

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VPRIV 400 yksikköä infuusiokuiva-aine, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin injektiopullo sisältää 400 yksikköä\* velagluseraasi alfa\*\*.

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

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

\*\*Tuotettu ihmisen HT-1080 fibroblastisolulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikkaa käyttämällä.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Kukin injektiopullo sisältää 12,15 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

### Annostus

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

Annosta voidaan yksilöllisesti muuttaa saavutetun hoitotavoitteen ja sen ylläpitämisen perusteella. Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty joka toinen viikko annettavia annoksia, jotka vaihtelivat välillä 15–60 yksikköä/kg. Yli 60 yksikköä/kg:n annoksia ei ole tutkittu.

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

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)*

Iäkkäille potilaille voidaan antaa sama annos (15–60 yksikköä/kg) kuin muille aikuisille potilaille. (ks. kohta 5.1).

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Velagluseraasi alfan farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa koskevien nykytietojen perusteella annoksen muuttamista ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Velagluseraasi alfan farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa koskevien nykytietojen perusteella annoksen muuttamista ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

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

Velagluseraasi alfan tehokkuutta ja turvallisuutta alle 4-vuotiailla lapsilla ei ole vielä määritelty. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Vain laskimonsisäiseen infuusioon.

Annetaan 60 minuutin kestoisenä laskimonsisäisenä infusiona.

Annetaan 0,2 tai 0,22 µm:n suuruisen suodattimen läpi.

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Vakava yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Yliherkkyys

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

#### Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyvillä reaktioilla tarkoitetaan kaikkia lääkehaittavaikutuksia, jotka esiintyvät 24 tunnin kuluessa velagluseraasi alfa -infusion aloittamisesta. Infuusioon liittyvät reaktiot olivat kaikkein yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa hoidetuilla potilailla. Infuusioon

liittyvät reaktiot ovat usein yliherkkyysoireita. Useimmin raportoituja yliherkkyysoireita olivat pahoinvointi, ihottuma, hengenahdistus, selkäkipu, epämiellyttävät tuntemukset rinnassa (mukaan lukien puristuksen tunne rinnassa), nokkosihottuma, nivelkipu ja päänsärky. Anafylaksia vastaavia oireita on raportoitu esiintyneen kliinisiin tutkimuksiin osallistuvilla potilailla sekä markkinoille tulon jälkeen. Paitsi yliherkkyysoireisiin liittyvinä oireina infuusioon liittyvät reaktiot voivat ilmetä myös väsymyksenä, heitehuimauksena, kuumeena, verenpaineen kohoamisena, kutinana, näön hämärtymisellä tai oksenteluna. Aiemmin hoitamattomilla potilailla suurin osa infuusioon liittyvistä reaktioista esiintyi 6 ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

#### Infuusioon liittyvien reaktioiden mukaan lukien yliherkkyysoireiden ehkäisy ja hoito

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

Yliherkkyysoireiden, mukaan lukien anafylaksin, riskin vuoksi asianmukaista lääketieteellistä tukihoitoa, mukaan lukien ensihoitoon asianmukaisen koulutuksen saanutta henkilöstöä, tulee olla käytettävissä välittömästi velagluseraasi alfaa annettaessa. Jos anafylaktisia tai muita akuutteja reaktioita esiintyy, hoitopaikalla tai kotona, infuusio on keskeytettävä ja asianmukainen lääketieteellinen hoito aloitettava välittömästi. Jos potilas saa anafylaktisen reaktion kotona, hoidon jatkamista kliinisessä ympäristössä tulee harkita.

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

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

#### Immunogeenisuus

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

Myyntilupaa varten tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yhdelle 94:stä potilaasta (1 %) kehittyi IgG-luokan vasta-aineita velagluseraasi alfalle. Tässä tapauksessa vasta-aineiden todettiin olevan neutralisoivia in vitro -tutkimuksessa.

Yhdellekään potilaista ei kehittynyt IgE-vasta-aineita velagluseraasi alfalle.

Infuusioon liittyviä reaktioita ei raportoitu.

