofiili oli tutkimuksissa, joissa oli 4–17-vuotiaita pediatria ja nuoria potilaita, sama kuin aikuispotilaista havaittu.

Läkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Yli 65-vuotiaille potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa todettiin VPRIV-valmisteon turvallisuusprofiili samanlaiseksi kuin muille aikuisille potilaille tehdyissä tutkimuksissa havaittu turvallisuusprofiili.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Velagluseraasi alfasta ei ole raportoitu yliannostustapauksia. Kliinisissä tutkimuksissa velagluseraasi alfan suurin käytetty annos oli 60 yksikköä/kg. Ks. kohta 4.4.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuskanava- ja metaboliatuotteet – entsyymit, ATC-koodi: A16AB10.

Gaucherin tauti on GBA-geenissä tapahtuvasta mutaatiosta johtuva autosomaalinen peittyvä sairaus, joka aiheuttaa lysosomaalisen entsyymin beeta-glukoserebrosidaasin puutetta. Tämä entsyymipuutos aiheuttaa glukoserebrosidin kertymistä pääasiallisesti makrofageihin, jolloin syntyy vaahtosoluja eli "Gaucherin soluja". Tämän lysosomaalisen kertymäsairauden kliinisiin ominaisuuksiin kuuluu Gaucherin solujen jakautuminen maksaan, pernaan, luuytimeen, luustoon ja keuhkoihin. Glukoserebrosidin kertyminen maksaan ja pernaan johtaa sisäelinten suurikokoisuuteen. Luuhun kertyminen aiheuttaa luuston poikkeamia ja epämuodostumia sekä luukipukriisejä. Luuytimessä ja pernan sekvesterissä olevat kertymät johtavat kliinisesti merkitsevään anemiaan ja trombosytopeniaan.

VPRIV-valmisteon vaikuttava aine on velagluseraasi alfa, joka on tuotettu ihmisen solulinjassa geeniaktiivaatiota hyödyntävän tekniikan avulla. Velagluseraasi alfa on glykoproteiini. Monomeerin koko on noin 63 kDa, siinä on 497 aminohappoa, ja sen aminohappojen järjestys on sama kuin luonnollisesti esiintyvän ihmisen entsyymin glukoserebrosidaasin järjestys. Siinä on 5 mahdollista N-sidoksista glykosylaatiokohtaa, joista neljä on käytössä. Velagluseraasi alfa on valmistettu sisältämään pääasiallisesti paljon mannoosia sisältäviä glykaaneja, jotta fagosytoivat kohdesolut voivat sisäistää entsyymin mannoosireseptorin kautta.

Velagluseraasi alfa täydentää tai korvaa beeta-glukoserebrosidaasia, joka on glukoserebrosidin hydrolyysiä glukosiiniin ja keramidiin lysosomissa katalysoiva entsyymi, vähentäen kertyneen glukoserebrosidin määrää ja korjaten Gaucherin taudin patofysiologiaa. Velagluseraasi alfa lisää tyypin 1 Gaucherin tautia sairastavien potilaiden hemoglobiinipitoisuutta ja verihäntäleukoosia sekä pienentää maksan ja pernan tilavuutta.

Tutkimuksissa 025EXT ja 034 tarjottiin potilaille kotihoitoa. Tutkimuksessa 025EXT seitsemän potilasta 10:stä sai hoitoa kotona ainakin yhden kerran 60 kuukautta kestävä hoidon aikana. Tutkimuksessa 034 kotihoitoa sai 25 potilasta 40:stä ainakin yhden kerran 12 kuukautta kestävä tutkimuksen aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimukset potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa

Tutkimus 025 oli 9 kuukautta kestävä avoin tutkimus. Se tehtiin 12 aikuispotilaalle (≥ 18 -vuotiaita), jotka eivät aiemmin olleet saaneet entsyymikorvaushoitoa (ERT) (potilaita, jotka eivät olleet saaneet

ERT-hoitoa vähintään 12 kuukauteen ennen tutkimukseen osallistumista). Velagluseraasi alfaa annettiin aluksi kasvavina annoksina ensimmäiselle kolmelle potilaalle (15, 30, 60 yksikköä/kg), ja loput yhdeksän potilasta aloittivat hoidon annoksella 60 yksikköä/kg.

Kliinisesti merkitsevää parannusta lähtötilanteesta havaittiin hemoglobiinipitoisuuksissa ja verihiutalearvoissa jo kolmen kuukauden kuluttua sekä maksan ja pernan tilavuuksissa sekä kuukaudella 6 että kuukaudella 9 velagluseraasi alfa -hoidon aloittamisen jälkeen.

