

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

VPRIV 400 einingar innrennslisstofn, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 400 einingar* af velaglúserasa-alfa**. Eftir blöndun inniheldur einn ml af lausninni 100 einingar af velaglúserasa-alfa.

*Ensímeining er skilgreind sem magnið af ensími sem þarf til að breyta einu míkrómóli af p-nítrófenýl-β-D-glúkópýranósíði í p-nítrófenól á mínútu við 37°C.

**framleiddur í HT-1080 trefjakímfrumulínu úr mönnum með raðbrigða DNA-tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 12,15 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn.

Hvítur til beinhvítur stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

VPRIV er ætlað til langvarandi ensímuppþótarmeðferðar hjá sjúklingum með tegund 1 af Gaucher-sjúkdómi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eftirlit með VPRIV-meðferð skal vera í höndum læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með Gaucher-sjúkdóm.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 60 einingar/kg sem gefnar eru aðra hverja viku.

Aðlaga má skammtinn hjá hverjum og einum miðað við hvernig gengur að ná meðferðarmarkmiðunum og varðveita fenginn árangur. Í klínískum rannsóknum hefur verið lagt mat á skammta á bilinu 15 til 60 einingar/kg aðra hverja viku. Hærri skammtar en 60 einingar/kg hafa ekki verið rannsakaðir.

Láta má sjúklinga sem nota nú þegar ímíglúserasa sem ensímuppþótarmeðferð við tegund 1 af Gaucher-sjúkdómi skipta yfir í VPRIV með sama skammti og tíðni.

Sérstakir hópar

Aldraðir (≥65 ára)

Meðhöndla má aldraða sjúklinga með skömmtum á sama bili (15 til 60 einingar/kg) og notaðir eru fyrir aðra fullorðna sjúklinga (sjá kafla 5.1).

Skert nýrnastarfsemi

Engin aðlögun skammta er ráðlögð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á grundvelli núverandi þekkingar á lyfjahvörfum og lyfhrifum velaglúserasa-alfa (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin aðlögun skammta er ráðlögð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi á grundvelli núverandi þekkingar á lyfjahvörfum og lyfhrifum velaglúserasa-alfa (sjá kafla 5.2).

Börn

Tuttugu af þeim 94 sjúklingum (21%) sem fengu velaglúserasa-alfa í klínískum rannsóknum voru á barns- og unglingsaldri (4 til 17 ára). Öryggis- og verkunarmynstur var svipað hjá sjúklingum á barnsaldri og fullorðnum sjúklingum (sjá nánar í kafla 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun velaglúserasa-alfa hjá börnum yngri en 4 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Notið eingöngu sem innrennslislyf.

Gefa skal lyfið með 60 mínútna innrennslis í bláæð.

Gefa verður lyfið gegnum 0,22 µm síu.

Einungis má íhuga lyfjagjöf í heimahúsi undir eftirliti heilbrigðisstarfsfólks fyrir sjúklinga sem hafa fengið innrennslis minnst þrisvar sinnum og þolað það vel í öll skiptin. Viðeigandi meðferðarstuðningur, þ.m.t. fagfólk með viðeigandi þjálfun í bráðameðferð, skal vera við höndina þegar velaglúserasi-alfa er gefinn. Ef bráðaofnæmisviðbrögð eða önnur bráð viðbrögð eiga sér stað skal hætta innrennslisgjöfinni án tafar og hefja viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.4).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Alvarleg ofnæmisviðbrögð við virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. einkenni sem samræmast bráðaofnæmi, hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum og eftir að lyfið kom á markað. Meirihluti ofnæmisviðbragða kemur yfirleitt fram innan 12 klst. eftir innrennslisgjöf. Þau ofnæmiseinkenni sem oftast eru tilkynnt eru m.a. ógleði, útbrot, mæði, bakverkir, óþægindi fyrir brjósti (þ.m.t. þyngsli fyrir brjósti), ofsakláði, liðverkir og höfuðverkur.

Innrennslisgjöf viðbrögð

Innrennslisgjöf viðbrögð eru skilgreind sem allar aukaverkanir af lyfinu sem eiga sér stað innan 24 klukkustunda eftir að innrennslisgjöf velaglúserasa-alfa hefst. Innrennslisgjöf viðbrögð voru algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum. Innrennslisgjöf viðbrögð koma oft fram sem ofnæmisviðbrögð. Þau einkenni ofnæmisviðbragða sem algengast var að væru tilkynnt voru m.a. ógleði, útbrot, mæði, bakverkir, óþægindi fyrir brjósti (þ.m.t.

þyngsli fyrir brjósti), ofsakláði, liðverkir og höfuðverkur. Einkenni sem samræmast bráðaofnæmi hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum og eftir að lyfið kom á markað. Fyrir utan einkenni sem tengjast ofnæmisviðbrögðum gætu innrennslistengd viðbrögð komið fram sem þreyta, sundl, sótthiti, hækkaður blóðþrýstingur, kláði eða þokusýn. Hjá sjúklingum sem voru byrjendur í meðferð kom meirihluti innrennslistengdra viðbragða fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar.

Forvörn og meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum, þ.m.t. ofnæmisviðbrögðum

Byggja skal meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum á því hversu alvarlegt viðbragðið er og hún gæti m.a. falist í því að hægja á innrennslishraðanum, að gefa lyfjameðferð á borð við andhistamín, hitalækkandi lyf og/eða barkstera og/eða að stöðva meðferðina og taka hana upp á ný með lengdum innrennslistíma.

Vegna hættunnar á ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðaofnæmi skal viðeigandi meðferðarstuðningur, þ.m.t. fagfólk með viðeigandi þjálfun í bráðameðferð, vera við höndina þegar velaglúserasi-alfa er gefinn. Ef bráðaofnæmisviðbrögð eða önnur bráð viðbrögð eiga sér stað á sjúkrastofu eða í heimahúsi skal hætta innrennslistgjöfinni án tafar og hefja viðeigandi meðferð. Ef sjúklingar fá bráðaofnæmi í heimahúsi skal íhuga að halda meðferðinni áfram á sjúkrastofu.

Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum sem hafa sýnt ofnæmisviðbrögð við velaglúserasa-alfa eða annarri ensímuppótarméðferð.