#### *Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen vaihe*

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisen jatkotutkimuksen aikana yhdellä potilaalla kehittyi IgG-vasta-aineita VPRIV:lle. Lisäksi myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoitiin muutamasta tapauksesta, joissa ilmeni positiivisia neutralisoivia vasta-aineita tai teho jäi puuttumaan.

#### Natrium

Tämä lääke sisältää 12,15 mg natriumia injektiopullon kohden. Tämä vastaa 0,6 %:a WHO:n suosittelemasta enimmäisvuorokausiannoksesta, joka on aikuisilla 2 g natriumia.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

### Raskaus

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

### Imetys

Velagluseraasi alfan tai sen metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole riittävästi tietoa. Velagluseraasi on synteettinen muoto beetaglukoserebrosidaasista, joka on ihmisen rintamaidon normaali aineosa. Entsyymien muita muotoja koskevissa tutkimuksissa entsyymiä on havaittu rintamaidossa hyvin alhaisina pitoisuuksina. On otettava huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille kun päätetään lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko VPRIV-hoito.

### Fertiliteetti

Eläinkokeet eivät osoita fertiliteettiin kohdistuvaa heikentävää vaikutusta (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Vakavimmat haittavaikutukset kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla olivat yliherkkyyksireaktioita (2,1 %).

Yleisimmät haittavaikutukset olivat infuusioon liittyvät reaktiot (39,4 %). Yleisimmin havaitut oireet infuusioon liittyvistä reaktioista olivat: päänsärky, heitehuimaus, hypotensio, hypertonia, pahoinvointi, uupumus/astenia sekä kuume/kehon lämpötilan nousu (ks. lisätietoja kohdasta 4.4). Ainoa hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus oli infuusioon liittyvä reaktio.

### Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Tyypin 1 Gaucherin tautia sairastavilla potilailla raportoidut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1. Tiedot on esitetty MedDRA:n yleisyysluokitus- ja elinjärjestelmä-tietojen mukaan. Esiintyvyys määritellään hyvin yleisenä ( $\geq 1/10$ ), yleisenä ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) tai melko harvinaisena ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1: VPRIV-valmisteella raportoidut haittavaikutukset tyyppin 1 Gaucherin tautia sairastavilla potilailla**

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset		
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä		yliherkkyysreaktioita (esimerkiksi allerginen dermatiitti ja anafylaktiset*/anafylaktoidiset reaktiot)	
Hermosto	päänsärky, heitehuimaus		
Silmät			näön hämärtyminen*
Sydän		takykardia	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus*	
Verisuonisto		hypertonia, hypotensio, ihon punoitus	
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu/ylävatsakipu	pahoinvointi	oksentelu*
Iho ja ihonalainen kudος		ihottuma, nokkosihottuma, kutina*	
Luusto, lihakset ja sidekudos	luukipu, nivelkipu, selkäkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	infuusion liittyvä reaktio, astenia/uupumus, kuume/kehon lämpötilan nousu	epämiellyttävät tuntemukset rinnassa*	
Tutkimukset		aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika pidentynyt, neutralisoiva vasta-aine positiivinen	

\*Haittavaikutukset saatu markkinoille tulon jälkeisistä raporteista

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Oksentelu

Joissain tapauksissa oksentelu voi olla vakavaa ja vaikeaa. Oksentelua ilmenee useimmiten infuusion aikana ja enimmillään 24 tunnin kuluessa infuusiosta.

#### Muut erityisryhmät

##### Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

##### Pediatriset potilaat

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

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

### **4.9 Yliannostus**

Velagluseraasi alfan yliannostuksesta on saatavilla rajallisesti tietoja. Suurimmassa osassa tapauksista, joissa yliannostuksesta raportoitiin, ei havaittu ylimääräisiä haittavaikutuksia. Jos tahaton tai tahallinen yliannostus kuitenkin tapahtuu, potilasta on tarkkailtava huolellisesti, ja hoidon on oltava oireenmukaista ja tukea antavaa. Vastalääkettä ei ole saatavilla. Kliinisissä tutkimuksissa velagluseraasi alfan suurin käytetty annos oli 60 yksikköä/kg (ks. kohta 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

