

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VPRIV 400 vienetų milteliai infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 400 vienetų\* velagliucerazės alfa\*\*.  
Ištirpinus, viename mililitre tirpalo yra 100 vienetų velagliucerazės alfa.

\*Fermento vienetas apibrėžiamas kaip fermento kiekis, kurio reikia per minutę 37 °C temperatūroje vienam mikromoliui p-nitrofenilo β-D-gliukopiranozido paversti p-nitrofenoliu.

\*\*gaminama HT-1080 žmogaus fibroblastų ląstelių linijoje rekombinantinės DNR technologijos būdu.

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 12,15 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui.

Balti arba beveik balti milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

VPRIV skirtas ilgalaikiai pakeičiamajai fermento terapijai (PFT) pacientams, sergantiems 1 tipo Gošė liga.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

VPRIV turi būti vartojamas prižiūrint gydytojui, turinčiam Gošė liga sergančių pacientų gydymo patirties.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 60 vienetų/kg, skiriant preparato kas antrą savaitę.

Individualiai dozę galima koreguoti pagal rezultatą ir gydymo tikslų palaikymą. Klinikinių tyrimų metu tirtos nuo 15 iki 60 vienetų/kg kūno masės dozės, skiriant preparato kas antrą savaitę. Didesnės nei 60 vienetų/kg dozės netirtos.

Pacientams, sergantiems 1 tipo Gošė liga ir gydomiems imigliucerazės pakaitine fermento terapija gydymas gali būti pakeistas į VPRIV, skiriant tokią pačią preparato dozę tokiu pačiu dažnumu.

#### Tam tikros populiacijos

*Senyvi pacientai (≥ 65 metų amžiaus)*

Senyvi pacientai gali būti gydomi tokio paties dydžio dozė (15–60 vienetų/kg), kaip ir kiti suaugę pacientai (žr. 5.1 skyrių).

#### *Pacientai, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi*

Remiantis naujausiais velagliucerazės alfa farmakokinetikos ir farmakodinamikos duomenimis, pacientams, kurių inkstų veikla yra sutrikusi, dozių koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Pacientai, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi*

Remiantis naujausiais velagliucerazės alfa farmakokinetikos ir farmakodinamikos duomenimis, pacientams, kurių kepenų veikla yra sutrikusi, dozių koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Dvidešimt iš 94 pacientų (21 %), vartojusių velagliucerazę alfa klinikinių tyrimų metu, buvo vaikai arba paaugliai (nuo 4 iki 17 metų amžiaus). Saugumo ir veiksmingumo pobūdis vaikų populiacijos ir suaugusiems pacientams buvo panašus (daugiau informacijos žr. 5.1 skyrių).

Velagliucerazės alfa saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 4 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Vartoti tik infuzijomis į veną.

Skirti 60 minučių trukmės intravenine infuzija.

Turi būti vartojama per 0,2 arba 0,22 µm filtrą.

Tik pacientams, kuriems buvo atliktos mažiausiai trys infuzijos ir jos buvo gerai toleruojamos, gali būti apsvarstytas vaistinio preparato vartojimas namuose, prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui. Vartojant velagliucerazę alfa turi būti greitai pasiekama reikiama medicininė pagalba, įskaitant tinkamos kvalifikacijos personalo pagalbą neatidėliotais atvejais. Jeigu pasireiškia anafilaksinės arba kitos ūminės reakcijos, nedelsdami nutraukite infuziją ir pradėkite atitinkamą medicininį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Sunki alerginė reakcija veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### Padidėjęs jautrumas

Buvo pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksijai būdingus simptomus, pacientams klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos. Didžioji dalis padidėjusio jautrumo reakcijų paprastai pasireiškia praėjus iki 12 valandų po infuzijos. Tarp dažniausiai nustatytų padidėjusio jautrumo simptomų yra pykinimas, išbėrimas, dispnėja, nugaros skausmas, krūtinės diskomfortas (įskaitant veržimo pojūtį krūtinės srityje), urtikarija, artralgija ir galvos skausmas.

#### Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusi reakcija apibrėžiama kaip bet kuri nepageidaujama reakcija į vaistą, pasireiškianti per 24 valandas nuo velagliucerazės alfa infuzijos pradžios. Klinikinių tyrimų metu pacientams su infuzija susijusios reakcijos (SISR) buvo dažniausiai pasitaikiusios nepageidaujamos reakcijos. SISR dažniausiai pasireiškia kaip padidėjusio jautrumo reakcija. Tarp dažniausiai nustatytų padidėjusio jautrumo simptomų yra pykinimas, išbėrimas, dispnėja, nugaros skausmas, krūtinės diskomfortas (įskaitant veržimo pojūtį krūtinės srityje), urtikarija, artralgija ir galvos skausmas. Buvo pranešta apie

anafilaksijai būdingus simptomus pacientams klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato registracijos. Be simptomų, susijusių su padidėjusio jautrumo reakcijomis, SISR gali pasireikšti kaip nuovargis, galvos svaigimas, karščiavimas, padidėjęs kraujo spaudimas, niežėjimas, neryškus matymas arba vėmimas. Anksčiau negydytiems pacientams, didžioji su infuzija susijusių reakcijų dalis pasireiškė per pirmus 6 gydymo mėnesius.

#### Su infuzija susijusių reakcijų, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas, profilaktika ir gydymas

Su infuzija susijusių reakcijų gydymas parenkamas atsižvelgiant į reakcijos stiprumą ir yra: infuzijos greičio sumažinimas, gydymas tokiais vaistiniais preparatais kaip antihistamininiai medikamentai, karščiavimą mažinantys vaistai ir (arba) kortikosteroidai, ir (arba) gydymo sustabdymas bei atnaujinimas, leidžiant infuziją per ilgesnį laiką.

Dėl padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją, rizikos vartojant velagliucerazę alfa turi būti greitai pasiekama reikiama medicininė pagalba, įskaitant tinkamos kvalifikacijos personalo pagalbą neatidėliotinais atvejais. Jeigu vartojant gydymo įstaigoje arba namie pasireiškia anafilaksinės arba kitos ūminės reakcijos, nedelsdami nutraukite infuziją ir pradėkite atitinkamą medicininį gydymą. Jei pacientams namie pasireiškia anafilaksija, reikia apsvarstyti galimybę tęsti jų gydymą gydymo įstaigoje.

Pacientus, kuriems pasireiškė padidėjusio jautrumo simptomų, vartojant velagliucerazę alfa arba taikant kitą pakaitinę fermento terapiją, gydyti reikia atsargiai.

Antihistamininių vaistų ir (arba) kortikosteroidų vartojimas prieš gydymą gali padėti išvengti vėlesnių reakcijų tais atvejais, kuomet anksčiau reikėjo simptominio gydymo.