Kymmenen tutkimuksen 025 loppuun asti mukana ollutta potilasta otti osaa avoimeen jatkotutkimukseen (025EXT). Heistä kahdeksan suoritti jatkotutkimuksen loppuun asti. Vähintään 12 kuukauden jatkuvan velagluseraasi alfa -hoidon jälkeen kaikilta potilailta voitiin velagluseraasi alfa -annosta vähentää vähitellen annoksesta 60 yksikköä/kg annokseen 30 yksikköä/kg, kun he olivat saavuttaneet vähintään kaksi neljästä "1. vuoden" tyyppin 1 Gaucherin taudin entsyymikorvaushoidon hoitotavoitteesta. Potilaat saivat annoksia, jotka vaihtelivat välillä 30–60 yksikköä/kg (mediaani annos 35 yksikköä/kg), joka toinen viikko korkeintaan 84 kuukauden (7 vuoden) ajan. Jatkovaa kliinistä vaikutusta osoitettiin hoidon aikana, mikä voitiin havaita hemoglobiini- ja verihiutalearvojen paranemisenä sekä maksan ja pernan tilavuuksien pienenemisenä.

Kuukauteen 57 mennessä kaikilla kahdeksalla potilaalla lannerangan Bone Marrow Burden (BMB) -pisteytys aleni vähintään kahdella pisteellä magneettikuvaustutkimuksella arvioituna. Lannerangan luun mineraalitiheyttä (BMD) kuvaavassa Z-arvossa havaittiin parannus lähtötasosta 24 kuukauden jälkeen (0,4; 95 %:n luottamusväli 0,1, 0,7) ja reisiluun kaulan Z-arvossa 33 kuukauden jälkeen (0,4; 95 %:n luottamusväli 0,2, 0,6). Seitsemän hoitovuoden jälkeen lannerangan Z-arvossa havaittu keskimääräinen lisäys lähtötasosta oli 0,7 (95 %:n luottamusväli 0,4, 1,0) ja reisiluun kaulan Z-arvossa havaittu keskimääräinen lisäys lähtötasosta oli 0,5 (95 %:n luottamusväli 0,2, 0,7). Yhtään potilasta ei luokiteltu lähtötasoa vaikeampaan WHO:n luuntiheysluokkaan.

Tutkimus 032 oli 12 kuukautta kestävä, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmätutkimus tehokkuudesta 25 potilaalle, jotka olivat iältään vähintään 2-vuotiaita eivätkä olleet aiemmin saaneet entsyymikorvaushoitoa (ERT) (potilaita, jotka eivät olleet saaneet ERT-hoitoa vähintään 30 kuukauteen ennen tutkimukseen osallistumista). Potilailla piti olla Gaucherin tautiin liittyvä anemia sekä joko trombosytopenia tai suurikokoiset sisäelimet. Potilaat satunnaistettiin saamaan velagluseraasi alfaa joko 45 yksikköä/kg (N=13) tai 60 yksikköä/kg (N=12) joka toinen viikko.

Velagluseraasi alfan 60 yksikköä/kg:n annos laskimoon annettuna joka toinen viikko tuotti keskimääräisen hemoglobiinipitoisuuden (+2,4 g/dl) ja verihiutalearvojen (+50,9 x 10⁹/l) kliinisesti merkitsevää nousua perustasosta, kun taas maksan tilavuus pieneni 1,46-kertaisesta 1,22-kertaiseen normaalista (keskimääräinen alenema oli 17 %) ja pernan tilavuus pieneni 14,0-kertaisesta 5,75-kertaiseen normaalista (keskimääräinen alenema oli 50 %). Merkitsevää kasvua perustasosta havaittiin hemoglobiinipitoisuudessa (+2,4 g/dl) ja verihiutalearvoissa (+40,9 x 10⁹/l) 45 yksikköä/kg:n annosryhmässä, kun taas maksan tilavuus pieneni 1,40-kertaisesta 1,24-kertaiseen normaalista (keskimääräinen alenema 6 %) ja pernan tilavuus pieneni 14,5-kertaisesta 9,50-kertaiseen normaalista (keskimääräinen alenema 40 %).

Tutkimus 039 oli 9 kuukautta kestävä, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, samanarvoisuutta vertaileva, aktiivisella vertailuaineella (imigluseraasi) kontrolloitu rinnakkaisryhmätutkimus tehokkuudesta 34 potilaalle, jotka olivat iältään vähintään 2-vuotiaita eivätkä olleet aiemmin saaneet entsyymikorvaushoitoa (ERT) (potilaita, jotka eivät olleet saaneet ERT-hoitoa vähintään 12 kuukauteen ennen tutkimukseen osallistumista). Potilailla edellytettiin olevan Gaucherin tautiin liittyvä anemia sekä joko trombosytopenia tai suurikokoiset sisäelimet. Potilaat saivat joko 60 yksikköä/kg:n annoksen (N=17) velagluseraasi alfaa tai 60 yksikköä/kg:n annoksen (N=17) imigluseraasia joka toinen viikko.

