

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

VPRIV 400 egység por oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

400 egység* velagluceráz-alfát** tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldást követően az oldat milliliterenként 100 egység velagluceráz-alfát tartalmaz.

*A meghatározás szerint egy egységnyi enzim az az enzimmennyiség, amely 37°C-on percenként egy mikromólnyi para-nitrofenil- β -D-glükopiranozid p-nitrofenollá történő átalakításához szükséges.

**HT-1080 humán fibroblaszt sejtvonalon rekombináns DNS-technológiával állítják elő.

Ismert hatású segédanyag

12,15 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz.

Fehér vagy csaknem fehér színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A VPRIV az I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegek hosszú távú enzimpótló terápiájára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A VPRIV a Gaucher-kórban szenvedő betegek kezelésében tapasztalt orvos felügyelete mellett alkalmazható.

Adagolás

Az ajánlott dózis kéthetente adott 60 egység/ttkg.

A dózis a terápiás célok elérésétől és fenntartásától függően egyéenként módosítható. Klinikai vizsgálatokban minden második héten alkalmazott, 15 és 60 egység/ttkg közötti dózisokat értékelték. A 60 egység/ttkg-nál nagyobb dózisokat nem vizsgálták.

Az aktuálisan imigluceráz enzimpótló terápiával kezelt, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegek átállíthatók VPRIV-re, azonos dózissal és gyakorisággal.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

Idős betegeknél ugyanaz a dózistartomány (15-60 egység/ttkg) alkalmazható, mint más felnőtt betegeknél (lásd 5.1 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A velagluceráz-alfa farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságaival kapcsolatos jelenlegi ismereteink szerint vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

A velagluceráz-alfa farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságaival kapcsolatos jelenlegi ismereteink szerint májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatokban a velagluceráz-alfával kezelt 94 beteg közül 20 (21%) gyermek- és serdülőkorú volt (4–17 év). A gyermek és serdülő valamint a felnőtt betegeknél kapott hatásossági és biztonságossági profil hasonló volt (további információkért lásd az 5.1 pontot).

A velagluceráz-alfa 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag intravénás infúzióként való alkalmazásra.

60 perces intravénás infúzióban alkalmazandó.

A gyógyszert 0,2 vagy 0,22 µm pórusátmérőjű szűrőn keresztül kell beadni.

A gyógyszer otthoni beadása egészségügyi szakember felügyelete mellett csak olyan betegeknél mérlegelhető, akik legalább három infúziót kaptak már, és az infúziókat jól tolerálták. A velagluceráz-alfa beadásakor azonnal rendelkezésre kell állnia megfelelő orvosi ellátásnak, beleértve a megfelelően képzett személyzetet is, a sürgősségi beavatkozások esetére. Amennyiben anaphylaxiás vagy egyéb akut reakciók lépnek fel, azonnal abba kell hagyni az infúzió beadását, és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeni (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos allergiás reakció.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység

A klinikai vizsgálatokban, valamint a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiának megfelelő tünetekről számoltak be a betegeknél. A túlérzékenységi reakciók többsége általában az infúzió beadását követő 12 órán belül jelentkezik. A leggyakrabban jelentett túlérzékenységi tünetek közé tartozott a hányinger, bőrkiütés, dyspnoe, hátfájás, mellkasi diszkomfort (beleértve a mellkasi szorító érzést is), urticaria, arthralgia és fejfájás.