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

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

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

## Kliininen teho ja turvallisuus

### Tutkimukset potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa

Tutkimus 025 oli 9 kuukautta kestävä avoin tutkimus. Se tehtiin 12 aikuispotilaalle ( $\geq 18$ -vuotiaita), jotka eivät aiemmin olleet saaneet entsyymikorvaushoitoa (ERT) (potilaita, jotka eivät olleet saaneet ERT-hoitoa vähintään 12 kuukauteen ennen tutkimukseen osallistumista). Velagluseraasi alfa annettiin aluksi kasvavina annoksina ensimmäiselle kolmelle potilaalle (15, 30, 60 yksikköä/kg), ja loput yhdeksän potilasta aloittivat hoidon annoksella 60 yksikköä/kg.

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

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

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

Tutkimus 032 oli 12 kuukautta kestävä, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, tehokkuutta koskeva rinnakkaisryhmätutkimus, johon osallistuneet 25 potilasta olivat iältään vähintään 4-vuotiaita eivätkä olleet aiemmin saaneet entsyymikorvaushoitoa (ERT) (potilaita, jotka eivät olleet saaneet ERT-hoitoa vähintään 30 kuukauteen ennen tutkimukseen osallistumista). Potilailla piti olla Gaucherin tautiin liittyvä anemia sekä joko trombosytopenia tai suurikokoiset sisäelimet. Potilaat satunnaistettiin saamaan velagluseraasi alfaa joko 45 yksikköä/kg (N=13) tai 60 yksikköä/kg (N=12) joka toinen viikko.

Velagluseraasi alfan 60 yksikköä/kg:n annos laskimoon annettuna joka toinen viikko tuotti keskimääräisen hemoglobiinipitoisuuden (+2,4 g/dl) ja verihiutalearvojen (+50,9 x 10<sup>9</sup>/l) kliinisesti merkitsevää nousua perustasosta, kun taas maksan tilavuus pieneni 1,46-kertaisesta 1,22-kertaiseen normaalista (keskimääräinen alenema oli 17 %) ja pernan tilavuus pieneni 14,0-kertaisesta 5,75-kertaiseen normaalista (keskimääräinen alenema oli 50 %). Merkitsevää kasvua perustasosta havaittiin hemoglobiinipitoisuudessa (+2,4 g/dl) ja verihiutalearvoissa (+40,9 x 10<sup>9</sup>/l) 45 yksikköä/kg:n annosryhmässä, kun taas maksan tilavuus pieneni 1,40-kertaisesta 1,24-kertaiseen normaalista (keskimääräinen alenema 6 %) ja pernan tilavuus pieneni 14,5-kertaisesta 9,50-kertaiseen normaalista (keskimääräinen alenema 40 %).

Tutkimus 039 oli 9 kuukautta kestävä, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, samanarvoisuutta vertaileva, aktiivisella vertailuaineella (imigluseraasi) kontrolloitu, tehokkuutta koskeva rinnakkaisryhmätutkimus, johon osallistuneet 34 potilasta olivat iältään vähintään 4-vuotiaita eivätkä olleet aiemmin saaneet entsyymikorvaushoitoa (ERT) (potilaita, jotka eivät olleet saaneet ERT-hoitoa vähintään 12 kuukauteen ennen tutkimukseen osallistumista). Potilailla edellytettiin olevan Gaucherin tautiin liittyvä anemia sekä joko trombosytopenia tai suurikokoiset sisäelimet. Potilaat saivat joko



60 yksikköä/kg:n annoksen (N=17) velagluseraasi alfaa tai 60 yksikköä/kg:n annoksen (N=17) imigluseraasia joka toinen viikko.