Keskimääräinen absoluuttinen hemoglobiinipitoisuuksien kasvu perustasosta oli 1,624 g/dl (±0,223 keskivirhe) 9 kuukauden velagluseraasi alfa -hoidon jälkeen. Tämän hemoglobiinipitoisuuden kasvun osoitettiin olevan kliinisesti ja tilastollisesti samanarvoinen imigluseraasilla saatuun verrattuna (keskimääräinen hoitojen aikaansaaman muutoksen ero perustasosta 9 kuukauteen mennessä

[velagluseraasi alfa – imigluseraasi]: 0,135 g/dl). Mitään tilastollisesti merkitseviä eroja ei havaittu velagluseraasi alfan ja imigluseraasin välillä verihäntäarvojen sekä maksan ja pernan tilavuuden muutosten suhteen 9 kuukauden velagluseraasi alfa -hoidon jälkeen eikä myöskään ensimmäiseen hemoglobiinivasteeseen kuluneessa ajassa (määritettiin 1 g/dl:n kasvuna perustasosta).

Tutkimukset potilaille, jotka vaihtoivat hoidon imigluseraasista VPRIV-hoitoon

Tutkimus 034 oli 12 kuukautta kestävä, avoin turvallisuustutkimus 40 potilaalle, jotka olivat iältään vähintään 2-vuotiaita ja jotka olivat saaneet imigluseraasihoitoa vähintään 30 peräkkäisen kuukauden ajan annoksilla, jotka vaihtelivat välillä 15–60 yksikköä/kg. Potilaille piti olla vakaa annos imigluseraasia vähintään 6 kuukauden ajan ennen tutkimukseen osallistumista. Hoito velagluseraasi alfalla annettiin yhtä suurina yksikkömäärinä ja samalla annostuksella kuin heidän imigluseraasiannoksensa. Hemoglobiinipitoisuus ja verihäntäarvot laskettiin muutoksina lähtötilanteesta, joka määritettiin potilaan hoidon lopettamisena imigluseraasilla.

Imigluseraasista velagluseraasi alfa -hoitoon vaihtaneiden potilaiden hemoglobiinipitoisuudet ja verihäntäarvot pysyivät terapeuttisilla tasoilla koko 12 kuukauden hoidon ajan.

Tutkimus 058 oli avoin kliininen turvallisuustutkimus, johon osallistui 211 potilasta, joista 205 potilaalle oli aiemmin annettu imigluseraasia. Kuusi potilasta ei ollut aiemmin saanut hoitoa, ja 57 potilasta oli yli 65-vuotiaita (56 potilasta 57:stä oli vaihtanut imigluseraasista velagluseraasi alfaan). Imigluseraasihoitosta pois vaihtaneille potilaille annettiin imigluseraasiannosta vastaava velagluseraasi alfan infuusio kahden viikon välein. Annokset vaihtelivat välillä 15 ja 60 yksikköä/kg. Alle 15 yksikön/kg imigluseraasiannoksesta pois vaihtaneille potilaille annettiin 15 yksikköä/kg velagluseraasi alfaa.

Aiemmin imigluseraasilla hoidettujen potilaiden velagluseraasi alfa -infusioiden määrän mediaani oli kahdeksan, ja hoidon keston mediaani oli 15,1 viikkoa. Valmisteen näistä potilaista havaittu turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin muissa kliinisissä tutkimuksissa havaittu profiili. Velagluseraasi alfan vasta-aineita kehittyi tutkimuksen aikana yhdelle potilaalle 163:sta arvioidusta potilaasta.

Aiemmin imigluseraasia saaneiden potilaiden keskimääräiset verihäntäarvot ja hemoglobiinipitoisuus säilyivät vakaina ja normaalien rajojen sisällä koko tutkimuksen ajan.

Jatkotutkimus 044

Tutkimuksiin 032, 034 ja 039 osallistuneista yhteensä 95 potilasta (73 aikuista ja 22 lasta) osallistui avoimeen jatkotutkimukseen ja heitä hoidettiin velagluseraasi alfalla. Potilaista 57 ei ollut saanut aiemmin tätä hoitoa. Kaikki potilaat saivat vähintään 2 vuotta entsyymikorvaushoitoa ja heitä seurattiin keskimäärin 4,5 vuotta (vähintään 2,3 vuotta, enintään 5,8 vuotta).