#### Imunogeniškumas

Antikūnai gali turėti reikšmės su gydymu susijusioms reakcijoms, pasireiškusioms dėl velagliucerazės alfa vartojimo. Siekiant toliau tirti sąveiką, sunkiais su infuzija susijusių reakcijų atvejais ir tuomet, kai stokojama ar netenkama veiksmingumo, pacientai turi būti ištirti dėl antikūnų buvimo ir apie tyrimo rezultatus pranešta registruotojui.

Registracijai reikalingų klinikinių tyrimų metu vienam iš 94 pacientų (1 %) atsirado IgG klasės antikūnai prieš velagliucerazę alfa. Šiuo vienu atveju atlikus *in vitro* tyrimą nustatyta, kad tai neutralizuojantys antikūnai.

Nei vienam pacientui IgE antikūnai prieš velagliucerazę alfa nesusiformavo.

Apie su infuzija susijusias reakcijas nepranešta.

#### *Fazė po vaistinio preparato pateikimo rinkai*

Tęstinio tyrimo po vaistinio preparato pateikimo rinkai metu vienam pacientui susiformavo IgG antikūnai prieš VPRIV. Be to, po vaistinio preparato pateikimo rinkai buvo pranešta apie keletą teigiamų neutralizuojančių antikūnų ir veiksmingumo stokos atvejų.

#### Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra 12,15 mg natrio, tai atitinka 0,6 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingo amžiaus moterys

Gošė liga sergančioms ir pastojusios pacientėms nėštumo metu ir po gimdymo liga gali paūmėti. Moterims, sergančioms Gošė liga ir planuojančioms pastoti, reikalinga įvertinti rizikos ir naudos santykį.

##### Nėštumas

Duomenų apie velagliucerezės alfa vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė. Gydomo individualizavimui būtina atidžiai sekti nėštumo eigą ir Gošė ligos klinikinį pasireiškimą. Nėščioms moterims skiriama atsargiai.

##### Žindymas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar velagliucerezė alfa ir jos metabolitai išsiskiria į motinos piena. Velagliucerezė yra sintetinė forma beta-gliukocerebrozidazės, kuri yra įprasta motinos pieno sudedamoji dalis. Tyrimai su kitomis fermento formomis parodė labai mažas fermento koncentracijas motinos piene. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo VPRIV.

##### Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

VPRIV gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Pačios sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams klinikinių tyrimų metu, buvo padidėjusio jautrumo reakcijos (2,1 %).

Pačios dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo su infuzija susijusios reakcijos (39,4 %). Dažniausiai stebėti šie su infuzija susijusių reakcijų simptomai: galvos skausmas, galvos svaigimas, hipotenzija, hipertenzija, pykinimas, nuovargis arba astenija ir karščiavimas arba padidėjusi kūno temperatūra (daugiau informacijos žr. 4.4 skyrių). Vienintelė nepageidaujama reakcija, dėl kurios buvo nutrauktas gydymas – su infuzija susijusi reakcija.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, sergantiems 1 tipo Gošė liga, išvardintos 1 lentelėje. Informacija nurodoma pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Atvejų dažnis yra apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) ir nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiosios pacientams, sergantiems 1 tipo Gošė liga, vartojant VPRIV**

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija		
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai		padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant alerginį dermatitą ir anafilaksines* ar anafilaktoidines reakcijas)	
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas, galvos svaigimas		
Akių sutrikimai			neryškus matymas*
Širdies sutrikimai		tachikardija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		dispnėja*	
Kraujagyslių sutrikimai		hipertenzija, hipotenzija, paraudimas	
Virškinimo trakto sutrikimai	pilvo skausmas arba skausmas viršutinėje pilvo dalyje	pykinimas	vėmimas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		išbėrimas, dilgėlinė, niežėjimas*	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	kaulų skausmas, sąnarių skausmas, nugaros skausmas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	su infuzija susijusios reakcijos, astenija arba nuovargis, karščiavimas arba padidėjusi kūno temperatūra	krūtinės srities diskomfortas*	
Tyrimai		pailgėjęs dalinis aktyvinto tromboplastino laikas, teigiama neutralizuojančių antikūnų reakcija	

\*Po vaistinio preparato registracijos nustatytos nepageidaujamos reakcijos.

#### Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### Vėmimas

Kai kuriais atvejais vėmimas gali būti sunkus ir intensyvus. Dažniausiai vėmimas pasireiškia infuzijos metu ir iki 24 valandų po infuzijos.

##### Tam tikros populiacijos

##### Senyvu žmonių populiacija (≥ 65 metų)

VPRIV saugumo pobūdis klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 65 metų amžiaus ir vyresni pacientai, buvo panašus į tą, kuris stebėtas kitiems suaugusiems pacientams.

## Vaikų populiacija

VPRIV saugumo pobūdis klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo vaikai ir paaugliai nuo 4 iki 17 metų amžiaus buvo panašus kaip suaugusiems.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Nėra pakankamai informacijos apie velagliucerazės alfa perdozavimą. Daugumos pranešimų apie perdozavimą atveju jokio papildomo nepageidaujamo poveikio nepastebėta. Tačiau atsitiktinai ar tyčia perdozavus, pacientus reikia atidžiai stebėti, o gydymas turi būti simptominis ir palaikomasis. Jokio priešnuodžio nėra. Didžiausia velagliucerazės alfa dozė klinikinių tyrimų metu buvo 60 vienetų/kg kūno masės (žr. 4.4 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys preparatai, fermentai, ATC kodas – A16AB10.

Gošė liga – tau autosominiu recesyviniu būdu paveldimas sutrikimas, kurį sukelia mutaciją GBA gene, lemianti lizosomų fermento beta-gliukocerebrozidazės trūkumą. Šis fermento trūkumas sukelia gliukocerebrozido kaupimąsi daugiausia makrofaguose, taip atsiranda „putotosios“ arba „Gošė ląstelės“. Šio lizosomų kaupimo sutrikimo (LKS) metu, klinikinius požymius sukelia Gošė ląstelių pasiskirstymas kepenyse, blužnyje, kaulų čiulpuose, skelete ir plaučiuose. Dėl gliukocerebrozido kaupimosi kepenyse ir blužnyje šie organai padidėja. Kaulų pažeidimas sukelia skeleto sutrikimus ir deformacijas bei kaulų skausmą („kaulų krizes“). Dėl telkinių kaulų čiulpuose ir blužnies izoliavimo pasireiškia kliniškai reikšminga anemija ir trombocitopenija.

VPRIV veikioji medžiaga – tai velagliucerazė alfa, kuri yra gaminama genų aktyvacijos technologijos būdu žmonių ląstelių linijoje. Velagliucerazė alfa yra glikoproteinas. Šis monomeras yra maždaug 63 kDa svorio, turi 497 amino rūgštis ir tokią pačią amino rūgščių seką, kokią turi natūraliai gaminamas žmogaus fermentas – gliukocerebrozidazė. Fermente yra 5 galimos N jungties glikozilinimo vietos, keturios iš jų – užimtos. Velagliucerazė alfa gaminama taip, kad jos sudėtyje daugiausiai būtų didelio manozės tipo glikanų tam, kad per manozės receptorius lengviau vyktų fermento patekimas į fagocitines ląsteles-taikinius.