Formeðferð með andhistamínum og/eða barksterum getur komið í veg fyrir síðari viðbrögð í tilvikum þar sem einkenameðferðar hefur orðið þörf.

Ónæmingargeta

Mótefni geta átt þátt í meðferðartengdum viðbrögðum sem komið hafa fram við notkun velaglúserasa-alfa. Til þess að meta þessi tengsl enn frekar, þegar um er að ræða alvarleg innrennslistengd viðbrögð og þegar verkun bregst eða skerðist, ber að prófa sjúklinga fyrir mótefnum og tilkynna niðurstöðurnar til fyrirtækisins.

Í klínískum rannsóknum myndaði einn af 94 sjúklingum (1%) IgG-mótefni gegn velaglúserasa-alfa. Í þessu eina tilviki leiddi prófun *in vitro* í ljós að mótefnin væru hlutleysandi. Ekki var tilkynnt um nein innrennslistengd viðbrögð hjá þessum sjúklingi. Engir sjúklingar mynduðu IgE-mótefni gegn velaglúserasa-alfa.

Natríum

Lyfið inniheldur 12,15 mg natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,6% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Hjá konum, sem eru með Gaucher-sjúkdóm og verða þungaðar, gæti virkni sjúkdómsins aukist tímabundið á meðgöngu og fyrstu vikurnar eftir fæðingu. Vega þarf og meta áhættu og ávinning hjá konum með Gaucher-sjúkdóminn sem ráðgera að verða þungaðar.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun velaglúserasa-alfa á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Nauðsynlegt er að hafa náðið eftirlit með meðgöngunni og klínískum einkennum Gaucher-sjúkdómsins til þess að sérsníða meðferðina fyrir hvern og einn. Gæta skal varúðar þegar lyfinu er ávísað þunguðum konum.

Brjóstgjöf

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað velaglúserasa-alfa eða umbrotsefna þess í brjóstamjólki. Velaglúserasi er tilbúin gerð af beta-glúkóserebrosidasa, sem kemur eðlilega fyrir í brjóstamjólki. Rannsóknir á öðrum gerðum af ensíminu hafa sýnt fram á mjög lítið magn ensímsins í brjóstamjólki. Ákveða þarf hvort hætta skuli brjóstgjöf eða hætta meðferð með VPRIV og hafa í huga ávinning brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir móðurina.

Frjósemi

Dýrarannsóknir gefa engar vísbendingar um skerta frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

VPRIV hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggissniði

Alvarlegustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum voru ofnæmisviðbrögð (2,1%).

Algengustu aukaverkanirnar voru innrennslistengd viðbrögð (39,4%). Algengustu einkenni innrennslistengdra viðbragða voru: höfuðverkur, sundl, lágþrýstingur, háþrýstingur, ógleði, þreyta/þróttleysi og sótthiti/hækkaður líkamshiti (sjá kafla 4.4 til að fá frekari upplýsingar). Eina aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt var innrennslistengt viðbrögð.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum með tegund 1 af Gaucher-sjúkdómi eru taldar upp í töflu 1. Upplýsingar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni í samræmi við MedDRA-flokkunarkerfið. Skilgreining á tíðni aukaverkana er mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynnt var um við notkun VPRIV hjá sjúklingum með tegund 1 af Gaucher-sjúkdómi.

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir		
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi		ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. ofnæmishúðbólga og bráðaofnæmis-*/bráðaofnæmislík viðbrögð)	
Taugakerfi	höfuðverkur, sundl		
Augu			þokusýn*
Hjarta		hraðtaktur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		mæði*	

Æðar		háþrýstingur, lágþrýstingur, andlitsroði	
Meltingarfæri	kviðverkir/verkir í efri hluta kviðar	ógleði	uppköst*
Húð og undirhúð		útbrot, ofsakláði, kláði*	
Stoðkerfi og stoðvefur	beinverkir, liðverkir, bakverkir		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	innrennslistengt viðbragð, þróttleysi/þreyta, sótthiti/hækkaður líkamshiti	óþægindi fyrir brjósti*	
Rannsóknaniðurstöður		lenging á virkjuðum trombóplastíntíma (aPPT-prófi), jákvæð mæling á hlutleysandi mótefni	

* Aukaverkanir sem hafa komið fram eftir markaðssetningu

Lýsing á völdum aukaverkunar

Uppköst

Í sumum tilfellum geta uppköst verið alvarleg og mikil. Uppköst koma oftast fram meðan á innrennsli standur og allt að 24 klst. eftir að innrennsli lýkur.

Aldraðir (≥65 ára)

Öryggismynstur VPRIV í klínískum rannsóknum á sjúklingum 65 ára og eldri var svipað því sem sést hefur hjá öðrum fullorðnum sjúklingum.

Börn

Öryggismynstur VPRIV í klínískum rannsóknum á börnum og unglíngum á aldrinum 4 til 17 ára var svipað og hjá fullorðnum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun velaglúserasa-alfa. Í meirihluta þeirra tilvika þar sem greint var frá ofskömmun komu engar viðbótaraugaverkanir fram. Þó skal fylgjast vandlega með sjúklingum og veita einkenna- og stuðningsmeðferð ef ofskömmun á sér stað, hvort sem er fyrir slysi eða ekki. Ekkert móteitur er til. Hámarksskammtur af velaglúserasa-alfa í klínískum rannsóknum var 60 einingar/kg (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf – ensím, ATC flokkur: A16AB10.

Gaucher-sjúkdómur er frlíningsvirkandi sjúkdómur sem stafar af stökkbreytingum í GBA-geni sem leiðir til skorts á leysikornaensíminu beta-glúkóserebrósíðasa. Þessi ensímskortur veldur uppsöfnun á glúkóserebrósíði, einkum í stóratfrumum, þannig að fram koma frauðfrumur eða „Gaucher-frumur“. Í þessari hleðsluröskun í leysikornum (lysosomal storage disorder – LSD) endurspeglar klínísk einkenni dreifingu Gaucher-frumna í lifur, milta, beinmerg, beinagrind og lungum. Uppsöfnun glúkóserebrósíðs í lifur og milta leiðir til ofvaxtar á þeim líffærum. Verði uppsöfnun í beinum leiðir það til frávíka og vanskapana í beinagrind og einnig slæmra beinverkjakasta. Útfellingar í beinmerg og uppsöfnun í milta leiða til klínískt marktæks blóðleysis og blóðflagnafæðar.