Tässä tutkimuksessa arvioitiin hemoglobiinipitoisuus, verihäntäarvo sekä maksan ja pernan tilavuus 24 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa. Tulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Tulokset 24 kuukauden hoidon jälkeen – Muutos perustasosta – Tutkimuksen 044 ITT-potilaat

Kliiniset parametrit	Koko velagluseraasi alfa -ryhmä (N=39) - Keskimääräinen muutos perustasosta (95 %:n luottamusväli)	Potilaat, joita hoidettiin imigluseraasilla 9 kuukautta ja sitten velagluseraasi alfalla 15 kuukautta (N=16) - Keskimääräinen muutos perustasosta (95 %:n luottamusväli)	Potilaat, jotka vaihtoivat pitkäaikaisesta imigluseraasihoidosta velagluseraasi alfa -hoitoon (N=38) - Keskimääräinen muutos perustasosta (95 %:n luottamusväli)
Hemoglobiinipitoisuus (g/dl)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Verihiutalearvo (x 10 ⁹ /l)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Normalisoitu maksan tilavuus* (% kehon painosta)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Normalisoitu pernan tilavuus* (% kehon painosta) [§]	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, -0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)
<p>[§] Ei sisällä potilaita, joilta perna on poistettu. N=30, 6 ja 34 kolmelle yllä olevalle ryhmälle. * Maksan ja pernan tilavuus on normalisoitu prosentteina kehon painosta. Normaali perna määritetään 0,2 %:na kehon painosta; normaali maksa 2,5 %:na kehon painosta Huom.: Puuttuvien tietojen täydennystä (imputointia) on sovellettu epäsäännöllisesti puuttuviin tietoihin.</p>			

Tässä tutkimuksessa arvioitiin luun mineraalitiheyttä (BMD) käyttämällä lannerangan ja reisiluun kaulan kaksois-röntgen-absorptiometriä. Velagluseraasi alfalla hoidetuilla aikuispotilailla, joista 31 ei ollut aiemmin saanut hoitoa, lannerangan keskimääräinen luun mineraalitiheyden Z-arvo perustasolla oli -1,820 (95 %:n luottamusväli: -2,21, -1,43) ja kasvu 0,62 (95 %:n luottamusväli: 0,39, 0,84) perustasosta 24 kuukauden velagluseraasi alfa -hoidon jälkeen. Samanlaisia tuloksia saatiin potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa ja joita hoidettiin 9 kuukauden ajan imigluseraasilla ja sen jälkeen 15 kuukautta velagluseraasi alfalla. Lannerangan luun mineraalitiheys säilyi 24 kuukauden hoidon jälkeen potilailla, jotka vaihtoivat pitkäaikaisesta imigluseraasihoidosta velagluseraasi alfa -hoitoon. Sen sijaan mitään merkittävää muutosta ei havaittu reisiluun kaulan luun mineraalitiheydessä.

Pediatriisilla potilailla (tutkittiin iältään 4–17-vuotiaita) havaittiin keskimääräisen pituuden Z-arvon kasvua 60 kuukauden hoidon aikana kokonaisryhmässä, joka ei ollut aiemmin saanut hoitoa, mikä viittaa velagluseraasi alfa -hoidolla olevan hyödyllinen vaikutus lineaariseen kasvuun. Samanlaisia hoidon vaikutuksia havaittiin 48 kuukauden aikana pediatriisilla potilailla, joille annettiin 9 kuukauden ajan imigluseraasia ja sen jälkeen velagluseraasi alfaa. Pediatriisilla potilailla, jotka vaihtoivat pitkäaikaisesta imigluseraasihoidosta velagluseraasi alfa -hoitoon tutkimuksessa 034, oli suurempi keskimääräinen pituuden Z-arvo perustasolla, ja heidän keskimääräinen pituuden Z-arvo pysyi vakaana ajan myötä.

Nämä hoidon vaikutukset hemoglobiiniin, verihiutalearvoon, elinten tilavuuteen, luun mineraalitiheyteen ja pituuteen säilyivät tutkimuksen päättymiseen asti.

Pediatrinen käyttö

Käyttöä ikäryhmässä 4-vuotiaista 17-vuotiaisiin puoltavat todisteet, joita on saatu aikuisille ja pediatriksille [20 potilasta 94:stä (21 %)] potilaille tehdyistä kontrolloiduista tutkimuksista. Turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samankaltaisia pediatriksilla ja aikuispotilailla. Tutkimuksiin voitiin ottaa mukaan vähintään 2-vuotiaita potilaita ja turvallisuus- ja tehoprofiilien odotetaan olevan samankaltaisia aina vähintään 2-vuotiaisiin saakka. Tietoja ei kuitenkaan ole saatavissa alle 4-vuotiaista lapsista. Vaikutusta pituuteen arvioitiin tutkimuksessa 044 (ks. kohta 5.1, *Jatkotutkimus 044*).

Faasin I/II tutkimuksessa HGT-GCB-068 arvioitiin velagluseraasi alfa -entsyymikorvaushoidon tehoa ja turvallisuutta aiemmin hoitoa saamattomilla lapsilla ja nuorilla, joilla oli tyypin 3 Gaucherin tauti. Kyseessä oli avoin monikeskustutkimus, jossa velagluseraasi alfaa annettiin 60 yksikköä/kg laskimonsisäisenä infuusiona joka toinen viikko 12 kuukauden ajan 6:lle potilaalle (ikä 2–17 vuotta tutkimukseen otettaessa), joilla oli vahvistettu tyypin 3 Gaucherin taudin diagnoosi.