Velagliucerazė alfa papildo arba pakeičia beta-gliukocerebrozidazę – fermentą, lizosomose katalizuojantį gliukocerebrozido hidrolizę į gliukozę ir keramidą, ir taip sumažina susikaupusio gliukocerebrozido kiekį ir koreguoja Gošė ligos patofiziologiją. Velagliucerazė alfa 1 tipo Gošė liga sergančių pacientų organizmuose hemoglobino koncentraciją ir trombocitų skaičių padidina, o kepenų ir blužnies tūrį sumažina.

025EXT ir 034 tyrimuose pacientams buvo pasiūlyta gydytis namuose. 025EXT tyrimo metu 7 iš 10 pacientų gydymas namuose skirtas nors kartą per 60 mėnesių trukusį gydymą. 034 tyrimo metu 25 iš 40 pacientų gydymas namuose skirtas nors kartą per 12 mėnesių trukusį tyrimą.

## Klinikinis efektyvumas ir saugumas

### Tyrimai, kuriuose dalyvavo anksčiau negydyti pacientai

025 tyrimas buvo 9 mėnesių trukmės atviras tyrimas, kuriame dalyvavo 12 suaugusių ( $\geq 18$  metų) anksčiau negydytų PFT pacientų (apibūdinti kaip negydyti PFT mažiausiai 12 mėnesių iki įtraukimo į tyrimą). Pirmi 3 pacientai pradėjo vartoti velagliucerazę alfa didinant jos dozę (15, 30, 60 vienetų/kg kūno masės), o 9 likusieji pacientai, gydymą pradėjo nuo 60 vienetų/kg kūno masės dozės.

Pradėjus vartoti velagliucerazę alfa stebėtas kliniškai svarbus hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus padidėjimas lyginant su pradiniu įvertinimu jau po 3 mėnesių ir kepenų bei blužnies tūrio sumažėjimas tiek po 6, tiek po 9 mėnesių.

Dešimt 025 tyrimą baigusių pacientų dalyvavo atvirame papildomame tyrime (025EXT), 8 iš jų užbaigė tyrimą. Po gydymo velagliuceraze alfa mažiausiai 12 mėnesių iš eilės, pasiekus nors 2 iš 4 „1 metų“ 1 tipo Gošė ligos PFT terapinių tikslų, visiems pacientams buvo galima žingsnis po žingsnio sumažinti velagliucerazės alfa dozę nuo 60 iki 30 vienetų/kg kūno masės. Pacientai vartojo nuo 30 iki 60 vienetų/kg kūno masės velagliucerazės alfa dozes (vidutinė dozė – 35 vienetų/kg kūno masės) kas antrą savaitę iki 84 mėnesių (7 metus). Gydymo metu velagliucerazę alfa pasižymėjo nuolatiniu klinikiu aktyvumu, tai stebėta kaip hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus padidėjimas bei kepenų ir blužnies tūrio sumažėjimas.

BMR tyrimo metu buvo nustatyta, kad 8 iš 8 pacientų iki 57 mėnesio juosmens slankstelių kaulų čiulpų apkrovimas (KČA) sumažėjo mažiausiai 2 balais. Juosmens slankstelių ir šlaunikaulio kaklelio vidutinis mineralinio tankio (KMT) Z rodmenys padidėjimas, lyginant su būkle prieš pradedant gydymą, atitinkamai sudarė (0,4; 95 % PI 0,1, 0,7) 24 mėnesį ir (0,4; 95 % PI 0,2, 0,6) 33 mėnesį. Po septynių gydymo metų vidutinis juosmens slankstelių mineralinio tankio Z rodmenys padidėjimas, lyginant su būkle prieš pradedant gydymą, sudarė 0,7 (95 % PI 0,4, 1,0), o šlaunikaulio kaklelio – 0,5 (95 % PI 0,2, 0,7). Sunkesnių pažeidimų grupei pagal PSO kaulų tankio klasifikaciją pacientų priskirta nebuvo, lyginant su rezultatais prieš pradedant gydymą.

032 tyrimas buvo 12 mėnesių trukmės atsitiktinės atrankos dvigubai koduotas lygiagrečių grupių veiksmingumo tyrimas, kuriame dalyvavo 4 metų amžiaus ir vyresni 25 pacientai, anksčiau negydyti PFT (apibūdinami kaip negydyti PFT mažiausiai 30 mėnesių iki tyrimo pradžios). Pacientams turėjo būti pasireiškusi su Gošė liga susijusi anemija ir trombocitopenija arba padidėję organai. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti vartoti 45 vienetų/kg kūno masės (N = 13) arba 60 vienetų/kg kūno masės (N = 12) velagliucerazės alfa dozę kas antrą savaitę.

Skiriant velagliucerazę alfa į veną 60 V/kg kūno masės kas antrą savaitę, stebėtas kliniškai reikšmingas vidutinis hemoglobino koncentracijos padidėjimas (+2,4 g/dl) ir trombocitų skaičiaus padidėjimas ( $+50,9 \times 10^9/l$ ), kepenų tūris sumažėjo nuo 1,46 iki 1,22 karto normalaus tūrio (vidutinis sumažėjimas – 17 %), o blužnies tūris sumažėjo nuo 14,0 iki 5,75 karto normalaus tūrio (vidutinis sumažėjimas – 50 %). 45 vienetų/kg kūno masės dozės stebėtas reikšmingas hemoglobino koncentracijos (+2,4 g/dl) ir trombocitų skaičiaus ( $+40,9 \times 10^9/l$ ) padidėjimas, kepenų tūris sumažėjo nuo 1,4 iki 1,24 karto normalaus tūrio (vidutinis sumažėjimas – 6 %), o blužnies tūris sumažėjo nuo 14,5 iki 9,5 karto normalaus tūrio (vidutinis sumažėjimas – 40 %).

039 tyrimas buvo 9 mėnesių trukmės atsitiktinės atrankos dvigubai koduotas, įrodant, kad preparatas nėra blogesnis, aktyvaus lyginamojo gydymo (imigliuceraze) kontroliuojamas lygiagrečių grupių veiksmingumo tyrimas, kuriame dalyvavo 4 metų amžiaus ir vyresni 34 pacientai, anksčiau negydyti PFT (apibūdinami kaip negydyti PFT mažiausiai 12 mėnesių iki tyrimo pradžios). Pacientams turėjo būti pasireiškusi su Gošė liga susijusi anemija ir trombocitopenija arba padidėję organai. Pacientai vartojo arba 60 vienetų/kg kūno masės velagliucerazės alfa (N = 17), arba 60 vienetų/kg kūno masės imigliucerazės (N = 17) kas antrą savaitę.