Keskimääräinen absoluuttinen hemoglobiinipitoisuuksien kasvu perustasosta oli 1,624 g/dl ( $\pm 0,223$  keskivirhe) 9 kuukauden velagluseraasi alfa -hoidon jälkeen. Tämän hemoglobiinipitoisuuden kasvun osoitettiin olevan kliinisesti ja tilastollisesti samanarvoinen imigluseraasilla saatuun verrattuna (keskimääräinen hoitojen aikaansaaman muutoksen ero perustasosta 9 kuukauteen mennessä [velagluseraasi alfa – imigluseraasi]: 0,135 g/dl). Mitään tilastollisesti merkitseviä eroja ei havaittu velagluseraasi alfan ja imigluseraasin välillä verihytalearvojen sekä maksan ja pernan tilavuuden muutosten suhteen 9 kuukauden velagluseraasi alfa -hoidon jälkeen eikä myöskään ensimmäiseen hemoglobiinivasteeseen kuluneessa ajassa (määritettiin 1 g/dl:n kasvuna perustasosta).

#### Tutkimukset potilaille, jotka vaihtoivat hoidon imigluseraasista VPRIV-hoitoon

Tutkimus 034 oli 12 kuukautta kestävä, avoin turvallisuustutkimus, johon osallistuneet 40 potilasta olivat iältään vähintään 4-vuotiaita ja olivat saaneet imigluseraasihoitoa vähintään 30 peräkkäisen kuukauden ajan annoksilla, jotka vaihtelivat välillä 15–60 yksikköä/kg. Potilailla piti olla vakaa annos imigluseraasia vähintään 6 kuukauden ajan ennen tutkimukseen osallistumista. Hoito velagluseraasi alfalla annettiin yhtä suurina yksikkömäärinä ja samalla annostuksella kuin heidän imigluseraasiannoksensa. Hemoglobiinipitoisuus ja verihytalearvot laskettiin muutoksina lähtötilanteesta, joka määritettiin potilaan hoidon lopettamisena imigluseraasilla.

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

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

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

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

#### Jatkotutkimus 044

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

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

**Taulukko 2: Tulokset 24 kuukauden hoidon jälkeen – muutos perustasosta – tutkimuksen 044 ITT-potilaat**

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

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

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

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

#### Tutkimus 402

Tutkimus 402 oli faasin IV avoin yksihaarainen tutkimus, jossa arvioitiin VPRIV-valmisteen vaikutus luustoon liittyvään patologiaan 21:llä tyypin 1 Gaucherin tautia sairastavalla aikuispotilaalla, jotka

eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa. Ensisijainen tehoanalyysi suoritettiin 16 tutkittavalla, jotka saivat VPRIV-hoitoa 24 kuukauden ajan; tutkittavien mediaani-ikä lähtötilanteessa oli 46 vuotta, ja perustason keskimääräinen (keskihajonta) luun mineraalitiheyden Z-pistemäärä oli -1,93 (0,876).

Tässä tutkimuksessa ensisijaisena tehon päätetapahtumana oli lannerangan luun mineraalitiheyden Z-pistemäärän muutos perustasosta kuukauteen 24 mitattuna DXA-menetelmällä. Tehon ensisijaisen päätetapahtuman osalta havaittiin positiivinen trendi [lannerangan luun mineraalitiheyden Z-pistemäärän muutos perustasosta kuukauteen 24; keskiarvo (keskihajonta) 0,17 (0,394), 95 %:n luottamusväli -0,04, 0,38], mutta vaikutus ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p-arvo 0,1077). VPRIV-valmisteella ei havaittu merkittävää vaikutusta lannerangan luun mineraalitiheyden Z-pistemäärään 1 vuoden hoidon jälkeen.

Taulukossa 3 esitetyt toissijaiset päätetapahtumat [ITT-potilaat: OC (havainnoidut tapaukset)] olivat yhdenmukaisia aiempien tutkimusten kanssa.

**Taulukko 3: Toissijaiset päätetapahtumat tutkimuksessa SHP-GCB-402 – keskiarvo perustasolla (keskihajonta), keskimääräinen muutos perustasosta kuukauteen 24, 95 %:n luottamusväli**

Kliiniset parametrit	Keskiarvo perustasolla (keskihajonta)	Keskimääräinen muutos perustasosta kuukauteen 24 [95 %:n luottamusväli]
Bone Marrow Burden (BMB) -pisteytys (n=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Hemoglobiinipitoisuus (g/dl) (n=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Verihiutalearvo (x 10 <sup>9</sup> /l) (n=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Normalisoitu maksan tilavuus (% kehon painosta) (n=15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Normalisoitu pernan tilavuus (% kehon painosta) (n=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]

Myös turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aiemmista tutkimuksista saatujen tietojen kanssa; uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu.