Laskimonsisäisen velagluseraasi alfan ei-neurologista tehoa koskevat tulokset ja turvallisuusprofiili tyypin 3 Gaucherin tautia sairastavilla potilailla tässä pienessä eksploratiivisessa tutkimuksessa olivat yhdenmukaisia tyypin 1 Gaucherin tautia sairastavilla potilailla saatuihin tuloksiin. Tyypin 3 Gaucherin taudin neurologisten oireiden merkitsevää parantumista ei saatu viitteitä lukuun ottamatta yhtä tämän tutkimuksen potilasta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset VPRIV-valmisteen käytöstä kaikissa pediatriksen väestön alaryhmissä, joilla on tyypin 2 Gaucherin tauti.

5.2 Farmakokinetiikka

Selviä farmakokineettisiä eroja tyypin 1 Gaucherin tautia sairastavien mies- ja naispotilaiden välillä ei havaittu. Farmakokineettisissä tutkimuksissa kukaan tutkittavista ei ollut positiivinen velagluseraasi alfan vasta-aineille päivinä, jolloin farmakokineettinen arviointi suoritettiin. Tästä syystä ei ollut mahdollista arvioida vasta-ainevasteen vaikutusta velagluseraasi alfan farmakokineettiseen profiiliin.

Imeytyminen

Velagluseraasi alfan pitoisuudet seerumissa nousivat nopeasti 60 minuuttia kestävästä infuusion ensimmäisen 20 minuutin aikana ennen tasaantumista, ja C_{max} saavutettiin tyypillisesti 40:n ja 60:n minuutin välillä infuusion aloituksen jälkeen. Infuusion loputtua velagluseraasi alfan pitoisuudet seerumissa pienenevät nopeasti yksi- tai kaksivaiheisesti, jolloin keskimääräinen $t_{1/2}$ vaihteli välillä 5–12 minuuttia annoksilla 15, 30, 45 ja 60 yksikköä/kg.

Jakautuminen

Velagluseraasi alfalla on suunnilleen lineaarinen (eli ensimmäisen asteen) farmakokineettinen profiili, ja C_{max} ja AUC kasvoivat suunnilleen suhteessa annokseen annosvälin ollessa 15–60 yksikköä/kg. Vakaan tilan jakaantumistilavuus oli noin 10 % kehon painosta. Velagluseraasi alfan suuri puhdistuma seerumista (keskimäärin 6,7–7,6 ml/min/kg) sopii yhteen velagluseraasi alfan nopean oton kanssa makrofageihin mannoosireseptorien kautta.

Eliminaatio

Velagluseraasi alfan puhdistuman vaihteluväli lapsipotilaiden elimistössä (n=7, ikä 4-vuotiaista 17-vuotiaisiin) pysyi aikuispotilaista mitattujen puhdistuma-arvojen vaihteluvälillä (n=15, ikä 19-vuotiaista 62-vuotiaisiin).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, reproduktiotoksisuutta sekä kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarooosi
Natriumsitraattidihydraatti (E 331)
Sitruunahappomonohydraatti (E 330)
Polysorbaatti 20

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi sekoitettu ja laimennettu liuos, infuusiota varten:

Kemiallisen ja fysikaalisen käytön aikaisen stabiiliuden on osoitettu olevan 24 tuntia säilytettäessä 2–8 °C lämpötilassa valolta suojattuna.

Lääkevalmiste tulee mikrobiologisista syistä käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, ovat käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla, eivätkä saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu 20 ml:n injektiopullo, jossa on fluorohartsilla pinnoitettu butyylikumitulppa, yksiosainen suljin ja repäisykorkki.

Pakkauskoot: 1, 5 ja 25 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

VPRIV-valmisteen käyttöön valmistaminen ja laimentaminen on välttämätöntä, se on tarkoitettu ainoastaan laskimonsisäistä infuusiota varten. Se on tarkoitettu vain kertakäyttöön ja se annetaan 0,22 µm:n suuruisen suodattimen läpi.

Aseptista tekniikkaa on noudatettava.

Valmista VPRIV seuraavasti:

1. Käyttöön valmistettävien injektiopullojen lukumäärä määritetään yksittäisen potilaan painon ja hänelle määrätyn annoksen perusteella.
2. Tarvittavat injektiopullot otetaan jääkaapista. Kukin 400 yksikön injektiopullo valmistetaan sekoittamalla siihen 4,3 ml steriiliä vettä injektioita varten.
3. Injektiopulloja tulee sekoittaa varovasti käyttöön valmistamisen aikana. Injektiopulloja ei saa ravistella. Kunkin injektiopullon sisältämä ulos vedettävä määrä on 4,0 ml (100 yksikköä/ml).