Vidutinis absoliutus hemoglobino koncentracijos padidėjimas nuo pradinės vertės buvo 1,624 g/dl ( $\pm 0,223$  SP) per 9 mėnesius gydymo velagliuceraze alfa. Šis hemoglobino koncentracijos padidėjimas



stebėtas kaip kliniškai ir statistiškai neblogesnis lyginant su imiglicerazės sukeltu (vidutinis gydymo nuo pradinio įvertinimo iki 9 mėnesių skirtumo pokytis [velagliucerazė alfa – imiglicerazė]: 0,135 g/dl). Nebuvo statistiškai reikšmingų skirtumų tarp velagliucerazės alfa ir imiglicerazės lyginant trombocitų skaičiaus bei kepenų ir blužnies tūrių pokyčius po 9 mėnesių gydymo velagliuceraze alfa bei laiko iki pirmo hemoglobino atsako (apibūdinamo kaip 1 g/dl padidėjimas nuo pradinės vertės).

#### Pacientų, pakeitusių gydymą imigliceraze į gydymą VPRIV, tyrimas

034 tyrimas buvo 12 mėnesių atviras saugumo tyrimas, kuriame dalyvavo 4 metų amžiaus ir vyresni 40 pacientų, gydyti imigliceraze nuo 15 iki 60 V/kg kūno masės dozėmis mažiausiai 30 mėnesių iš eilės. Pacientams reikėjo vartoti pastovią imiglicerazės dozę mažiausiai 6 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą. Gydymas velagliuceraze alfa buvo skiriamas tokiu pat vienetų skaičiumi ir režimu kaip ir jų vartota imiglicerazės dozė. Hemoglobino koncentracija ir trombocitų skaičius buvo įvertinti kaip pokyčiai lyginant su pradinėmis vertėmis, kurios buvo nustatytos baigus paciento gydymą imigliceraze.

Pacientų, kurie pakeitė gydymą imigliceraze į gydymą velagliuceraze alfa, hemoglobino koncentracija ir trombocitų skaičius išliko terapinėse ribose 12 gydymo mėnesių

058 tyrimas buvo atviras klinikinio saugumo tyrimas, kuriame dalyvavo 211 pacientų, įskaitant 205 pacientus, kurie anksčiau buvo gydyti imigliceraze, 6 anksčiau negydytus pacientus ir 57 pacientus, kurie buvo 65 metų amžiaus ar vyresni (56/57 pakeitė gydymą imigliceraze į gydymą velagliuceraze alfa). Pacientai, kurie pakeitė gydymą iš imiglicerazės, buvo pasiūlytos velagliucerazės alfa infuzijos kas kitą savaitę, skiriant tą patį vienetų skaičių, kaip ir jų imiglicerazės dozė, esant intervalui nuo 15 iki 60 vienetų/kg. Pacientams, keičiantiems gydymą iš < 15 vienetų/kg imiglicerazės, buvo skiriama 15 vienetų/kg velagliucerazės alfa.

Anksčiau imigliceraze gydytiems pacientams vidutiniškai buvo skiriamos 8 velagliucerazės alfa infuzijos, esant 15,1 savaitės gydymo trukmės medianai. Saugumo pobūdis šiems pacientams buvo panašus į stebėtą kituose klinikiniuose tyrimuose. Tik 1 iš 163 įvertintų pacientų tyrimo metu atsirado antikūnų prieš alfa velagliucerazę.

Anksčiau imigliceraze gydytiems pacientams vidutinė hemoglobino koncentracija ir trombocitų skaičius tyrimo metu išliko nepakitęs ir rekomenduojamo intervalo ribose.

#### Tęstinis tyrimas 044

Iš viso 95 pacientai (73 suaugusieji ir 22 vaikai), dalyvavę 032, 034 ir 039 tyrimuose, buvo įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą ir gydomi velagliuceraze alfa. 57 pacientai anksčiau buvo negydomi. Visi pacientai mažiausiai 2 metus buvo gydomi PFT, kuri vidutiniškai buvo tęsiama 4,5 metų ( trumpiausiai – 2,3 metus, o ilgiausiai – 5,8 metus).

Šio tyrimo metu hemoglobino koncentracija, trombocitų skaičius, kepenų tūris ir blužnies tūris buvo vertinamas anksčiau negydytiems pacientams po 24 gydymo mėnesių. Šie rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

**2 lentelė. Rezultatai po 24 mėnesių – pokytis nuo gydymo pradžios; 044 tyrimo ketinamų gydyti pacientų populiacija**

<b>Klinikiniai parametrai</b>	<b>Bendrai velagliucerazės alfa grupė (n = 39) - Vidutinis pokytis nuo gydymo pradžios (95 % PI)</b>	<b>9 mėnesius imigliukeraze ir po to 15 mėnesių velagliuceraze alfa gydyti pacientai gydyti pacienta (n = 16) - Vidutinis pokytis nuo gydymo pradžios (95 % PI)</b>	<b>Pacientai, perėję nuo ilgalaikio gydymo imigliukeraze prie gydymo velagliuceraze alfa (n = 38) - Vidutinis pokytis nuo gydymo pradžios (95 % PI)</b>
Hemoglobino koncentracija (g/dl)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Trombocitų skaičius (x 10 <sup>9</sup> /l)	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Normalizuotas kepenų tūris* (%KM)	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)
Normalizuotas blužnies tūris* (%KM) <sup>§</sup>	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; - 0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)

<sup>§</sup> Neįtraukti pacientai, sergantys splenektomija. N=30, 6 ir 34 trejoms pirmiau nurodytoms grupėms.  
\*Kepenų ir blužnies tūris normalizuotas kaip kūno masės procentinis dydis. Normali blužnis apibūdinama kaip 0,2 % kūno svorio, normalios kepenys – kaip 2,5 % kūno svorio.  
Pastaba: trūkstant duomenų, trūkstamos reikšmės buvo priskirtos

Šio tyrimo metu juosmens slankstelių ir šlaunikaulio kaklelio KMT buvo vertinamas dvigubos energijos rentgenologinės absorbcionometrijos būdu. 31 anksčiau negydytam suaugusiajam pacientui, kuris buvo gydomas velagliuceraze alfa, juosmens slankstelių vidutinis KMT Z rodmuo prieš pradėdamas gydymą sudarė -1,820 (95 % PI: -2,21; -1,43), o praėjus 24 mėnesiams nuo gydymo velagliuceraze alfa pradžios, - padidėjo iki 0,62 (95 % PI: 0,39; 0,84). Panašūs rezultatai buvo stebimi pacientams, kurie 9 mėnesius buvo gydomi imigliuceraze, o vėliau 15 mėnesių tęsė gydymą velagliuceraze alfa. Pacientų, kuriems buvo pakeistas ilgalaikis gydymas imigliuceraze į gydymą velagliuceraze alfa, juosmens slankstelių KMT išliko stabilus 24 mėnesius. Ir atvirkščiai, reikšmingų pokyčių šlaunikaulio kaklelio KMT nebuvo pastebėta.