Virka innihaldsefnið í VPRIV er velaglúserasi-alfa, sem er framleiddur með genavirkjunartækni í frumulínu úr mönnum. Velaglúserasi-alfa er glýkóprótein. Einliðan er u.þ.b. 63 kDa, hefur að geyma 497 amínósýrur og sömu amínósýruröð og einkennir náttúrulega glúkóserebrósíðasa-ensímið hjá mönnum. Fyrir hendi eru 5 hugsanlegir N-tengdir glýkósýleringarstaðir og af þeim eru fjórir uppteknir. Við framleiðslu á velaglúserasi-alfa er stefnan sett á að hann innihaldi aðallega mannósarík glýkón til þess að greiða fyrir því að átfrumurnar sem ensímið beinist að taki það upp gegnum mannósa-viðtakann.

Velaglúserasi-alfa bætist við eða kemur í stað beta-glúkóserebrósíðasa, ensímsins sem hvatar vatnsrof glúkóserebrósíðs í glúkósa og seramíð í leysikorninu, dregur þannig úr magni uppsafnaðs glúkóserebrósíðs og leiðréttir þær lífeðlisfræðilegu sjúkdómsbreytingar sem fylgja Gaucher-sjúkdómi. Velaglúserasi-alfa eykur blóðrauðapéttni og blóðflagnafjölda og dregur úr rúmmáli lifrar og milta hjá sjúklingum með tegund 1 af Gaucher-sjúkdómi.

Í rannsóknum 025EXT og 034 stóð sjúklingum til boða að fá meðferðina á heimili sínu. Í rannsókn 025EXT fengu 7 af 10 sjúklingum meðferðina á heimili sínu að minnsta kosti einu sinni þá 60 mánuði sem meðferðin varði. Í rannsókn 034 fengu 25 af 40 sjúklingum meðferðina á heimili sínu að minnsta kosti einu sinni meðan á 12 mánaða rannsókninni stóð.

Verkun og öryggi

Rannsóknir á sjúklingum sem voru byrjendur í meðferð

Rannsókn 025 var 9 mánaða, opin rannsókn á 12 fullorðnum sjúklingum (≥ 18 ára) sem voru byrjendur í ensímuppbótarmeðferð (sem skv. skilgreiningu þýddi að þeir höfðu ekki fengið ensímuppbótarmeðferð í að minnsta kosti 12 mánuði áður en þeir voru skráðir til þátttöku í rannsókninni). Velaglúserasi-alfa var upphaflega gefinn í stækkandi skömmtum hjá fyrstu 3 sjúklingunum (15, 30, 60 einingar/kg) og þeir 9 sjúklingar sem eftir voru byrjuðu meðferð með 60 einingum/kg.

Klínískt marktækur bati frá upphafsmælingu kom fram á blóðrauðapéttni og blóðflagnafjölda strax eftir 3 mánuði og á rúmmáli lifrar og milta bæði eftir 6 mánuði og 9 mánuði frá því að meðferð með velaglúserasi-alfa hófst.

Tíu sjúklingar sem luku rannsókn 025 skráðu sig í opna framhaldsrannsókn (025EXT) og þar af luku 8 rannsókninni. Eftir að lágmarki 12 mánaða samfellda meðferð með velaglúserasi-alfa uppfylltu allir sjúklingarnir skilyrðin til að láta minnka skammtinn af velaglúserasi-alfa í þrepum úr 60 í 30 einingar/kg eftir að hafa náð að minnsta kosti 2 af 4 meðferðarmarkmiðum sem nást skyldu á „1 ári“ í ensímuppbótarmeðferð við tegund 1 af Gaucher sjúkdómi. Sjúklingar fengu skammta á bilinu 30 til 60 einingar/kg (skammtamiðgildi var 35 einingar/kg) aðra hverja viku í allt að 84 mánuði (7 ár). Varanleg klínísk virkni viðhélst allan meðferðartímann eins og sést á bata á blóðrauðapéttni og blóðflagnafjölda og minnkuðu rúmmáli lifrar og milta.

Eftir 57 mánuði hafði álag sjúkdómsins á beinmerg í lendarhrygg metið með segulómun lækkað um að minnsta kosti 2 stig á BMB-skala (Bone Marrow Burden Score) hjá 8 af 8 sjúklingum. Bati frá upphafsmælingu á Z-gildum fyrir steinefnapéttni beina í lendarhrygg og lærleggshálsi reyndist vera að meðaltali 0,4 (95% öryggisbil, CI 0,1; 0,7) í 24. mánuði og 0,4 (95% öryggisbil, CI 0,2; 0,6) í

33. mánuði. Eftir sjö ára meðferð var meðalhækkun Z-gilda frá upphafsmælingu 0,7 (95% öryggisbil, CI 0,4; 1,0) í lendarhrygg og 0,5 (95% öryggisbil, CI 0,2, 0,7) í lærleggshálsi. Engir sjúklingar lækkuðu sig á beinþéttiskala WHO frá upphafsmælingu.

Rannsókn 032 var 12 mánaða, slembiröðuð, tvíblind, verkunarrannsókn með samsíða hópum. Þátttakendur voru 25 sjúklingar á aldrinum 2 ára og eldri sem voru byrjendur í ensímuppbótarmeðferð (sem skv. skilgreiningu þýddi að þeir höfðu ekki fengið ensímuppbótarmeðferð í að minnsta kosti 30 mánuði áður en þeir voru skráðir til þátttöku í rannsókninni). Áskilið var að sjúklingar væru með blóðleysi og annað hvort blóðflagnafæð eða líffærisofvöxt í tengslum við Gaucher-sjúkdóminn. Sjúklingum var slembiraðað til að fá velaglúserasa-alfa annað hvort í skammtinum 45 einingar/kg (n=13) eða 60 einingar/kg (n=12) aðra hverja viku.