Infúzióval összefüggő reakciók

Az infúzióval összefüggő reakciónak a velagluceráz-alfa infúzió megkezdése után 24 órán belül fellépő bármilyen gyógyszer mellékhatást tekintjük. A klinikai vizsgálatokban kezelt betegeknél a

leggyakrabban megfigyelt mellékhatások az infúzióval összefüggő reakciók (infusion-related reactions, IRR) voltak. Az IRR gyakran túlérzékenységi reakció formájában jelentkezik. A leggyakrabban jelentett túlérzékenységi tünetek közé tartozik a hányinger, bőrkiütés, dyspnoe, hátfájás, mellkasi diszkomfort (beleértve a mellkasi szorító érzést is), urticaria, arthralgia és fejfájás. Klinikai vizsgálatok során, valamint a forgalomba hozatalt követően anaphylaxiának megfelelő tünetekről számoltak be a betegeknek. A túlérzékenységi reakciókat kísérő tüneteken kívül az IRR-k jelentkezhettek fáradtság, szédülés, láz, vérnyomás-emelkedés, pruritus, homályos látás vagy hányás formájában. A korábban nem kezelt betegeknek az infúzióval összefüggő reakciók többsége a kezelés első hat hónapjában fordult elő.

Az infúzióval összefüggő reakciók – a túlérzékenységi reakciókat is beleértve – megelőzése és kezelése

Az infúzióval összefüggő reakciók kezelése a reakció súlyosságától függ, beleértve a következőket: az infúzió sebességének csökkentése, gyógyszeres kezelés, így például antihisztaminokkal, antipiretikumokkal és/vagy kortikoszteroidokkal, és/vagy a kezelés leállítás, majd folytatása hosszabb beadási idővel.

A túlérzékenységi reakciók – köztük az anaphylaxia – kockázata miatt a velaglucéraz-alfa beadásakor azonnal rendelkezésre kell állnia megfelelő orvosi ellátásnak, beleértve a megfelelően képzett személyzetet is, a sürgősségi beavatkozások esetére. Amennyiben anaphylaxiás vagy egyéb akut reakciók lépnek fel a kórházban vagy otthon, azonnal abba kell hagyni az infúzió beadását, és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeni. Azoknál a betegeknek, akiknél otthon anaphylaxia lép fel, megfontolandó a kezelés kórházban történő folytatása.

A kezelés óvatosságot igényel azoknál a betegeknek, akiknél a velaglucéraz-alfával vagy egyéb enzimpótló terápiával szemben túlérzékenységi tünetek jelentkeztek.

Az antihisztaminokkal és/vagy kortikoszteroidokkal végzett premedikáció meggátolhatja a tünetek kialakulását azokban az esetekben, amelyekben szükséges volt a tüneti kezelés.

Immunogenitás

A velaglucéraz-alfa alkalmazásakor az antitestek szerepet játszhatnak a kezeléssel összefüggő reakciók kialakulásában. Az összefüggések további kivizsgálása érdekében az infúzióval összefüggő súlyos reakciók, valamint a hatás elmaradása vagy elvesztése esetén vizsgálni kell az antitestek jelenlétét, és az eredményeket jelenteni kell a vállalatnak.

A forgalomba hozatali engedélyhez szükséges klinikai vizsgálatokban a 94 beteg közül egynél (1%) alakultak ki IgG-típusú ellenanyagok a velaglucéraz-alfával szemben. Ennél a betegnél megállapítást nyert, hogy az ellenanyagok az *in vitro* vizsgálatban semlegesítő hatásúnak bizonyultak.

Egyik betegnél sem alakultak ki IgE ellenanyagok a velaglucéraz-alfával szemben.

Infúzióval összefüggő reakciókról nem számoltak be.

Forgalomba hozatalt követő fázis

A forgalomba hozatalt követő kiterjesztett vizsgálat során egy betegnél IgG ellenanyagok alakultak ki a VPRIV ellen. Ezen kívül a forgalomba hozatalt követően néhány esetben neutralizáló antitest pozitivitásról és a hatás hiányáról számoltak be.

Nátrium

Ez a gyógyszer 12,15 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott napi 2 g maximális nátriumbevitel 0,6%-ának.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Azok a betegek, akik Gaucher-kórban szenvednek és teherbe esnek, a terhesség és a gyermekágy ideje alatt időszakosan a betegség aktivitásának fokozódását észlelhetik. Azoknál a Gaucher-kórban szenvedő nőknél, akik terhességet kívánnak vállalni előny-kockázat értékelést kell végezni.