Visai anksčiau negydytai vaikų populiacijai (tirti 4–17 metų vaikai) per 60 mėnesių trukusį gydymo laikotarpį buvo stebimas vidutinis ūgio Z rodmens padidėjimas, parodantis teigiamą velagliucerazės alfa gydymo poveikį linijiniame augime. Panašus gydymo poveikis buvo stebimas per 48 mėnesius trukusį gydymo laikotarpį vaikų populiacijoje, kuri 9 mėnesius vartojo imigliucerazę, o vėliau gydymą tęsė velagliuceraze alfa. Tiriama vaikams, kuriems 034 tyrimo metu ilgalaikis gydymas imigliuceraze buvo pakeistas į gydymą velagliuceraze alfa, buvo nustatytas didesnis vidutinis ūgio Z rodmens padidėjimas prieš pradėdamas gydymą, o jų vidutinis ūgio Z rodmuo išliko stabilus visą laiką.

Šis gydymo poveikis hemoglobiniui, trombocitų skaičiui, organų tūriams, kaulų mineraliniam tankiui ir ūgiui išliko stabilus iki tyrimo pabaigos.

402 tyrimas

402 tyrimas buvo IV fazės atviras, vienos grupės tyrimas, kurio metu buvo vertinamas VPRIV poveikis su kaulais susijusiai patologijai 21 anksčiau gydytam suaugusiam asmeniui, sergančiam I tipo Gošė liga. Pirminė veiksmingumo analizė atlikta su 16 tiriamųjų, kurie baigė 24 mėnesius

trukusį gydymą VPRIV, kurių amžiaus mediana pradžioje buvo 46 metai, o pradinis vidutinis (SN) KMTZ rodmuo  $-1,93$  (0,876).

Šiame tyrime pirminis veiksmingumo galutinis rodiklis buvo LS KMT Z rodmens pokytis nuo pradinio iki 24 mėnesių, išmatuotas DXA metodu. Pastebėta teigiama pirminio veiksmingumo galutinio taško tendencija [LS KMT Z rodmens pokytis nuo pradinio iki 24 mėnesių vidutiniškai (SN) 0,17 (0,394), 95 % PI  $-0,04$ , 0,38; tačiau poveikis nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p$  vertė 0,1077)]. Po 1 metų gydymo reikšmingo VPRIV poveikio LS KMT Z rodmeniui nepastebėta.

Antriniai galutiniai rodikliai [ITT populiacija: OC (stebimi atvejai)], kaip matyti iš toliau pateiktos 3 lentelės, atitiko ankstesnių tyrimų rezultatus.

**3 lentelė: Antrinės galutinės reikšmės tyrime SHP-GCB-402. Pradinis vidurkis (SN), vidutinis pokytis nuo pradinio lygio iki 24 mėnesio, 95 % PI**

Klinikiniai parametrai	Pradinis vidurkis (SN)	Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio iki 24 mėnesio [95 % PI]
Kaulų čiulpų apkrova (KČA) (n=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Hemoglobino koncentracija (g/dl) (n=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Trombocitų skaičius ( $\times 10^9/l$ ) (n=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Normalizuotas kepenų tūris (%KM) (n=15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Normalizuotas blužnies tūris (%KM) (n=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]

PI = pasikliautinis intervalas; SN = standartinis nuokrypis

Saugumo profilis taip pat atitiko ankstesnių tyrimų duomenis; naujų saugumo signalų nepastebėta.

#### Vaikų populiacija

Vartojimą amžiaus grupėje nuo 4 iki 17 metų patvirtina kontroliuojamų tyrimų su suaugusiais pacientais ir vaikais [20 iš 94 (21 %)] Duomenys. Saugumas ir efektyvumas suaugusių ir vaikų grupėje buvo panašus. Į tyrimą buvo leista įtraukti pacientus nuo 2 metų amžiaus ir vyresnius ir monoma, kad saugumo ir veiksmingumo pobūdis yra panašus nuo 2 metų amžiaus. Vis dėlto, duomenų apie jaunesnius nei 4 metų amžiaus vaikus nėra. Poveikis ūgiui buvo vertinamas 044 tyrimo metu (žr. 5.1 skyriuje *Tęstinis tyrimas 044*).

Buvo atliktas I/II fazės tyrimas HGT-GCB-068, siekiant iširti velagliucerazės alfa pakaitinės fermento terapijos (PFT) veiksmingumą ir saugumą anksčiau negydytiems vaikams ir paaugliams, sergantiems 3 tipo Gošė liga. Tai buvo daugiacentris, atvirasis tyrimas, kurio metu 6 pacientams (kuriems įtraukimo į tyrimą metu buvo 2-17 metų), kuriems buvo patvirtinta 3 tipo Gošė ligos diagnozė, 12 mėnesių kas antrą savaitę intravenine infuzija buvo skiriama 60 V/kg velagliucerazės alfa.

Šio mažo, žvalgomojo tyrimo metu į veną leidžiamos velagliucerazės alfa ne neurologinio veiksmingumo duomenys ir saugumo duomenys 3 tipo Gošė liga sergantiems pacientams buvo panašūs kaip pacientams, kuriems buvo nustatyta 1 tipo Gošė liga. Šio tyrimo metu 3 tipo Gošė ligos reikšmingo neurologinių požymių pagerėjimo, išskyrus vieną pacientą, nepastebėta.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti VPRIV tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis 2 tipo Gošė ligos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Nebuvo aiškių farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų, sergančių 1 tipo Gošė liga. Farmakokinetikos vertinimo dienomis nė vieno farmakokinetikos tyrimuose dalyvavusio paciento anti-velagliucerazės alfa antikūnų tyrimas nebuvo teigiamas. Todėl nebuvo įmanoma įvertinti antikūnų reakcijos poveikį velagliucerazės alfa farmakokinetinei charakteristikai.

### Absorbicija

Velagliucerazės alfa koncentracija serume greitai didėjo pirmąsias 20 minučių per 60 minučių trukmės infuziją tol, kol tapo vienoda, o preparato  $C_{max}$  įprastai pasiekta per 40–60 minučių nuo infuzijos pradžios. Pabaigus infuziją velagliucerazės alfa koncentracija serume greitai mažėjo monofaziniu arba dvifaziniu būdu vidutiniam 15, 30, 45 ir 60 vienetų/kg kūno masės dozės  $t_{1/2}$  esant nuo 5 iki 12 minučių.

### Pasiskirstymas

Velagliucerazei alfa būdingas beveik tiesinės (t.y., pirmos eilės) farmakokinetikos pobūdis, o  $C_{max}$  ir AUC didėja beveik proporcingai dozei 15 iki 60 vienetų/kg dozių diapazono ribose. Pastovus pasiskirstymo tūris buvo apytikriai 10 % kūno masės. Greitas velagliucerazės alfa klirensas iš serumo (vidutiniškai nuo 6,7 iki 7,6 ml/min./kg kūno masės) derinasi su greitu velagliucerazės alfa patekimu į makrofagus per manozės receptorius.