Þegar gefnar voru 60 einingar/kg af velaglúserasa-alfa sem innrennsli í bláæð aðra hverja viku sást klínískt marktæk aukning frá upphafsmælingu á meðalþéttni blóðrauða (+2,4 g/dl) og blóðflagnafjölda (+50,9 x 10⁹/l), rúmmál lifrar minnkaði úr 1,46 í 1,22 sinnum eðlilega stærð (17% meðalminnkun) og rúmmál milta minnkaði úr 14,0 í 5,75 sinnum eðlilega stærð (50% meðalminnkun). Marktæk aukning frá upphafsmælingu sást hjá hópnum sem fékk 45 einingar/kg á blóðrauðapéttni (+2,4 g/dl) og blóðflagnafjölda (+40,9 x 10⁹/l), rúmmál lifrar minnkaði úr 1,40 í 1,24 sinnum eðlilega stærð (6% meðalminnkun) og rúmmál milta minnkaði úr 14,5 í 9,50 sinnum eðlilega stærð (40% meðalminnkun).

Rannsókn 039 var 9 mánaða, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn á verkun með samsíða hópum til að sýna fram á að lyfið gæfi ekki verri raun en virkt samanburðarlyf (ímíglúserasi) hjá 34 sjúklingum á aldrinum 2 ára og eldri sem voru byrjendur í ensímuppbótarmeðferð (sem skv. skilgreiningu þýddi að þeir höfðu ekki fengið ensímuppbótarmeðferð í að minnsta kosti 12 mánuði áður en þeir voru skráðir til þátttöku í rannsókninni). Áskilið var að sjúklingar væru með blóðleysi og annað hvort blóðflagnafæð eða líffærisofvöxt í tengslum við Gaucher-sjúkdóminn. Sjúklingar fengu annað hvort 60 einingar/kg af velaglúserasa-alfa (n=17) eða 60 einingar/kg af ímíglúserasa (n=17) aðra hverja viku.

Í heild var meðalaukning á blóðrauðapéttni frá upphafsmælingu 1,624 g/dl (±0,223 staðalvilla) eftir 9 mánaða meðferð með velaglúserasa-alfa. Að því er varðar þessa aukningu á blóðrauðapéttni reyndist rannsóknarlyfið ekki gefa verri raun, hvorki klínískt né tölfræðilega, en ímíglúserasi (meðalmismunur milli meðferðanna á breytingu frá upphafsmælingu þar til eftir 9 mánaða meðferð [velaglúserasi-alfa – ímíglúserasi]: 0,135 g/dl). Ekki reyndist vera neinn tölfræðilega marktækur mismunur milli velaglúserasa-alfa og ímíglúserasa á breytingum á blóðflagnafjölda og rúmmáli lifrar og milta eftir 9 mánuði meðferðar með velaglúserasa-alfa, né heldur á tíma fram að fyrstu blóðrauðasvörum (skilgreind sem 1 g/dl aukning frá upphafsmælingu).

Rannsókn á sjúklingum sem skiptu úr meðferð með ímíglúserasa yfir í VPRIV

Rannsókn 034 var 12 mánaða, opin, öryggisrannsókn hjá 40 sjúklingum á aldrinum 2 ára og eldri sem höfðu fengið meðferð með ímíglúserasa í skömmtum á bilinu 15 til 60 einingar/kg í að lágmarki 30 mánuði í röð. Áskilið var að sjúklingar hefðu fengið stöðugan skammt af ímíglúserasa í að minnsta kosti 6 mánuði áður en þeir voru skráðir til þátttöku í rannsókninni. Meðferð með velaglúserasa-alfa byggðist á sama skammti og gefinn hafði verið af ímíglúserasa, þ.e. notaður var sami fjöldi eininga og sama meðferðarfyrirkomulag. Mat á blóðrauðapéttni og blóðflagnafjölda byggðist á breytingu frá upphafsmælingu, sem skilgreind var sem mæling við lok meðferðar sjúklingsins með ímíglúserasa.

Hjá sjúklingum sem skiptu úr ímíglúserasa yfir í velaglúserasa-alfa hélst blóðrauðapéttni og blóðflagnafjöldi óbreytt við meðferðarþéttni alla 12 mánuðina sem meðferðin varði.

Rannsókn 058 var opin, klínísk öryggisrannsókn á 211 sjúklingum, þeirra á meðal 205 sjúklingum sem höfðu áður fengið ímíglúserasa, 6 sjúklingum sem voru byrjendur í meðferð og 57 sjúklingum 65 ára eða eldri (56/57 höfðu skipt úr ímíglúserasa í velaglúserasa-alfa). Sjúklingum sem voru að skipta úr ímíglúserasa var gefið innrennsli af velaglúserasa-alfa aðra hverja viku, með sama einingafjölda og af ímíglúserasa á bilinu 15 til 60 einingar/kg. Sjúklingum sem voru að skipta úr <15 eininga/kg skammti voru gefnar 15 einingar/kg af velaglúserasa-alfa.

Hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með ímíglúserasa var miðgildi innrennslisgjafa af velaglúserasa-alfa 8 skipti og miðgildi meðferðarlengdar 15,1 vika. Öryggismynstur hjá þessum sjúklingum var svipað og sást í öðrum klínískum rannsóknum. Einungis 1 af 163 sjúklingum sem gengust undir mælingar mynduðu mótefni gegn velaglúserasa-alfa meðan á rannsókninni stóð.

Hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með ímíglúserasa hélst meðaltal blóðrauðapéttni og blóðflagnafjölda óbreytt alla rannsóknina og var áfram innan viðmiðunarmarka.

Framhaldsrannsókn 044

Alls 95 sjúklingar (73 fullorðnir og 22 börn) sem tóku þátt í rannsóknum 032, 034 og 039 skráðu sig í opnu framhaldsrannsóknina og fengu meðferð með velaglúserasa-alfa. Fimmtíu og sjö sjúklingar voru byrjendur í meðferð. Allir sjúklingarnir fengu ensímuppþótarmeðferð í að lágmarki 2 ár og var fylgt eftir í að meðaltali 4,5 ár (lágmark 2,3 ár, hámark 5,8 ár).