Terhesség

A velaglucéraz-alfa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, szülés vagy a szülés utáni fejlődés tekintetében. A megfelelő egyénre szabott terápia beállításához a terhesség és a Gaucher-kór klinikai tüneteinek szoros ellenőrzése szükséges. Terhes nőknek csak gondos mérlegelést követően rendelhető.

Szoptatás

Nem áll rendelkezésre elegendő információ arra vonatkozóan, hogy a velaglucéraz-alfa vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. A velaglucéraz a béta-glukocerebrozidáz szintetikus formája, mely utóbbi az anyatej normál alkotóeleme. Az enzim egyéb formáira irányuló vizsgálatok az anyatejben az enzim nagyon alacsony szintjét mutatták ki. A VPRIV alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Állatkísérletek nem mutattak ki károsodott fertilitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VPRIV nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban a betegeknél a legsúlyosabb mellékhatások a túlérzékenységi reakciók (2,1%) voltak.

A leggyakoribb mellékhatások az infúzióval összefüggő reakciók (39,4%) voltak. Az infúzióval összefüggő reakciók leggyakrabban megfigyelt tünetek a következők voltak: fejfájás, szédülés, hypotonia, hypertonia, hányinger, fáradtság/gyengeség, láz/hőemelkedés (további információkért lásd 4.4 pont). Az egyetlen mellékhatás, amely a kezelés megszakítását tette szükségessé, az infúzióval összefüggő reakció volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azokat a mellékhatásokat, amelyek I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegeknél fordultak elő az 1. táblázatban kerültek felsorolásra. Az adatok szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint kerülnek ismertetésre a MedDRA meghatározások alapján. A gyakorisági kategóriák meghatározása:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A VPRIV alkalmazásakor I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegeknél jelentett gyógyszer mellékhatások.

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Mellékhatás		
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek		túlérzékenységi reakciók (beletartoznak az allergiás dermatitis és az anaphylaxiás*/anaphylactoid reakciók is)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás, szédülés		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			homályos látás*
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		tachycardia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		dyspnoe*	
Érbetegségek és tünetek		hypertonia, hypotonia, kipirulás	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi fájdalom/gyomortáji fájdalom	hányinger	hányás*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		kiütés, urticaria, pruritus*	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	csontfájdalom, arthralgia, hátfájás		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	infúzióval összefüggő reakció, gyengeség/fáradtság, láz/hőemelkedés	mellkasi diszkomfort*	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		az aktivált parciális tromboplastinidő meghosszabbodása, semlegesítő hatású antitestek jelenléte	

*A forgalomba hozatal utáni beszámolóokban jelentett mellékhatások

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hányás

Néhány esetben a hányás súlyos és erős lehet. A hányás leggyakrabban az infúzió beadása során, valamint az infúziót követő 24 órán belül jelentkezik.

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

A VPRIV biztonságossági profilja 65 éves és idősebb betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során hasonló volt az egyéb felnőtt betegek esetében megfigyelthez.

Gyermekek és serdülők

A 4 és 17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél végzett klinikai vizsgálatokban a VPRIV biztonságossági profilja hasonló volt a felnőtt betegekénél kapott profilhoz.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a velagluceráz-alfa túlادagolásával kapcsolatban. A túlادagolás legtöbb esetében nem figyeltek meg további mellékhatásokat. Véletlen vagy szándékolt túlادagolás esetén azonban a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, illetve tüneti és szupportív kezelést kell alkalmazni. Antidotum nem áll rendelkezésre. A klinikai vizsgálatokban a velagluceráz-alfa legnagyobb adagja 60 egység/ttkg volt (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, enzimek, ATC kód: A16AB10.