#### Pediatriinen käyttö

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

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

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset VPRIV-valmisteen käytöstä kaikissa pediatriksen väestön alaryhmissä, joilla on tyypin 2 Gaucherin tauti (ks. pediatria käyttöä koskevat tiedot kohdasta 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Eliminaatio

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, reproduktiotoksisuutta sekä kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille (ks. kohta 4.6).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

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

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

#### Käyttövalmiiksi sekoitettu ja laimennettu liuos, infuusiota varten:

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

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

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Pakkauskoot: 1, 5 ja 25 injektiopulloa. Kukin injektiopullo sisältää 400 yksikköä infuusiokuivaainetta, liuosta varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

VPRIV-valmisteen käyttöön valmistaminen ja laimentaminen on välttämätöntä, se on tarkoitettu ainoastaan laskimonsisäistä infuusiota varten. Se on tarkoitettu vain kertakäyttöön ja se annetaan 0,2 tai 0,22 µm:n suuruisen suodattimen läpi.

Aseptista tekniikkaa on noudatettava.

VPRIV on valmistettava seuraavasti:

1. Käyttöön valmistettävien injektiopullojen lukumäärä määritetään yksittäisen potilaan painon ja hänelle määrätyn annoksen perusteella.
2. Tarvittavat injektiopullot otetaan jääkaapista. Kukin 400 yksikön injektiopullo valmistetaan sekoittamalla siihen 4,3 ml steriiliä vettä injektioita varten.
3. Injektiopulloja tulee sekoittaa varovasti käyttöön valmistamisen aikana. Injektiopulloja ei saa ravistella. Kunkin injektiopullon sisältämä ulos vedettävä määrä on 4,0 ml (100 yksikköä/ml).
4. Ennen jatkolaimennusta on kussakin injektiopullossa olevaa liuosta tarkasteltava silmämääräisesti; liuoksen tulee olla kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön; liuosta ei pidä käyttää, jos sen väri on muuttunut tai siinä esiintyy hiukkasia.
5. Laskettu tilavuus lääkevalmistetta vedetään tarvittavasta määrästä injektiopulloja ja koko tarvittava tilavuus laimennetaan 100 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta 9 mg/ml infuusiota varten. Laimennettua liuosta on sekoitettava varovasti. Sitä ei pidä ravistella. Infuusio on aloitettava 24 tunnin kuluessa valmistuksesta.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. elokuuta 2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. heinäkuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

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

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimi ja osoite

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

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

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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



Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

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

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

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

- koulutusmateriaalit sairaanhoitajille ja Gaucherin tautia sairastaville potilaille, jotka saavat infuusiohoitoa kotioiloissa
- opas Gaucherin tautia sairastavia potilaita hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.

Koulutusmateriaaleista sairaanhoitajille ja Gaucherin tautia sairastaville, infuusiohoitoa kotioiloissa saaville potilaille on käytävä ilmi seuraavat pääviestit:

- asianmukaisen valmistelu- ja antotekniikan kuvaus
- tiedot valmisteen riskeistä, erityisesti yliherkkyysoireista
- infuusiopäiväkirjaa on käytettävä kaikkien infuusion osallistuvien välisenä viestintävälineenä. Se sisältää seuraavat:
  - infuusiosuunnitelman, johon lääkäri on määrittänyt ja kirjannut annoksen, infuusionopeuden jne.
  - tiedot vasta-ainetestauksesta
  - yksittäisten infuusioiden, haittavaikutusten ja infuusion antajan suorittamien toimien dokumentoinnin
- hätätilannesuunnitelmassa lääkäri antaa yksittäiselle potilaalle toimintaohjeet hätätilannetta varten.