4. Ennen jatkolaimennusta on kussakin injektiopullossa olevaa liuosta tarkasteltava silmämääräisesti; liuoksen tulee olla kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön; liuosta ei pidä käyttää, jos sen väri on muuttunut tai siinä esiintyy hiukkasia.
5. Laskettu tilavuus lääkevalmistetta vedetään tarvittavasta määrästä injektiopulloja ja koko tarvittava tilavuus laimennetaan 100 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta 9 mg/ml infuusiota varten. Valmistetta on sekoitettava varovasti. Sitä ei pidä ravistella. Infuusio on aloitettava 24 tunnin kuluessa valmistuksesta.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. elokuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19 kesäkuu 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on sovittava **VPRIV-infuusion antoa kotiloissa koskevien koulutusmateriaalien**, mukaan lukien yhteydenpitovälineiden, jakelutapojen ja ohjelman muiden osien, sisällöstä ja muodosta toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa.

VPRIV-infuusion antoa kotiloissa koskevien koulutusmateriaalien on tarkoitus ohjeistaa, miten **infuusion liittyvien reaktioiden, kuten allergiatyyppisten yliherkkyyksireaktioiden**, riskiä voidaan hallita kotiympäristössä.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenmaassa, jossa VPRIV-valmistetta myydään, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla/hoitajilla, joiden odotetaan määräävän, jakavan tai käyttävän VPRIV-valmistetta, on mahdollisuus saada seuraava koulutuspaketti tai se annetaan heille:

- opas Gaucherin tautia sairastaville potilaille, jotka saavat infuusiohoitoa kotiloissa
- opas Gaucherin tautia sairastavia potilaita hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille
- infuusiopäiväkirja
- hoitoa määränneen henkilön laatima hätätilannesuunnitelma, joka sisältää tiedot siitä, kenelle soittaa ja mitä tehdä vakavan yliherkkyyksireaktion ilmetessä.

Oppaan Gaucherin tautia sairastaville, infuusiohoitoa kotiloissa saaville potilaille on sisällettävä seuraavat pääaiheet:

- tietoa sairaudesta, hoidosta ja kotiloissa annettavasta infuusiosta
- järjestelyt: kotiympäristö / hoitaja / hoitava lääkäri
- kuvaus infuusion valmistelusta ja annosta, turvallisuustiedot mukaan lukien
- liite: pakkausseloste, infuusiopäiväkirja, käyttökuntoon saattamisen opas potilaalle, hätätilannesuunnitelma.

Oppaan Gaucherin tautia sairastavia potilaita hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille on sisällettävä seuraavat pääaiheet:

- potilaiden arviointi ja valinta
- kotona annettavan infuusiohoidon vaatimukset (kodin kunto, potilaan arviointi, hoito hätätilanteessa)
- kotiloissa annettavan infuusion järjestely / infuusion valmistelu
- turvallisuustiedot
- liite: valmisteyhteenveto, käyttökuntoon saattamisen opas terveydenhuollon ammattilaisille, infuusiopäiväkirja.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS - 400 YKSIKKÖÄ (1 injektiopullon kertapakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VPRIV 400 yksikköä infuusiokuiva-aine, liuosta varten
velagluseraasi alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 400 yksikköä velagluseraasi alfaa.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 100 yksikköä velagluseraasi alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkarosi
Natriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Polysorbaatti 20
Sisältää natriumia, ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/646/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS - 400 YKSIKKÖÄ (5 injektiopullon pakkaus)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VPRIV 400 yksikköä infuusiokuiva-aine, liuosta varten
velagluseraasi alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 400 yksikköä velagluseraasi alfaa.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 100 yksikköä velagluseraasi alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkarosi
Natriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Polysorbaatti 20
Sisältää natriumia, ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
5 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/646/005

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS - 400 YKSIKKÖÄ (25 injektiopullon pakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VPRIV 400 yksikköä infuusiokuiva-aine, liuosta varten
velagluseraasi alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 400 yksikköä velagluseraasi alfaa.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 100 yksikköä velagluseraasi alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkarosi
Natriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Polysorbaatti 20
Sisältää natriumia, ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
25 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/646/006

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO - 400 YKSIKKÖÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

VPRIV 400 yksikköä infuusiokuiva-aine, liuosta varten
velagluseraasi alfa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

VPRIV 400 yksikköä infuusiokuiva-aine, liuosta varten velagluseraasi alfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin lääkkeen käyttäminen aloitetaan, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä VPRIV on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät VPRIV
3. Miten VPRIV käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. VPRIV-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä VPRIV on ja mihin sitä käytetään

VPRIV on pitkään vaikuttava entsyymikorvaushoito (ERT), jota käytetään tyypin 1 Gaucherin taudin hoidossa.