### Eliminacija

Velagliucerazės alfa klirenso verčių ribos vaikams (N = 7, nuo 4 iki 17 metų amžiaus) buvo ne didesnės nei suaugusiems (N = 15, nuo 19 iki 62 metų amžiaus).

## 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo (žr. 4.6 skyrių).

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė  
Natrio citratas dihidratas (E331)  
Citrinų rūgštis monohidratas (E330)  
Polisorbatas 20

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### 6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

### Paruoštas ir praskiestas infuzinis tirpalas:

Cheminis ir fizinis stabilumas stebėtas 24 valandas laikant apsaugotą nuo šviesos nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologinio saugumo požiūriu, vaistinio preparato tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevertojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas vartotojas, tirpalas gali būti laikomas ne ilgiau kaip 24 valandas nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys**

20 ml talpos flakonai (I tipo stiklas) su kamščiu (butilo gumos, padengtos fluoro turinčia guma) vienos dalies sandarikliu ir nuimamu dangteliu.

Pakuotės dydis: 1, 5 ir 25 flakonai. Kiekviename flakone yra 400 vienetų miltelių infuziniam tirpalui.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

VPRIV reikia ištirpinti ir praskiesti, jis skirtas vartoti tik infuzijai į veną. Jis skirtas tik vienkartiniam vartojimui ir yra lašinamas per 0,2 arba 0,22 µm filtrą.

Privaloma taikyti aseptikos metodą.

VPRIV reikia ruošti taip:

1. Flakonų, kuriuos reikia paruošti, skaičius apskaičiuojamas pagal individualaus paciento masę ir paskirtą dozę.
2. Reikiamas flakonų skaičius išimamas iš šaldytuvo. Kiekviename 400 vienetų flakone esantys milteliai ištirpinami 4,3 ml sterilaus injekcinio vandens.
3. Ruošiant tirpalą, flakonus reikia vartyti švelniai. Negalima flakonų kratyti. Kiekviename flakone bus 4,0 ml (100 vienetų/ml) tirpalo.
4. Prieš toliau praskiedžiant, tirpalą flakonuose reikia apžiūrėti; tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalescuojantis ir bespalvis; tirpalo negalima vartoti, jeigu jo spalva pakitusi arba jame yra pašalinių dalelių.
5. Apskaičiuotas vaistinio preparato tūris yra ištraukiamas iš atitinkamo skaičiaus flakonų ir visas reikalingas tūris praskiedžiamas 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Praskiestą tirpalą reikia švelniai sumaišyti. Negalima jo kratyti. Infuzija turi būti pradėta per 24 valandas nuo miltelių ištirpinimo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/646/002

EU/1/10/646/005

EU/1/10/646/006

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2010 m. rugpjūčio 26 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. liepos 23 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

### Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

Drug Substance Manufacture  
Shire Human Genetic Therapies, Inc  
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421  
Jungtinės Amerikos Valstijos

### Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.



Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas suderina **informacinės medžiagos apie VPRIV vartojimą infuzijoms namuose** turinį ir formatą, įskaitant visuomenės informavimo, platinimo metodus ir visus kitus šios programos aspektus, su nacionaline kompetentinga institucija.

Informacinės medžiagos apie VPRIV vartojimą infuzijoms namuose tikslas – pateikti rekomendacijas, kaip valdyti **su infuzija susijusių reakcijų, įskaitant alergines padidėjusio jautrumo reakcijas**, riziką namie.

Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai tiekiamas VPRIV, visiems sveikatos priežiūros specialistams, slaugėms bei pacientams ir (arba) globėjams, ketinantiems skirti, išduoti arba vartoti VPRIV, būtų pateikiamas šis informacinės medžiagos rinkinys:

- mokomoji medžiaga, skirta slaugėms ir Gošė (angl. *Gaucher*) liga sergantiems pacientams, kuriems atliekamos infuzijos namuose;
- atmintinė, skirta sveikatos priežiūros specialistams, kurie gydo Gošė liga sergančius pacientus.

Mokomojoje medžiagoje, skirtoje slaugėms ir Gošė liga sergantiems pacientams, kuriems atliekamos infuzijos namuose, turi būti šie pagrindiniai elementai:

- tinkamo paruošimo ir vartojimo metodo aprašymas;
- informacija apie vaistinio preparato keliamą riziką, ypač padidėjusio jautrumo reakcijas;
- infuzijų dienoraštis turi būti naudojamas kaip visų infuzijomis susijusių asmenų bendravimo priemonė. Jame nurodyta:
  - gydytojo nustatytas ir užpildytas infuzijų planas su dozėmis, infuzijų greičiu ir kt.;
  - informacija apie antikūnų tyrimus;
  - infuzijas atliekančio asmens individualių infuzijų, nepageidaujamų reiškinių ir priemonių dokumentavimas;
- nepaprastosios padėties plane gydytojas nustato, kaip elgtis konkrečiam pacientui ekstremalioje situacijoje.

Atmintinėje sveikatos priežiūros specialistams, kurie gydo Gošė liga sergančius pacientus, turi būti šie pagrindiniai elementai:

- Kontrolinis sąrašas, skirtas paciento tinkamumui nustatyti prieš pradėdant infuzijas namuose:
  - pacientui klinikoje buvo atliktos bent 3 iš eilės gerai toleruotos VPRIV infuzijos (nebuvo su infuzija susijusių reakcijų);
  - pacientas buvo įvertintas kaip mediciniškai stabilus;
  - infuzijos plano laikymosi istorija;
  - slaugė namuose, pacientas ir (arba) globėjas dalyvavo mokymuose apie infuzijas namuose, susijusių riziką, elgesį ekstremalioje situacijoje;
  - slaugė namuose, pacientas ir (arba) globėjas gavo slaugėms /pacientams skirtą mokomąją medžiagą.
- Išsamus VPRIV vartojimo procedūrų aprašymas.
- Instrukcijos, kada pranešti slaugei ar vaistą skyrusiam gydytojui apie nepageidaujamus reiškinius ir antikūnų tyrimus.
- Informacija apie antikūnų tyrimus net ir infuzijų namuose atveju pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai arba sumažėjus veiksmingumui. Informacija apie tai, kada imti mėginius, kur juos galima iširti ir kaip pranešti tyrimo rezultatus.