Oppaasta Gaucherin tautia sairastavia potilaita hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille on käytävä ilmi seuraavat pääviestit:

- tarkistusluettelo potilaan kelpoisuuden selvittämiseksi ennen kotioiloissa annettavaa infuusiota:
  - potilas on saanut vähintään 3 peräkkäistä hyvin siedettyä VPRIV-infuusiota klinikalla (ei infuusion liittyviä reaktioita)
  - potilaan arvioidaan olevan lääketieteellisesti stabiili
  - aiempi infuusioaikataulun noudattaminen
  - kotihoidosta vastaava sairaanhoitaja, potilas ja/tai hoitaja ovat saaneet kotioiloissa annettavaa infuusiota, siihen liittyviä riskejä sekä hätätilanteessa toimimista koskevan koulutuksen
  - kotihoidosta vastaava sairaanhoitaja, potilas ja/tai hoitaja ovat saaneet hoitajille/potilaille tarkoitetun koulutusmateriaalin
- VPRIV-infuusion antamiseen liittyvien toimenpiteiden tarkka kuvaus

- ohjeet siitä, milloin ottaa yhteyttä hoitoyksikön sairaanhoitajaan tai hoidon määränneeseen lääkäriin haittavaikutusten ilmoittamista ja vasta-ainetestausta varten
- tiedot vasta-ainetestauksesta yliherkkyyssreaktion tai tehon heikkenemisen varalta, myös kotioloissa annettavan infuusion osalta. Tiedot siitä, milloin on otettava näytteitä, missä ne voidaan analysoida ja miten testituloksista ilmoitetaan
- infuusiopäiväkirja on kaikkien infuusioon osallistuvien välinen viestintätyökalu. Se on annettava potilaalle/hoitajalle. Se pitää sisältää seuraavat:
  - hoitavan lääkärin määrittämä infuusiosuunnitelman, joka sisältää annoksen, infuusionopeuden jne. sekä mahdolliset muutokset
  - merkinnät infuusion antajan antamista todellisista infuusioista, mukaan lukien potilaan terveydentila ennen infuusiota, infuusion aikana ja infuusion jälkeen sekä tehdyt toimenpiteet haittavaikutuksen ilmettyä
- hätätilannesuunnitelmassa hoitavan lääkärin on kerrottava, miten yliherkkyyssreaktiot voidaan tunnistaa ja hoitaa. Hätätilannesuunnitelman on sovellettava kyseiselle potilaalle
- lääkäri vastaa siitä, että kotihoidosta vastaava sairaanhoitaja, potilas ja/tai hoitaja ovat saaneet riittävän koulutuksen infuusioiden valmistelemiseen, antamiseen ja dokumentoimiseen, että he ovat tietoisia riskeistä ja että he ovat saaneet riittävän koulutuksen hätätilanteita varten, mukaan lukien haittavaikutusten ilmoittaminen hoitavalle lääkärille.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS - 400 YKSIKKÖÄ (1 injektiopullon pakkaus)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VPRIV 400 yksikköä infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
velagluseraasi alfa

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös seuraavia:  
Sakkaroosi  
Natriumsitraattidihydraatti  
Sitruunahappomonohydraatti  
Polysorbaatti 20  
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kertakäyttöinen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

Käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen

Käytä välittömästi. Säilytysaika ei saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

## **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Älä käytä liuosta, jos sen väri on muuttunut tai siinä esiintyy hiukkasia.

## **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

## **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/646/002

## **13. ERÄNUMERO**

Erä

## **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

## **15. KÄYTTÖOHJEET**

## **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

## **17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS - 400 YKSIKKÖÄ (5 injektiopullon pakkaus)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VPRIV 400 yksikköä infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
velagluseraasi alfa

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös seuraavia:  
Sakkaroosi  
Natriumsitraattidihydraatti  
Sitruunahappomonohydraatti  
Polysorbaatti 20  
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
5 injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kertakäyttöinen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:



Käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen

Käytä välittömästi. Säilytysaika ei saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

## **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Älä käytä liuosta, jos sen väri on muuttunut tai siinä esiintyy hiukkasia.