Í þessari rannsókn voru blóðrauðapéttni, blóðflagnafjöldi, rúmmál lifrar og rúmmál milta metin eftir 24 mánaða meðferð hjá sjúklingum sem voru byrjendur í meðferð. Niðurstöðurnar eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2: Niðurstöður eftir 24 mánuði – breyting frá upphafsmælingu – Allt þýðið (ITT) í rannsókn 044

Klínískar breytur	Heildarhópur á meðferð með velaglúserasa-alfa (N=39)	Sjúklingar á meðferð með ímíglúserasa í 9 mánuði og síðan velaglúserasa-alfa í 15 mánuði (N=16)	Sjúklingar sem skiptu úr langtímameðferð með ímíglúserasa yfir í velaglúserasa-alfa (N=38) - Meðalbreyting frá upphafsmælingu (95% öryggisbil)
Blóðrauðapéttni (g/dl)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Blóðflagnafjöldi (x 10 ⁹ /l)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Staðlað rúmmál lifrar* (% líkamsþyngdar)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Staðlað rúmmál milta* (% líkamsþyngdar) [§]	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25 -0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)
<p>[§] Sjúklingar sem höfðu gengist undir miltisnám voru útilokaðir. N=30, 6 og 34 fyrir 3 ofantalda hópa. *Rúmmál lifrar og milta er staðlað (normalized) sem hlutfall af líkamsþyngd. Staðlað milta er skilgreint sem 0,2% af líkamsþyngd; stöðluð lifur sem 2,5% af líkamsþyngd. Ath.: Gildi voru tilreiknuð (imputation) þegar upplýsingar vantaði inn á milli.</p>			

Í þessari rannsókn var steinefnapéttni beina metin með DEXA beinþéttnimælingu (dual x-ray absorptiometry) á lendarhrygg og lærleggshálsi. Hjá fullorðnum sjúklingum (n=31), sem voru byrjendur í meðferð og fengu meðferð með velaglúserasa-alfa, var Z-gildi fyrir steinefnapéttni í lendarhrygg við upphafsmælingu að meðaltali -1,820 (95% öryggisbil: -2,21, -1,43) og hækkaði um 0,62 (95% öryggisbil CI: 0,39, 0,84) frá upphafsmælingu eftir 24 mánaða meðferð með velaglúserasa-alfa. Svipaðar niðurstöður sást hjá sjúklingum sem voru byrjendur í meðferð og fengu 9 mánaða meðferð með ímíglúserasa og síðan velaglúserasa-alfa í 15 mánuði í kjölfarið. Hjá sjúklingum sem skiptu úr langtímameðferð með ímíglúserasa yfir í velaglúserasa-alfa viðhélst steinefnapéttni í lendarhrygg eftir 24 mánuði. Öfugt við það varð ekki vart við neina marktæka breytingu á steinefnapéttni í lærleggshálsi.

Hjá börnum (börn á aldrinum 4 til 17 ára voru rannsökuð) sást hækkanir á meðaltali Z-gilda fyrir hæð yfir alla 60 meðferðarmánuðina hjá heildarhópnum af börnum sem voru byrjendur í meðferð, sem

bendir til þess að meðferð með velaglúserasa-alfa hafi gagnlega verkun á línulegan vöxt. Svipuð meðferðaráhrif sáust alla 48 mánuðina hjá börnum sem fengu 9 mánaða meðferð með ímíglúserasa og svo velaglúserasa-alfa í kjölfarið. Börn sem skiptu úr langtímameðferð með ímíglúserasa yfir í velaglúserasa-alfa í rannsókn 034 voru að meðaltali með herra Z-gildi fyrir hæð við upphafsmælingu og Z-gildi hjá þeim fyrir hæð héldust að meðaltali stöðug yfir tíma.

Þessi meðferðaráhrif á blóðrauða, blóðflagnafjölda, líffærarúmmál, steinefnabéttni beina og hæð viðhéldust allt til loka rannsóknarinnar.

Börn

Notkun fyrir aldurshópin 4 til 17 ára grundvallast á gögnum úr samanburðarrannsóknum bæði á fullorðnum og börnum [20 af 94 sjúklingum (21%)]. Öryggis- og verkunarmynstur var svipað hjá sjúklingum á barnsaldri og fullorðnum sjúklingum. Í rannsóknum var heimiluð þátttaka sjúklinga 2 ára og eldri og gert er ráð fyrir að öryggis- og verkunarmynstur sé svipað niður í 2 ára aldur. Hins vegar liggja engar upplýsingar fyrir um börn yngri en 4 ára. Áhrif á hæð voru metin í rannsókn 044 (sjá kafla 5.1, framhaldsrannsókn 044).

Rannsókn HGT-GCB-068 er I/II. stigs rannsókn sem gerð var til að kanna verkun og öryggi velaglúserasa-alfa ensímuppþótarmeðferðar hjá börnum og unglingum sem voru byrjendur í slíkri meðferð og voru með Gaucher-sjúkdóm af tegund 3. Þetta var fjölsetra, opin rannsókn þar sem 60 ein./kg af velaglúserasa-alfa voru gefnar með innrennslisgjöf í bláæð aðra hverja viku í 12 mánuði, 6 sjúklingum (2 til 17 ára að aldri við inntöku í rannsóknina) sem höfðu fengið staðfesta greiningu á Gaucher-sjúkdómi af tegund 3.

Í þessari litlu könnunarrannsókn voru niðurstöður varðandi verkun utan taugakerfis og öryggi velaglúserasa-alfa til notkunar í bláæð hjá sjúklingum með Gaucher-sjúkdóm af tegund 3 í samræmi við þær sem fram komu hjá sjúklingum með Gaucher-sjúkdóm af tegund 1. Ekkert benti til marktæks bata á birtingarmynd Gaucher-sjúkdóms af tegund 3 í taugakerfi nema hjá einum sjúklingi í þessari rannsókn.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á VPRIV hjá öllum undirhópum barna við tegund 2 af Gaucher-sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Enginn sýnilegur mismunur var á lyfjahvörfum milli karlkyns og kvenkyns sjúklinga með tegund 1 af Gaucher sjúkdómi. Enginn þátttakenda í lyfjahvarfarannsóknunum mældist jákvæður fyrir mótetnum gegn velaglúserasa-alfa á þeim dögum þegar lyfjahvarfamat fór fram. Því var ekki unnt að meta áhrif mótetnasvörunar á lyfjahvarfamynstur velaglúserasa-alfa.