A Gaucher-kór a GBA gén mutációja okozta autoszomális recesszív betegség, amely egy lizoszomális enzim, a béta-glükocerebrozidáz hiányhoz vezet. Ez az enzimhiány a glükocerebrozid felhalmozódását okozza, elsősorban a makrofág sejtekben, ami habos sejtek vagy „Gaucher-sejtek” kialakulásához vezet. Ebben a lizoszomális tárolási betegségben (lysosomal storage disorder, LSD) a klinikai jellemzők a Gaucher-sejtek májban, lépben, csontvelőben, csontvázban, tüdőben való felhalmozódására utalnak. A glükocerebrozid májban és lépben való felhalmozódása szervmagnagyobbadáshoz vezet. A csontok érintettsége vázrendszeri rendellenességekhez és elváltozásokhoz, valamint csontfájdalom krízisekhez vezet. A csontvelőben lévő lerakódások, valamint a lép szekvesztrációja klinikailag jelentős anaemiához és thrombocytopeniához vezetnek.

A VPRIV hatóanyaga a velagluceráz-alfa, amelyet gén aktivációs technológiával állítanak elő humán sejtvonalon. A velagluceráz-alfa egy glükoprotein. A monomer körülbelül 63 kDa, 497 aminosavból áll, és aminosav szekvenciája ugyanaz, mint a természetes humán enzimé, a glükocerebrozidázé. Öt lehetséges N-kötődésű glikozilációs hely létezik, amelyből négy már foglalt. A velagluceráz-alfát úgy fejlesztették ki, hogy többnyire magas-mannóz típusú glikánokat tartalmazzon, amelyek a mannóz-receptoron keresztül megkönnyítik az enzim bejutását a fagocita célsejtekbe.

A velagluceráz-alfa pótolja vagy helyettesíti a béta-glükocerebrozidázt, azt az enzimet, amely katalizálja a glükocerebrozid glükózzá és keramiddá történő hidrolízisét a lizoszomában, és így csökkenti a felhalmozódott glükocerebrozid mennyiségét és korrigálja a Gaucher-kór patofiziológiáját. A velagluceráz-alfa az I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegeknél növeli a hemoglobin-koncentrációt és a thrombocytaszámot, illetve csökkenti a máj- és léptérfogatot.

A 025EXT és 034-es vizsgálatban otthoni kezelést biztosítottak a betegek számára. A 025EXT vizsgálatban a 10 beteg közül heten legalább egyszer otthoni kezelésben részesültek a 60 hónapos kezelés alatt. A 034-es vizsgálatban a 40 beteg közül 25 legalább egyszer otthoni kezelésben részesült a 12 hónapos kezelés alatt.

Klinikai hatásosság, biztonságosság

Korábban nem kezelt betegeken végzett vizsgálatok

A 025-ös vizsgálat 9 hónapos, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyben 12 felnőtt (18 év feletti) beteg vett részt, akik korábban nem részesültek enzimpótló kezelésben (a meghatározás szerint a vizsgálatba való belépés előtti legalább 12 hónapban nem részesültek enzimpótló kezelésben). Az első három betegnél a velagluceráz-alfát kezdetben dózis-növeléssel alkalmazták (15, 30, 60 egység/ttkg), míg a fennmaradó kilenc betegnél a kezelést 60 egység/ttkg dózissal kezdték.

A kiinduláshoz képest, a velagluceráz-alfa kezelés megkezdésétől számítva a hemoglobin-koncentrációban és thrombocytaszámban már a 3. hónapban, illetve a máj- és léptérfogatban a 6. és 9. hónapban klinikailag jelentős javulás mutatkozott.

A 025-ös vizsgálatot befejező tíz beteg részt vett a nyílt kiterjesztett vizsgálatban is (025EXT), akik közül nyolcan befejezték a vizsgálatot. Legalább 12 hónapos folyamatos velagluceráz-alfa-kezelés után minden beteg alkalmasnak bizonyult arra, hogy a velagluceráz-alfa dózist lépésenként 60 egység/ttkg-ról 30 egység/ttkg-ra csökkentsék, miután sikerült az I. típusú Gaucher-kórban alkalmazott enzimpótló kezelés négy, „1 éves” terápiás célja közül legalább kettőt elérni. A betegek 84 hónapig (7 év) kéthetente 30 és 60 egység/ttkg közötti velagluceráz-alfa dózist kaptak (medián dózis: 35 egység/ttkg). A kezelés során folyamatosan tartós klinikai hatás mutatkozott, amint az a hemoglobin-koncentráció és a thrombocytaszám javulása, valamint a máj- és léptérfogat csökkenése alapján megfigyelhető.