## **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

## **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/646/005

## **13. ERÄNUMERO**

Erä

## **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

## **15. KÄYTTÖOHJEET**

## **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

## **17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS - 400 YKSIKKÖÄ (25 injektiopullon pakkaus)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

VPRIV 400 yksikköä infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
velagluseraasi alfa

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös seuraavia:  
Sakkaroosi  
Natriumsitraattidihydraatti  
Sitruunahappomonohydraatti  
Polysorbaatti 20  
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
25 injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kertakäyttöinen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

Käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen

Käytä välittömästi. Säilytysaika ei saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

## **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Älä käytä liuosta, jos sen väri on muuttunut tai siinä esiintyy hiukkasia.

## **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

## **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/646/006

## **13. ERÄNUMERO**

Erä

## **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

## **15. KÄYTTÖOHJEET**

## **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

## **17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

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

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **VPRIV 400 yksikköä infuusiokuiva-aine, liuosta varten** velagluseraasi alfa

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

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

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

#### **1. Mitä VPRIV on ja mihin sitä käytetään**

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

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

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

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät VPRIV-valmistetta**

##### **Älä käytä VPRIV-valmistetta**

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

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin VPRIV-valmistetta käytetään

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



- Sinulle saatetaan antaa muita lääkkeitä reaktion hoitamiseksi tai reaktioiden ehkäisemiseksi tulevaisuudessa. Tällaisia lääkkeitä voivat olla esimerkiksi antihistamiinit, kuumelääkkeet tai kortikosteroidit.
- Jos reaktio on vakava, lääkäri lopettaa heti suonensisäisen infuusion ja aloittaa asiaankuuluvat lääketieteelliset hoidot.
- Jos reaktiot ovat vakavia ja/tai lääke ei näytä vaikuttavan, lääkäri tekee sinulle verikokeen, jolla määritetään vasta-aineet, jotka voivat vaikuttaa hoidon tulokseen.
- Lääkäri tai hoitaja voi harkintansa mukaan jatkaa VPRIV-valmisteen antamista, vaikka oletkin saanut infuusioon liittyvän reaktion. Tilaasi seurataan tiiviisti.

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

### **Lapset**

Ei saa käyttää alle 4-vuotiaiden lasten hoitoon, koska lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole kokemusta.

### **Muut lääkevalmisteet ja VPRIV**

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

### **Raskaus**

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

### **Imetys**

Ei tiedetä, erittykö VPRIV rintamaitoon. Jos imetät tai harkitset imettämistä, tulee sinun keskustella lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri auttaa sinua päättämään, onko parempi lopettaa imetys vai lopettaa VPRIV-valmisteen käyttäminen, ottaen huomioon imetyksen hyöty vauvalle ja VPRIV-valmisteen hyöty äidille.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **VPRIV sisältää natriumia**

Kukin injektioipullo tätä lääkettä sisältää 12,15 mg natriumia (keitto-/pöytäsuolan tärkein ainesosa). Tämä vastaa 0,6 %:a aikuisen ruokavalion suositellusta enimmäisannoksesta.

## **3. Miten VPRIV-valmistetta käytetään**

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

### **Annos**

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

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

### **Käyttö lapsille ja nuorille**

VPRIV-valmistetta voidaan antaa lapsille ja nuorille (4–17-vuotiaille) samalla annoksella ja antotiheydellä kuin aikuisille.

### **Käyttö iäkkäille potilaille**

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

### **Hoitovaste**

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

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

### **Antotapa**

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

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

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

Yleisesti (enintään 1 käyttäjällä 10:stä) potilailla esiintyi vaikeita allergisia ihoreaktioita, kuten hengitysvaikeuksia, epämiellyttäviä tuntemuksia rinnassa (puristuksen tunnetta), pahoinvointia, kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoamista (anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita); yleisiä ovat myös allergiset ihoreaktiot, kuten nokkosihottuma, vaikea ihottuma tai kutina. Jos havaitset mitään näistä oireista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Haittavaikutukset, mukaan lukien allergiset reaktiot, esiintyivät yleisimmin infuusion aikana tai pian sen jälkeen. Näitä kutsutaan infuusion liittyviksi reaktioiksi. Muita hyvin yleisiä (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä) infuusion liittyviä haittavaikutuksia olivat mm. päänsärky, heitehuimaus, kuume/kehon lämpötilan nousu, selkäkipu, nivelkipu ja väsymys sekä verenpaineen nousu (yleinen), näön hämärtyminen ja oksentelu (melko harvinainen).