Frásög

Sermispéttni velaglúserasa-alfa reis hratt fyrstu 20 mínúturnar af 60 mínútna innrennslinu en náði síðan jafnvægi og yfirleitt náðist C_{max} á bilinu 40 til 60 mínútum eftir að innrennslid hófst. Eftir lok innrennslisins féll sermispéttni velaglúserasa-alfa hratt á einfasa eða tvífasa hátt og meðal- $t_{1/2}$ var á bilinu 5 til 12 mínútur þegar notaðir voru 15, 30, 45 og 60 eininga/kg skammtar.

Dreifing

Lyfjahvarfamynstur velaglúserasa-alfa reyndist vera u.þ.b. línulegt (þ.e. 1 stigs lyfjahvörf) og C_{max} og AUC jukust u.þ.b. í hlutfalli við skammt þegar notaðir voru skammtar á bilinu 15 til 60 einingar/kg. Dreifingarrúmmál í jafnvægi var u.þ.b. 10% af líkamsþyngd. Mikil úthreinsun velaglúserasa-alfa úr sermi (að meðaltali 6,7 til 7,6 ml/mín/kg) samsvarar hraðri upptöku velaglúserasa-alfa inn í stóratfrumur gegnum mannósa-viðtaka.

Brotthvarf

Mæligildi úthreinsunar á velaglúserasa-alfa hjá sjúklingum á barnsaldri (n=7, aldursbil 4 til 17 ár) héldust innan sama bils og hjá fullorðnum sjúklingum (n=15, aldursbil 19 til 62 ár).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á æxlun og þroska (sjá kafla 4.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi.

Natríumsítrat-tvíhýdrat (E331).

Sítrónusýru-einhýdrat (E330).

Pólýsorbit 20.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Blönduð og þynnt innrennslislausn:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2°C til 8°C þegar lausnin er varin ljósi.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ber að nota lyfið samstundis. Ef tilbúið lyf er ekki notað samstundis eru geymslutími og aðstæður áður en það er notað á ábyrgð notanda og ekki má geyma það lengur en í 24 klst. við 2°C til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

20 ml hettuglas (gler af tegund I) með tappa (flúoró-resínhúðað bútýlgúmmí), heilmótuðu innsigli og smelliloki.

Pakkningastærðir eru 1, 5 og 25 hettuglös. Hvert hettuglas inniheldur 400 einingar af innrennslisstofni, lausn.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nauðsynlegt er að blanda og þynna VPRIV og eingöngu má nota það sem innrennslislyf. Það er einnota og er gefið gegnum 0,22 µm síu.

Beita skal smitgát.

Útbúa skal VPRIV sem hér segir:

1. Fjöldi hettuglasa sem þarf að blanda er ákvarðaður miðað við þyngd viðkomandi sjúklings og ávísaðan skammt.
2. Hettuglösin sem þarf að nota eru tekin út úr kælinum. 4,3 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf er blandað út í hvert 400 eininga hettuglas.
3. Blanda skal innihaldi hettuglasanna varlega saman. Þau má ekki hrista. Unnt verður að draga 4,0 ml (100 einingar/ml) upp úr hverju hettuglasi.
4. Áður en lyfið er þynnt frekar skal skoða lausnina í hettuglösunum; lausnin á að vera tær til örllítið ópalleit og litarlaus; ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða ef til staðar eru aðskotaagnir.
5. Útreiknað rúmmál af lyfinu er dregið upp úr viðeigandi fjölda af hettuglösom og heildarrúmmálið sem nota þarf er þynnt í 100 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrennslis. Þynntu lausnina skal blanda varlega og hana má ekki hrista. Hefja skal innrennslíð innan 24 klst. frá því að lyfið er blandað.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. ágúst 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421
Bandaríki Norður-Ameríku

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafinn þarf að ná samkomulagi um innihald og snið **fræðsluefnisins um notkun VPRIV til innrennslisgjafar í heimahúsum**, þ.m.t. samskiptamiðlun, verklagsreglur varðandi dreifingu og aðra þætti áætlunarinnar, við lögbært yfirvald í viðkomandi landi.

Fræðsluefnið um notkun VPRIV til innrennslisgjafar í heimahúsum miðar að því að gefa leiðbeiningar um meðhöndlun áhættu vegna **innrennslistengdra viðbragða, þ.m.t. ofnæmisviðbragða** í heimahúsum.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem VPRIV er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búist er við að ávísi, afhendi eða noti VPRIV, aðgang að/fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðslubæklingur fyrir sjúklinga með Gaucher-sjúkdóm sem fá innrennslisgjöf í heimahúsi.
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla sjúklinga með Gaucher-sjúkdóm.
- Innrennslisgjafadagbók.
- Neyðaráætlun frá læknum sem ávísar lyfinu, þ.m.t. hvert hringja skuli og hvað gera skuli ef upp koma alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Fræðslubæklingurinn fyrir sjúklinga með Gaucher-sjúkdóm sem fá innrennslisgjöf í heimahúsi skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsingar um sjúkdóminn, meðferðina og innrennslisgjöf í heimahúsi.
- Skipulag: Umhverfi í heimahúsi/umönnunaraðili/læknir sem sér um meðferðina.
- Lýsing á blöndun og gjöf lyfsins með innrennslisgjöf, þ.m.t. upplýsingar um öryggi.
- Viðauki: Fylgiseðill, innrennslisgjafadagbók, leiðbeiningar um blöndun fyrir sjúklinga, neyðaráætlun.