Az 57. hónapra a 8 beteg közül 8 betegnél sikerült elérni az MR-vizsgálattal meghatározott lumbalis gerinc csontvelő terhelési pontszám (Bone Marrow Burden, BMB score) legalább kétpontos csökkenését. A lumbalis gerinc és a combnyakcsont csontsűrűséget leíró (BMD, Bone Mineral Density) Z-pontszámának átlagában javulást figyeltek meg a kiindulási értékhez képest a lumbalis gerinc esetében 24 hónap (0,4; 95%-os CI: 0,1; 0,7), a combnyak esetében pedig 33 hónap elteltével (0,4; 95%-os CI 0,2; 0,6). Hét évnyi kezelés után a Z-pontszámában a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos emelkedés 0,7 (95%-os CI 0,4; 1,0) volt a lumbalis gerinc, és 0,5 (95%-os CI 0,2; 0,7) a combnyak esetében. Egy beteget sem soroltak súlyosabb állapotra jellemző WHO csontsűrűségi kategóriába, mint a vizsgálat megkezdésekor.

A 032-es vizsgálat 12 hónapos, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportokon végzett hatásossági vizsgálat volt, amelybe 25, 4 éves és annál idősebb, enzimpótló kezelésben korábban nem részesült beteget vontak be (a meghatározás szerint a vizsgálatba való belépés előtti legalább 30 hónapban nem részesültek enzimpótló kezelésben). A betegeknél előfeltétel volt a Gaucher-kórral összefüggő anaemia és thrombocytopenia vagy szervmagnagyobbodás. A betegeket véletlen besorolással vagy a kéthetente 45 egység/ttkg velagluceráz-alfa dózissal (N = 13), vagy a 60 egység/ttkg velagluceráz-alfa dózissal (N = 12) kezelt csoportba sorolták.

A velagluceráz-alfa kéthetente intravénásan 60 egység/ttkg dózisban történő alkalmazásának hatására a vizsgálat megkezdéséhez képest klinikailag jelentős emelkedés mutatható ki a hemoglobin-koncentrációban (+2,4 g/dl) és thrombocytaszámban ($+50,9 \times 10^9/l$). Ebben a csoportban a májtérfogat a normális méret 1,46-szorosáról 1,22-szorosára (17%-os átlagos csökkenés), míg a léptérfogat a normális méret 14,0-szereséről 5,75-szorosára csökkent (50%-os átlagos csökkenés). A vizsgálat megkezdéséhez képest szintén jelentős emelkedés volt tapasztalható a 45 egység/ttkg dózissal kezelt csoportban a hemoglobin-koncentráció (+2,4 g/dl) és thrombocytaszám ($+40,9 \times 10^9/l$) tekintetében. Ebben a csoportban a májtérfogat a normális méret 1,40-szereséről 1,24-szorosára

(6%-os átlagos csökkenés), míg a léptérfogat a normális méret 14,5-szereséről 9,50-szeresére csökkent (40%-os átlagos csökkenés).

A 039-es vizsgálat 9 hónapos, randomizált, kettős vak, non-inferioritási, kontrollként (aktív összehasonlítható szer) imiglucérazt alkalmazó, párhuzamos csoportokon végzett hatásossági vizsgálat volt, amelybe 34, 4 éves és annál idősebb, enzimpótló kezelésben korábban nem részesült beteget vontak be (a meghatározás szerint a vizsgálatba való belépés előtti legalább 12 hónapban nem részesültek enzimpótló kezelésben). A betegeknek előfeltétel volt a Gaucher-kórral összefüggő anaemia és thrombocytopenia vagy szervmegnagyobbzás. A betegeket véletlen besorolással vagy a kéthetente 60 egység/ttkg velaglucéraz-alfa dózissal (N = 17), vagy a 60 egység/ttkg imiglucéraz-dózissal (N = 17) kezelt csoportba sorolták.