Jos havaitset jonkin tällaisista haittavaikutuksista, kerro siitä lääkäriin välittömästi.

Muita haittavaikutuksia voivat olla esimerkiksi seuraavat:

#### **Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä) ovat:**

- luukipu
- heikkous/voiman menetys
- vatsakipu

#### **Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä) ovat:**

- haavaverenvuodon hyytymisajan piteneminen voi johtaa helposti alkavaan / spontaaniin verenvuotoon / mustelmataipumukseen
- ihon punoitus
- nopea sydämen syke
- vasta-aineiden kehittyminen VPRIV-valmisteelle (ks. kohta 2)
- verenpaineen lasku

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriin tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. VPRIV-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu infuusioliuos:

Käytä välittömästi. Säilytysaika ei saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

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

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä VPRIV sisältää

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

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

1, 5 tai 25 injektiopulloa/pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

#### Myyntiluvan haltija

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

#### Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .**

**Muut tiedonlähteet**

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

-----  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VPRIV on infuusiokuiva-aine liuosta varten. Valmiste täytyy saattaa valmiiksi laimentamalla ja se on tarkoitettu ainoastaan laskimonsisäistä infuusiota varten. VPRIV on tarkoitettu vain kertakäyttöön ja se annetaan 0,2 tai 0,22 µm:n suuruisen suodattimen läpi. Käyttämätön liuos on hävitettävä. VPRIV-valmistetta ei saa antaa infuusiona muiden lääkevalmisteiden kanssa, koska liuoksen yhteensopivuutta muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole arvioitu. Koko infuusiomäärä tulee antaa 60 minuutin kestoisella infuusiolla.

**Noudata aseptista tekniikkaa.**

Valmista VPRIV käyttökuntoon seuraavalla tavalla:

1. Määritä käyttöön valmistettävien injektioipullojen lukumäärä yksittäisen potilaan painon ja hänelle määrätyn annoksen perusteella.

2. Ota tarvittavat injektiopullot jääkaapista. Valmista kukin injektiopullo käyttökuntoon käyttämällä injektioneiteisiin käytettävää steriiliä vettä:
 

Injektiopullon koko	Injektioneiteisiin käytettävää steriiliä vettä
400 yksikköä	4,3 ml
3. Sekoita injektiopulloja varovasti käyttöön valmistamisen aikana. Älä ravistele.
4. Tarkasta ennen laimennusta kussakin injektiopullossa oleva liuos silmämääräisesti, liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos se on värjäytynyt tai siinä esiintyy hiukkasia.
5. Vedä laskettu tilavuus lääkeainetta ulos tarvittavasta määrästä injektiopulloja. Injektiopulloon jää jäljelle vähän liuosta:
 

Injektiopullon koko	Ottettava määrä
400 yksikköä	4,0 ml
6. Laimenna koko tarvittava tilavuus 100 ml:aan (0,9-prosenttista) natriumkloridiliuosta 9 mg/ml infuusiota varten. Sekoita liuosta varovasti. Älä ravistele. Aloita infuusio 24 tunnin kuluessa valmistamisesta.

Käytä lääke mikrobiologisista syistä välittömästi. Jos et käytä sitä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Älä heitä lääkettä viemäriin äläkä hävitä sitä talousjätteiden mukana. Hävitä käyttämätön valmiste tai jäte paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **Dokumentointi**

Biologisten lääkkeiden jäljitettävyyden parantamiseksi dokumentoi annetun lääkkeen nimi ja eränumero selkeästi.