Gaucherin tauti on geneettinen häiriö, joka johtuu puuttuvasta tai vaurioituneesta entsyymistä nimeltään glukoserebrosidaasi. Kun tämä entsyymi puuttuu tai se ei toimi kunnolla, kertyy kehon solujen sisälle ainetta nimeltään glukoserebrosidi. Tämän aineen kertyminen aiheuttaa Gaucherin taudissa esiintyviä merkkejä ja oireita.

VPRIV sisältää velagluseraasi alfa -nimistä ainetta, joka on suunniteltu Gaucherin tautia sairastaville potilaille korvaamaan puuttuva tai vaurioitunut entsyymi, glukoserebrosidaasi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät VPRIV

Älä käytä VPRIV:

- jos olet erittäin allerginen velagluseraasi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin VPRIV-valmistetta käytetään

- Jos sinua hoidetaan VPRIV-valmisteella, sinulla saattaa esiintyä haittavaikutuksia infuusion aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4, mahdolliset haittavaikutukset). Näitä kutsutaan infuusion liittyviksi reaktioiksi. Infuusion liittyvät reaktiot voivat ilmetä yliherkkyysoireina, jonka oireita voivat olla esimerkiksi pahoinvointi, ihottuma, hengitysvaikeudet, selkäkipu, epämiellyttävät tuntemukset rinnassa (puristuksen tunne rinnassa), nokkosihottuma, nivelkipu tai päänsärky.
- Infuusion liittyvät reaktiot voivat ilmetä paitsi yliherkkyysoireina myös huimauksena, verenpaineen nousuna, väsymyksenä, kuumeena tai kutinana.
- Jos saat minkä tahansa näistä oireista, **sinun on kerrottava asiasta välittömästi lääkärille.**

- Sinulle saatetaan antaa muita lääkkeitä reaktion hoitamiseksi tai reaktioiden ehkäisemiseksi tulevaisuudessa. Tällaisia lääkkeitä voivat olla esimerkiksi antihistamiinit, kuumelääkkeet tai kortikosteroidit.
- Jos reaktio on vakava, lääkäri lopettaa heti suonensisäisen infuusion ja aloittaa asiaankuuluvat lääketieteelliset hoidot.
- Jos reaktiot ovat vakavia ja/tai lääke ei näytä vaikuttavan, lääkäri tekee sinulle verikokeen, jolla määritetään vasta-aineet, jotka voivat vaikuttaa hoidon tulokseen.
- Useimmiten sinulle voidaan edelleen antaa VPRIV-valmistetta, vaikka oletkin saanut jonkin edellä mainitun reaktion.

Kerro asiasta lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin esiintynyt infuusioon liittyvä reaktio jonkun toisen Gaucherin tautiin käytettävän entsyymikorvaushoidon (ERT) yhteydessä.

Lapset

VPRIV-valmistetta ei saa käyttää alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja VPRIV

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Gaucherin taudin aktiiviteetti saattaa lisääntyä raskauden aikana ja muutaman synnytyksen jälkeisen viikon ajan. Gaucherin tautia sairastavien naisten, jotka ovat raskaana tai harkitsevat raskautta, tulee keskustella lääkärisä kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä tulee sinun keskustella lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

VPRIV-valmisteella ei ole mitään tai sillä on vain vähäistä vaikutusta ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi.

VPRIV sisältää natriumia

Kukin 400 yksikön injektio-pullo tätä lääkettä sisältää 12,15 mg natriumia. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

3. Miten VPRIV käytetään

Tätä lääkettä tulee käyttää ainoastaan Gaucherin taudin hoitoon perehtyneen lääkärin asianmukaisessa valvonnassa. Sen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja tiputuksella (infuusiolla) laskimoon.

Annos

Suositteltu annos on 60 yksikköä/painokilo ja se annetaan joka toinen viikko.

Jos Gaucherin tautiasi hoidetaan nykyisin jollakin muulla entsyymikorvaushoidolla ja lääkärisi haluaa vaihtaa hoitosi VPRIV-hoitoon, voit aluksi saada saman annoksen VPRIV-valmistetta samalla antotiheydellä kuin sait toista entsyymikorvaushoitoa.

Käyttö lapsille ja nuorille

VPRIV-valmistetta voidaan antaa lapsille ja nuorille (2–17-vuotiaille) samalla annoksella ja antotiheydellä kuin aikuisille.

Käyttö iäkkäille potilaille

VPRIV-valmistetta voidaan antaa iäkkäille potilaille (yli 65-vuotiaille) käyttämällä samoja annoksia kun muille aikuisille potilaille.

Hoitovaste

Lääkärisi seuraa hoitovastettasi ja saattaa aikaa myöten muuttaa (lisätä tai vähentää) annostasi.

Jos siedät infuusiosi hyvin klinikalla, lääkäri tai sairaanhoitaja voi antaa infuusiosi kotona.