A vizsgálat megkezdéséhez képest a hemoglobin-koncentráció átlagos abszolút növekedése 1,624 g/dl ($\pm 0,223$ SE) volt a 9 hónapos velaglucéraz-alfa-kezelés után. A hemoglobin-koncentráció említett növekedéséről bebizonyosodott, hogy klinikailag és statisztikailag nem marad el az imiglucéraz esetében megfigyelttől (a vizsgálat megkezdése és a 9. hónap között a kezelésnek tulajdonítható átlagos különbség [velaglucéraz-alfa – imiglucéraz]: 0,135 g/dl). Nincs statisztikailag szignifikáns különbség a velaglucéraz-alfa és az imiglucéraz kezelési csoportok között a thrombocytaszám, illetve a máj- és léptérfogat változás tekintetében a 9 hónapos velaglucéraz-alfa-kezelés után, valamint az első hemoglobin válaszig eltelt idő tekintetében (a meghatározás szerint a vizsgálat megkezdésekor mérthez viszonyított 1 g/dl-es növekedés).

Az imiglucéraz-kezelésről VPRIV-re átállított betegeken végzett vizsgálatok

A 034-es vizsgálat 12 hónapos, nyílt elrendezésű, biztonságossági vizsgálat volt, amelybe 40, legalább 30 egymást követő hónapig 15 és 60 egység/ttkg közötti imiglucéraz-dózissal kezelt 4 éves és annál idősebb beteget vontak be. A betegeknek stabil imiglucéraz-dózissal végzett kezelésben kellett részesülniük a vizsgálatba való beválasztás előtti legalább hat hónapban. A velaglucéraz-alfa-kezelést azonos egységsszámmal és adagolással végezték, mint az imiglucéraz-kezelést. A hemoglobin-koncentrációt és thrombocytaszámot a vizsgálat megkezdésétől tapasztalt változás alapján értékelték, amely a meghatározás szerint a beteg imiglucéraz-kezelésének befejezése volt.

Az imiglucérazról a velaglucéraz-alfára átállított betegeknél a hemoglobin-koncentrációt és thrombocytaszámot terápiás szinten tartották a 12 hónapos kezelés során.

A 058-as vizsgálat egy nyílt elrendezésű, klinikai biztonságossági vizsgálat volt, amelyet 211 beteg bevonásával végeztek, akik közül 205 beteget korábban már kezeltek imiglucérazzal, 6 beteg nem részesült korábbi kezelésben és 57 beteg volt 65 éves vagy idősebb (56/57 beteget imiglucérazról állítottak át velaglucéraz-alfára). Az imiglucérazól átállított betegek minden második héten kaptak velaglucéraz-alfa-infúziót az imiglucérazzal megegyező számú egységet tartalmazó dózisban, a 15-60 egység/ttkg tartományban. Az imiglucéraz 15 egység/ttkg-nál kisebb dózisaról átállított betegek 15 egység/ttkg velaglucéraz-alfát kaptak.

A korábban imiglucérazzal kezelt betegeknél beadott velaglucéraz-alfa infúziók számának medián értéke 8 volt, a kezelés időtartamának medián értéke pedig 15,1 hét. Ezeknél a betegeknél a biztonságossági profil hasonló volt a többi klinikai vizsgálat során megfigyelthez. A 163 értékelt beteg közül csak egynél alakultak ki anti-velaglucéraz-alfa antitestek a vizsgálat során.

A korábban imiglucérazzal kezelt betegeknél az átlagos hemoglobin-koncentráció és a thrombocytaszám a vizsgálat folyamán mindvégig a referencia-tartományokon belül maradt.