- Infuzijų dienoraštis – tai visiems su infuzija susijusiems asmenims skirta bendravimo priemonė. Jis turėtų būti pateiktas pacientui / globėjui. Jame turi būti:
  - gydančiojo gydytojo nustatytas infuzijų planas, įskaitant dozę, infuzijų greitį ir kt., ir bet kokie pakeitimai;
  - infuziją atlikusio asmens faktinių infuzijų įrašas, įskaitant paciento sveikatos būklę prieš infuziją, infuzijos metu ir po jos, ir priemonių, kurių imtasi reaguojant į nepageidaujamą reiškinį, įrašas.
- Nepaprastosios padėties plane gydantis gydytojas turėtų pateikti išsamią informaciją apie tai, kaip atpažinti ir valdyti padidėjusio jautrumo reakcijas. Nepaprastosios padėties planas turėtų būti tinkamas konkrečiam pacientui.
- Gydytojas atsakingas už tai, kad slaugė namuose, pacientas ir (arba) globėjas būtų tinkamai išmokyti ruošti, atlikti ir dokumentuoti infuzijas; žinotų rizikas ir mokėtų elgtis ekstremaliose situacijose, įskaitant pranešimą apie nepageidaujamus reiškinius gydančiam gydytojui.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 400 VIENETŲ (1 flakono pakuotė)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

VPRIV 400 vienetų milteliai infuziniam tirpalui  
velagliucerazė alfa

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 400 vienetų velagliucerazės alfa.  
Ištirpinus, viename mililitre tirpalo yra 100 vienetų velagliucerazės alfa.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje taip pat yra:  
Sacharozė  
Natrio citratas dihidratas  
Citrinų rūgštis monohidratas  
Polisorbatas 20  
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuziniam tirpalui  
1 flakonas

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Tik vienkartiniam vartojimui.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

## Ištirpinus ir praskiedus

Vartoti nedelsiant. Nelaikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje.

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nevartoti, jei pasikeitusi spalva arba yra pašalinių dalelių.

### **11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

### **12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/10/646/002

### **13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

### **14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

### **15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

### **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

### **17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 400 VIENETŲ (5 flakonų pakuotė)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

VPRIV 400 vienetų milteliai infuziniam tirpalui  
velagliucerazė alfa

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 400 vienetų velagliucerazės alfa.  
Ištirpinus, viename mililitre tirpalo yra 100 vienetų velagliucerazės alfa.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje taip pat yra:

Sacharozė

Natrio citratas dihidratas

Citrinų rūgštis monohidratas

Polisorbatas 20

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuziniam tirpalui

5 flakonai

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki



## Ištirpinus ir praskiedus

Vartoti nedelsiant. Nelaikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje.

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nevartoti, jei pasikeitusi spalva arba yra pašalinių dalelių.

### **11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

### **12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/10/646/005

### **13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

### **14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

### **15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

### **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

### **17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 400 VIENETŲ (25 flakonų pakuotė)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

VPRIV 400 vienetų milteliai infuziniam tirpalui  
velagliucerazė alfa

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 400 vienetų velagliucerazės alfa.  
Ištirpinus, viename mililitre tirpalo yra 100 vienetų velagliucerazės alfa.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje taip pat yra:

Sacharozė

Natrio citratas dihidratas

Citrinų rūgštis monohidratas

Polisorbatas 20

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuziniam tirpalui

25 flakonai

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

## Ištirpinus ir praskiedus

Vartoti nedelsiant. Nelaikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje.

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nevartoti, jei pasikeitusi spalva arba yra pašalinių dalelių.

### **11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

### **12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/10/646/006

### **13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

### **14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

### **15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

### **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

### **17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS – 400 VIENETŲ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

VPRIV 400 vienetų milteliai infuziniam tirpalui  
velagliucerazė alfa  
Leisti į veną

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### VPRIV 400 vienetų milteliai infuziniam tirpalui velagliucerazė alfa

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra VPRIV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant VPRIV
3. Kaip vartoti VPRIV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti VPRIV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra VPRIV ir kam jis vartojamas

VPRIV – tai ilgalaikė pakaitinė fermento terapija (PFT) pacientams, sergantiems 1 tipo Gošė liga.

Gošė liga – tai genetinis sutrikimas, pasireiškiantis esant defektyviam gliukocerebrozidaze vadinamam fermentui, arba to fermento nebuvimui. Kai šio fermento nėra arba jis neveikia tinkamai, gliukocerebrozidu vadinama medžiaga kaupiasi organizmo ląstelėse. Šios medžiagos kaupimasis sukelia Gošė ligos požymius ir simptomus.

VPRIV sudėtyje yra medžiagos, vadinamos velagliucerazė alfa, kuri skirta pakeisti nesantį arba sugedusį fermentą gliukocerebrozidazę Gošė liga sergantiems pacientams.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant VPRIV

##### VPRIV vartoti draudžiama

- jeigu yra sunki alergija velagliucerazei alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti VPRIV

- Jeigu Jūs esate gydomi VPRIV, galite patirti šalutinį poveikį infuzijos metu arba po jos (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Tai vadinama su infuzija susijusiomis reakcijomis, jos gali pasireikšti kaip padidėjusio jautrumo reakcija su tokiais simptomais kaip pykinimas, išbėrimas, pasunkėjęs kvėpavimas, nugaros skausmas, krūtinės diskomfortas (veržimo pojūtis krūtinės srityje), dilgėlinė, sąnarių skausmas arba galvos skausmas.
- Be simptomų, susijusių su padidėjusio jautrumo reakcijomis, su infuzija susijusi reakcija gali pasireikšti kaip galvos svaigimas, aukštas kraujo spaudimas, nuovargis, karščiavimas, niežėjimas, neryškus matymas arba vėmimas.
- Jeigu Jums pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, **turite nedelsdami pasakyti gydytojui.**
- Jums gali būti skiriami papildomi vaistai gydyti arba padėti išvengti būsimų reakcijų. Tokiais vaistais gali būti antihistamininiai vaistai, antipiretikai ir kortikosteroidai.
- Jeigu reakcija yra sunki, gydytojas nedelsdamas sustabdys infuziją į veną ir skirs Jums tinkamą medicininį gydymą.



- Jeigu reakcija yra sunki ir (arba) šis vaistas netenka veiksmingumo, Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimą, siekiant įvertinti antikūnus, kurie gali turėti įtakos Jūsų gydymo rezultatui.
- Gydytojas arba slaugytojas gali nuspręsti toliau skirti VPRIV, net jeigu Jums pasireiškia kokia nors su infuzija susijusi reakcija. Jūsų būklė bus atidžiai stebima.

Pasakykite gydytojui, jeigu anksčiau pasireiškė su infuzija susijusi reakcija taikant kitą PFT nuo Gošė ligos.

#### **Vaikams**

Nevartoti jaunesniems nei 4 metų amžiaus vaikams, nes nėra šio vaisto vartojimo šioje amžiaus grupėje patirties.

#### **Kiti vaistai ir VPRIV**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

#### **Nėštumas**

Nėštumo metu ir kelias savaites po gimdymo moterims Gošė liga gali paūmėti. Gošė liga sergančios ir nėščios arba nėštumą planuojančioms moterims turi pasitarti su savo gydytoju prieš pradėdamos vartoti šį vaistą.