Antotapa

VPRIV on saatavana injektiopullossa olevana kiinteänä jauheena, joka sekoitetaan steriiliin veteen ja laimennetaan edelleen (0,9-prosenttiseen) natriumkloridiliuokseen 9 mg/ml ennen tiputusta (infuusiota) laskimoon.

Valmistuksen jälkeen lääkärisi tai sairaanhoitaja antaa sinulle lääkkeen laskimoon 60 minuutin kestoisena tiputuksena (infusiona laskimoon).

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Joillakin potilailla saattaa kuitenkin esiintyä allergisia ihoreaktioita, joita voi ilmetä korkeintaan yhdellä henkilöllä kymmenestä (yleinen), kuten vaikeaa ihottumaa tai kutinaa. Vakavia allergisia reaktioita kuten hengitysvaikeuksia ja kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoamista on havaittu. Jos havaitset mitään näistä oireista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Haittavaikutukset esiintyivät yleisimmin infuusion aikana tai pian sen jälkeen. Tällaisia infuusion liittyviä reaktioita saattaa ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä (hyvin yleinen). Näitä reaktioita ovat mm:

- päänsärky
- heitehuimaus
- kuume/kehon lämpötilan nousu
- verenpaineen lasku tai verenpaineen nousu
- pahoinvointi ja väsymys
- epämiellyttävät tuntemukset rinnassa
- hengitysvaikeudet
- kutina.

Jos havaitset jonkin tällaisista haittavaikutuksista, kerro siitä lääkäriin välittömästi. Useimmat näistä haittavaikutuksista olivat voimakkuudeltaan lieviä.

Muita haittavaikutuksia on myös raportoitu VPRIV-valmisteella tehdyissä tutkimuksissa:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat:

- luukipu
- nivelkipu
- selkäkipu
- heikkous/voiman menetys/väsymys

Yleisiä haittavaikutuksia ovat:

- vatsakipu/pahoinvointi
- verenvuototaipumus / mustelmataipumus
- ihon punoitus
- nopea sydämen syke
- ihottuma/nokkosihottuma
- vasta-aineiden kehittyminen VPRIV-valmisteelle (ks. kohta 2)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. VPRIV-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä liuosta, jos se on värjäntynyt tai siinä esiintyy hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä VPRIV sisältää

- Vaikuttava aine on velagluseraasi alfa.
Yksi infuusiopullo sisältää 400 yksikköä velagluseraasi alfaa.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 100 yksikköä velagluseraasi alfaa.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti ja polysorbaatti 20 (ks. kohta 2. VPRIV sisältää natriumia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

20 ml:n lasipullo, joka sisältää valkoista tai melkein valkoista jauhetta.

1, 5 tai 25 injektiopulloa/pahvikotelo. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlanti
Puh/Tel: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VPRIV on infuusiokuiva-aine liuosta varten. Valmiste täytyy saattaa valmiiksi laimentamalla ja se on tarkoitettu ainoastaan laskimonsisäistä infuusiota varten. VPRIV on tarkoitettu vain kertakäyttöön ja se annetaan 0,22 µm:n suuruisen suodattimen läpi. Käyttämätön liuos on hävitettävä. VPRIV-valmistetta ei saa antaa infuusiona muiden lääkevalmisteiden kanssa, koska liuoksen yhteensopivuutta muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole arvioitu. Koko infuusiomäärä tulee antaa 60 minuutin kestoisella infuusiolla.

Noudata aseptista tekniikkaa.

Valmista VPRIV käyttökuntoon seuraavalla tavalla:

1. Käyttöön valmistettavien injektiopullojen lukumäärä määritetään yksittäisen potilaan painon ja hänelle määrätyn annoksen perusteella.
2. Tarvittavat injektiopullot otetaan jääkaapista. Kukin injektiopullo valmistetaan käyttökuntoon käyttämällä injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä:

Injektiopullon koko	Injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä
400 yksikköä	4,3 ml

3. Sekoita injektiopulloja varovasti käyttöön valmistamisen aikana. Älä ravistele.
4. Tarkasta ennen laimennusta kussakin injektiopullossa oleva liuos silmämääräisesti, liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos se on värjäytynyt tai siinä esiintyy hiukkasia.
5. Laskettu tilavuus lääkeainetta vedetään ulos tarvittavasta määrästä injektiopulloja. Injektiopulloon jää jäljelle vähän liuosta:

Injektiopullon koko	Otettava määrä
400 yksikköä	4,0 ml

6. Koko tarvittava tilavuus laimennetaan 100 ml:aan (0,9-prosenttista) natriumkloridiliuosta 9 mg/ml infuusiota varten. Sekoita liuosta varovasti. Älä ravistele. Infuusio on aloitettava 24 tunnin kuluessa valmistamisesta.

Mikrobiologisista syistä lääke on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.