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla sjúklinga með Gaucher-sjúkdóm skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Mat og val á sjúklingum.
- Skilyrði fyrir innrennslisgjöf í heimahúsi (aðstæður í heimahúsi, mat á sjúklingi, neyðarmedferð).
- Skipulag innrennslisgjafar í heimahúsi/undirbúningur innrennslisgjafar.
- Upplýsingar um öryggi.
- Viðauki: Samantekt á eiginleikum lyfs, leiðbeiningar um blöndun fyrir heilbrigðisstarfsmenn, innrennslisgjafadagbók.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – 400 EININGAR (pakkning með einu hettuglasi)

1. HEITI LYFS

VPRIV 400 einingar innrennslistofn, lausn
velaglúserasi-alfa

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 400 einingar af velaglúserasa-alfa.
Eftir blöndun inniheldur einn ml af lausninni 100 einingar af velaglúserasa-alfa.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig:
Súkrósa
Natríumsítrat-tvíhýdrat
Sítrónusýru-einhýdrat
Pólýsorbit 20
Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslistofn, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/646/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – 400 EININGAR (pakning með 5 hettuglösum)

1. HEITI LYFS

VPRIV 400 einingar innrennslisstofn, lausn
velaglúserasi-alfa

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 400 einingar af velaglúserasa-alfa.
Eftir blöndun inniheldur einn ml af lausninni 100 einingar af velaglúserasa-alfa.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig:
Súkrósa
Natríumsítrat-tvíhýdrat
Sítrónusýru-einhýdrat
Pólýsorbit 20
Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn
5 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/646/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – 400 EININGAR (pakkning með 25 hettuglösum)

1. HEITI LYFS

VPRIV 400 einingar innrennslisstofn, lausn
velaglúserasi-alfa

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 400 einingar af velaglúserasa-alfa.
Eftir blöndun inniheldur einn ml af lausninni 100 einingar af velaglúserasa-alfa.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig:
Súkrósa
Natríumsítrat-tvíhýdrat
Sítrónusýru-einhýdrat
Pólýsorbit 20
Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn
25 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/646/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS – 400 EININGAR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

VPRIV 400 einingar innrennslisstofn, lausn
velaglúserasi-alfa
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

VPRIV 400 einingar innrennslisstofn, lausn velaglúserasi-alfa

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um VPRIV og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota VPRIV
3. Hvernig nota á VPRIV
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á VPRIV
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um VPRIV og við hverju það er notað

VPRIV er langvarandi ensímuppbótameðferð fyrir sjúklinga með tegund 1 af Gaucher-sjúkdómi.

Gaucher-sjúkdómur er erfðasjúkdómur sem stafar af vöntun eða galla á ensími sem nefnist glúkóserebrósíðasi. Þegar þetta ensím vantar eða það starfar ekki sem skyldi hleðst efni sem kallast glúkóserebrósíðasi upp inni í frumum líkamans. Uppsöfnun þessa efnis veldur þeim einkennum sem fylgja Gaucher-sjúkdómi.

VPRIV inniheldur efni sem kallast velaglúserasi-alfa sem er ætlað að koma í stað ensímsins glúkóserebrósíðasa sem vantar eða er gallað hjá sjúklingum með Gaucher-sjúkdóm.

2. Áður en byrjað er að nota VPRIV

Ekki má nota VPRIV

- ef um er að ræða alvarlegt ofnæmi fyrir velaglúserasi-alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en VPRIV er notað.

- Við meðferð með VPRIV gæti orðið vart við aukaverkanir meðan á innrennsli stendur eða í kjölfar þess (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir). Þetta eru svokölluð innrennslistengd viðbrögð sem geta komið fram sem ofnæmisviðbrögð með einkennum svo sem ógleði, útbrotum, öndunarerfiðleikum, bakverkjum, óþægindum fyrir brjósti (þyngslum fyrir brjósti), ofsakláða, liðverkjum eða höfuðverk.
- Fyrir utan einkenni um ofnæmisviðbrögð gætu innrennslistengd viðbrögð komið fram sem sundl, hár blóðþrýstingur, þreyta, sóthiti, kláði eða þokukennnd sjón.
- Ef vart verður við einhver þessara einkenna **er nauðsynlegt að láta lækninn vita samstundis.**
- Þér gætu verið gefin viðbótarlyf til þess að meðhöndla þau eða hjálpa til við að koma í veg fyrir þau í framtíðinni. Þessi lyf gætu m.a. verið andhistamín, hitastillandi lyf og barksterar.
- Ef viðbragðið er alvarlegt mun læknirinn samstundis stöðva innrennslið í bláæð og byrja að veita viðeigandi lækni meðferð.

- Ef viðbrögð eru alvarleg og/eða ef verkun lyfsins minnkar mun læknirinn láta taka blóðprufu til að athuga hvort fyrir hendi séu mótefni sem gætu haft áhrif á árangur meðferðar.
- Hugsanlega ákveður læknirinn eða hjúkrunarfræðingur að halda áfram að gefa VPRIV, jafnvel þótt vart verði við einhver þessara innrennslistengdu viðbragða. Fylgst verður náið með ástandi þínu.

Látið lækninn vita ef áður hefur orðið vart við innrennslistengt viðbragð við notkun á öðrum ensímuppbótarmeðferðum við Gaucher-sjúkdómi.

Börn

Ekki skal nota VPRIV fyrir börn yngri en 4 ára vegna þess að engin reynsla liggur fyrir um notkun lyfsins hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða VPRIV

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga

Gaucher-sjúkdómur getur orðið virkari hjá konum á meðgöngu og í fáeinar vikur eftir fæðingu. Konum með Gaucher-sjúkdóm, sem eru þungaðar eða íhuga þungun, ber að ræða við lækninn áður en lyfið er notað.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort VPRIV skilst út í brjóstamjólki. Ef þú ert með barn á brjósti, eða íhugar að gefa barni brjóst, skaltu ræða við lækninn áður en lyfið er notað. Læknirinn mun þá hjálpa þér að ákveða hvort þú eigir að hætta brjóstgjöf eða hvort þú eigir að hætta að nota VPRIV, að teknu tilliti til ávinnings brjóstgjafar fyrir barnið og ávinnings notkunar VPRIV fyrir þig.

Akstur og notkun véla

VPRIV hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla

VPRIV inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 12,15 mg af natríum (aðalefnið matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,6% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðnum.

3. Hvernig nota á VPRIV

Einungis má nota lyfið undir fullnægjandi eftirliti læknis sem hefur þekkingu á meðferð við Gaucher-sjúkdómi. Læknir eða hjúkrunarfræðingur sér um að gefa það með innrennsli í bláæð.