#### **Žindymo laikotarpis**

Nežinoma, ar VPRIV gali išsiskirti į motinos pieną. Jeigu maitinate krūtimi arba planuojate maitinti krūtimi, turite pasitarti su gydytoju prieš pradėdama vartoti šį vaistą. Tuomet gydytojas Jums padės nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti VPRIV vartojimą, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir VPRIV naudą motinai.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

VPRIV gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **VPRIV sudėtyje yra natrio**

Kiekviename šio vaisto flakone yra 12,15 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,6 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

### **3. Kaip vartoti VPRIV**

Šį vaistą galima vartoti tik su gydytojo, išmanančio Gošė ligos gydymą, priežiūra bei tinkamo medicininio stebėjimo sąlygomis. Jo infuziją į veną atlieka gydytojas arba slaugytoja.

#### **Dozė**

Rekomenduojama VPRIV dozė yra 60 vienetų/kg kūno masės kas antrą savaitę.

Jeigu Jūs šiuo metu esate gydomas nuo Gošė ligos kita PFT ir Jūsų gydytojas nori pakeisti gydymą į VPRIV, iš pradžių Jums gali paskirti tokią pat VPRIV dozę ir vartojimo dažnumą, kokio Jums buvo paskirta kitos PFT metu.

#### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

VPRIV gali būti skiriamas vaikams ir paaugliams (nuo 4 iki 17 metų amžiaus) tomis pačiomis dozėmis ir tokiu pačiu dažniu kaip suaugusiems pacientams.

#### **Vartojimas senyviems pacientams**

VPRIV gali būti skiriamas senyviems pacientams (nuo 65 metų amžiaus) tomis pačiomis dozėmis ir tokiu pačiu dažniu kaip kitiems suaugusiems pacientams.

#### **Atsakas į gydymą**

Jūsų gydytojas stebės atsaką į gydymą ir ilgainiui gali pakeisti (padidinti arba sumažinti) Jūsų dozę.

Jeigu Jūs gerai toleruojate infuzijas klinikoje, gydytojas arba slaugytoja gali atlikti Jums infuzijas namuose.

### **Vartojimas**

VPRIV yra tiekiamas flakone suspaustų miltelių pavidalu, kurie maišomi su steriliu vandeniu ir toliau skiedžiami natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziniu tirpalu prieš infuziją į veną.

Po paruošimo jūsų gydytojas arba slaugytoja atliks šio vaisto infuziją į veną per 60 minučių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) pacientams pasireiškė stiprios alerginės reakcijos, dėl kurių buvo apsunkintas kvėpavimas, atsirado diskomfortas krūtinėje (skausmas krūtinėje), pykinimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas (anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcijos), taip pat dažna alerginė odos reakcija, pavyzdžiui, dilgėlinė, stiprus bėrimas ar niežėjimas. Jeigu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Didžioji dalis šalutinių poveikių, įskaitant alergines reakcijas, pasireiškė infuzijos metu arba netrukus po to. Jie vadinami su infuzija susijusiomis reakcijomis. Kitos labai dažnai (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių) su infuzija susijusios reakcijos apima galvos skausmą, galvos svaigimą, karščiavimą arba padidėjusią kūno temperatūrą, nugaros skausmą, sąnarių skausmą ir nuovargį, taip pat aukštą kraujospūdį (pranešama dažnai), neaiškų regėjimą ir vėmimą (pranešama retai). Jeigu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kiti šalutiniai poveikiai:

### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 žmogui iš 10) yra:**

- kaulų skausmas
- silpnumas / jėgų praradimas
- pilvo skausmas

### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau nei 1 žmogui iš 10) yra:**

- pailgėjus laikui, per kurį sustoja kraujavimas iš įpjovimo, gali būti lengvai sukeliamas kraujavimas ar susidaryti kraujosruvos
- odos paraudimas
- greitas širdies plakimas
- antikūnų prieš VPRIV atsiradimas (žr. 2 skyrių)
- sumažėjęs kraujospūdis arba padidėjęs kraujospūdis

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti VPRIV**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

#### Ištirpintas ir praskiestas tirpalas infuzijai

Vartoti nedelsiant. Nelaikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje.

Nevartokite tirpalo, jeigu jo spalva pakitusi arba jame yra pašalinių dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **VPRIV sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra velagliucerazė alfa.  
Kiekviename flakone yra 400 vienetų velagliucerazės alfa.  
Ištirpinus, viename mililitre tirpalo yra 100 vienetų velagliucerazės alfa.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, natrio citratas dihidratas, citrinų rūgštis monohidratas ir polisorbatas 20 (žr. 2 skyrių, VPRIV sudėtyje yra natrio“).

### **VPRIV išvaizda ir kiekis pakuotėje**

20 ml stiklinis flakonas, kuriame yra balti arba beveik balti milteliai, skirti infuziniam tirpalui.

Pakuotėse 1, 5 arba 25 flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas ir gamintojas**

#### **Registruotojas**

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

#### **Gamintojas**

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

VPRIV yra milteliai infuziniam tirpalui. Jį reikia ištirpinti ir praskiesti, jis vartojamas tik infuzija į veną. VPRIV yra tik vienkartinio vartojimo preparatas, leidžiamas per 0,2 arba 0,22 μm filtrą. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti. VPRIV negalima lašinti su kitais vaistiniais preparatais tos pačios infuzijos metu, kadangi nėra įvertintas tirpalo suderinamumas su kitais vaistiniais preparatais. Visą infuzijos tūrį reikia sulašinti per 60 minučių.

**Laikykites aseptikos reikalavimų.**

VPRIV ruoškite taip:

1. Nustatykite flakonų, kuriuos reikia paruošti, skaičius pagal individualaus paciento masę ir paskirtą dozę.
2. Išimkite reikiamą flakonų skaičių iš šaldytuvo. Ištirpinkite kiekviename flakone esančius miltelius steriliame injekciniame vandenyje:

Flakono dydis	Injekcinis vanduo
400 vienetų	4,3 ml
3. Ruošiant tirpalą, flakonus vartykite švelniai. Nepurtykite.
4. Prieš praskiesdami apžiūrėkite tirpalą flakonuose. Tirpalas turi būti skaidrus arba švelniai opalescuojantis ir bespalvis; nevartokite tirpalo, jeigu jo spalva pakitusi arba jame yra pašalinių dalelių.
5. Paimkite apskaičiuotą vaistinio preparato tūrį iš atitinkamo skaičiaus flakonų. Dalis tirpalo liks flakone:

Flakono dydis	Pritraukiamas tūris
400 vienetų	4,0 ml

6. Visą reikalingą tūrį praskieskite 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Maišykite švelniai. Nekratykite. Infuziją pradėkite per 24 valandas po miltelių ištirpinimo.

Mikrobiologinio saugumo požiūriu, paruoštą vaistinį preparatą suvartokite nedelsdami. Jeigu nesuvaltosite tuoj pat, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas vartotojas. Nelaikykite ilgiau kaip 24 valandas nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.

Neišmeskite vaistų į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Nesuvaltotą vaistą ar atliekas tvarkykite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

#### **Atsekamumas**

Siekdami pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, aiškiai užrašykite paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.