Skammtur

Ráðlagður skammtur er 60 einingar/kg sem gefnar eru aðra hverja viku.

Ef þú notar nú aðra ensímuppbótarmeðferð við Gaucher-sjúkdómi og læknirinn vill láta þig breyta yfir í VPRIV mátt þú í upphafi fá VPRIV í sama skammti og með sömu tíðni og þú hefur fengið hina ensímuppbótarmeðferðina.

Notkun handa börnum og unglungum

Gefa má börnum og unglungum (4 til 17 ára) VPRIV í sama skammti og með sömu tíðni og handa fullorðnum.

Notkun handa öldruðum

Gefa má öldruðum (eldri en 65 ára) VPRIV í sama skammti og með sömu tíðni og hjá fullorðnum.

Svörun við meðferð

Læknirinn mun fylgjast með svörun við meðferðinni og gæti breytt skammtinum (hækkað hann eða lækkað) með tímanum.

Ef þú þolir innrennslið vel á læknastöðinni er heimilt að fá lækni eða hjúkrunarfræðing til að gefa þér lyfið á heimili þínu.

Lyfjagjöf

VPRIV er afgreitt sem samþjappaður stofn í hettuglasi. Fyrst er honum blandað við sæft vatn og síðan er hann þynntur enn frekar í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyfi, lausn áður en hann er gefinn sem innrennslislyf.

Eftir að lyfið hefur verið undirbúið gefur læknir eða hjúkrunarfræðingur það með dreypi í bláæð (sem innrennslislyf) á 60 mínútum.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengt (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) er að sjúklingar fái alvarlegt ofnæmisviðbragð með öndunarörðugleikum, óþægindum fyrir brjósti, ógleði, þrota í andliti, vörum, tungu eða kverkum (bráðaofnæmis/bráðaofnæmislík viðbrögð), einnig er algengt að vart verði við ofnæmisviðbrögð í húð svo sem ofsakláða, alvarleg útbrot eða kláða. Ef vart verður við einhver þessara viðbragða skal láta lækninn samstundis vita.

Flestar aukaverkanir, þ.m.t. ofnæmisviðbrögð, áttu sér stað meðan á innrennsli stóð eða skömmu eftir það. Þetta eru kölluð innrennslistengd viðbrögð. Önnur innrennslistengd viðbrögð sem voru mjög algeng (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) voru meðal annars höfuðverkur, sundl, sótthiti/hækkaður líkamshiti, bakverkir, liðverkir og þreyta svo og hækkaður blóðþrýstingur (algengt að tilkynnt sé um) og þokukennd sjón (sjaldgæft að tilkynnt sé um). Ef vart verður við aukaverkun á borð við þessar skal láta lækninn samstundis vita.

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- beinverkir
- slappleiki/máttleysi
- kviðverkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lenging tíma fyrir skurðsár að hætta að blæða, getur leitt til blæðingar við minnsta tilefni /sjálfsprottna blæðinga / mar við minnsta tilefni
- húðroði
- hraður hjartsláttur
- myndun mótefna gegn VPRIV (sjá kafla 2)
- lækkaður blóðþrýstingur

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- uppköst

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á VPRIV

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða ef aðskotaagnir eru til staðar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

VPRIV inniheldur

- Virka innihaldsefnið er velaglúserasi-alfa.
Hvert hettuglas inniheldur 400 einingar af velaglúserasa alfa.
Eftir blöndun inniheldur einn ml af lausn 100 einingar af velaglúserasa-alfa.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi, natríumsítrat-tvíhýdrat, sítrónusýru-einhýdrat og pólýsorbat 20 (sjá kafla 2 „VPRIV inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti VPRIV og pakkningastærðir

20 ml hettuglas úr gleri sem inniheldur hvítt eða beinhvítt duft fyrir innrennislislyf, lausn.

Pakkningarnar innihalda 1, 5 eða 25 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublín 2

Írland

Sími: + 800 66838470

Netfang: medinfoEMEA@shire.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://serlyfjaskra.is>). Þar eru líka tenglar á aðrar heimasíður um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

VPRIV er innrennslisstofn, lausn. Nauðsynlegt er að blanda og þynna það og eingöngu má nota það sem innrennslislyf. VPRIV er einnota og er gefið gegnum 0,22 μm síu. Farga skal ónotaðri lausn. Ekki skal gefa VPRIV í sama innrennsli með öðrum lyfjum því ekki hefur farið fram mat á hvort lyfið samræmist öðrum lyfjum í sömu lausn. Gefa skal allt innrennslisrúmmálið á 60 mínútna tímabili.

Beita skal smitgát.

Útbúið VPRIV sem hér segir:

1. Fjöldi hettuglasa sem þarf að blanda er ákvarðaður miðað við þyngd viðkomandi sjúklings og ávísaðan skammt.
2. Hettuglösinn sem þarf að nota eru tekin út úr kælinum. Sérhvertt hettuglas er blandað með sæfðu vatni fyrir stungulyf:

Stærð af hettuglasi	Vatn fyrir stungulyf
400 einingar	4,3 ml

3. Blanda skal innihaldi hettuglasanna varlega saman. Má ekki hrista.
4. Áður en lyfið er þynnt skal skoða lausnina í hettuglösunum; lausnin á að vera tær til örlítið ópalleit og litarlaus; ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða ef til staðar eru aðskotaagnir.
5. Rúmmálið sem reiknað hefur verið út af lyfinu er dregið upp úr viðeigandi fjölda hettuglasa. Svólítið af lausninni verður eftir í hettuglasinu:

Stærð af hettuglasi	Uppdraganlegt rúmmál
400 einingar	4,0 ml

6. Heildarrúmmálið sem nota þarf er þynnt í 100 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til innrennslis. Blandið varlega. Má ekki hrista. Hefja skal innrennslið innan 24 klst. frá því að lyfið er blandað.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ber að nota lyfið samstundis. Ef tilbúið lyf er ekki notað samstundis eru geymslutími og aðstæður áður en það er notað á ábyrgð notanda og ekki má geyma það lengur en í 24 klst. við 2 °C til 8 °C.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.