A 044-es vizsgálat kiterjesztése

Összesen 95 olyan beteget (73 felnőttet és 22 gyermeket), akik részt vettek a 032, 034 és 039-es vizsgálatban, a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatba sorolták be és velaglucéraz-alfával kezelték őket. 57 beteg még nem részesült korábban ilyen kezelésben. Minden beteg legalább 2 éven át részesült enzimpótló terápiában, és átlagosan 4,5 (min. 2,3, max. 5,8) éven keresztül követték őket.

Ebben a vizsgálatban a hemoglobinkoncentráció, a trombocytaszám, a májtérfogató és a léptérfogató értékeinek összegzése a terápia 24 hónapját követően történt azoknál a betegeknél, akik korábban még nem részesültek ilyen kezelésben. Az eredményeket a 2. táblázat ismerteti.

2. táblázat. Eredmények 24. hónap – változás az a kiindulási értékhez képest – 044-es vizsgálat ITT populáció

Klinikai paraméterek	Teljes velaglucéraz-alfa csoport (N=39) - A kiindulási értékhez viszonyított átlagos változás (95%-os CI)	Imiglucérazzal 9 hónapig, majd velaglucéraz-alfával 15 hónapig kezelt betegek (N=16) - A kiindulási értékhez viszonyított átlagos változás (95%-os CI)	Hosszútávú imiglucéraz-kezelésről velaglucéraz-alfa-kezelésre átváltított betegek (N=38) - A kiindulási értékhez viszonyított átlagos változás (95%-os CI)
Hemoglobinkoncentráció (g/dl)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Thrombocytaszám ($\times 10^9/l$)	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Normalizált májtérfogató* (TT %)	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)
Normalizált léptérfogató* (TT %) [§]	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; -0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)
<p>[§] Kizárja a splenectomián átesett betegeket. N=30, 6 és 34 a fenti 3 csoportra nézve. * A máj- és a léptérfogató a testtömeg százalékaként normalizált. A normál lépet a testtömeg 0,2%-aként, míg a normál májat a testtömeg 2,5%-aként definiált. Megjegyzés: Az időszakosan hiányzó adatok esetén imputálást alkalmaztak.</p>			

Ebben a vizsgálatban a BMD-t a lumbalis gerinc és a combnyak ásványianyag-sűrűségét kettős energiájú röntgen-abszorpciometriával mérték. A korábban nem kezelt, 31 felnőtt beteg közül azoknál, akik velaglucéraz-alfa-kezelésben részesültek, a lumbalis gerinc átlagos BMD Z-pont száma a vizsgálat megkezdésekor -1,820 (95%-os CI: -2,21, -1,43) volt, és a kezelés megkezdésétől a velaglucéraz-alfa-kezelés következő 24 hónapjában 0,62-vel (95%-os CI: 0,39, 0,84) emelkedett. Hasonló eredményeket tapasztaltak azoknál az előzőleg nem kezelt betegeknél, akik 9 hónapos imiglucéraz-kezelést követően részesültek 15 hónapon át tartó velaglucéraz-alfa-kezelésben. Azoknál a betegeknél, akiknél a hosszú távú imiglucéraz-kezelést velaglucéraz-alfára váltották, a lumbalis gerinc ásványianyag-sűrűsége a 24. hónapig fennmaradt. Ezzel szemben a combnyak ásványianyag-sűrűségét illetően nem tapasztaltak jelentős változást.

Gyermekek és serdülők esetén (4 és 17 éves kor közötti betegeket vizsgálva) a 60 hónapos kezelés alatt az átlagos testmagasság Z-pontszámának emelkedését tapasztalták a teljes, előzőleg nem kezelt betegpopulációban. Ez a velaglucéraz-alfa-kezelés hosszirányú növekedésre gyakorolt jótékony hatására utal. 48 hónapon keresztül hasonló terápiás hatásokat észleltek azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akik a 9 hónapos imiglucéraz-kezelést követően velaglucéraz-alfát kaptak. A 034-es vizsgálatban a hosszú távú imiglucéraz-kezelésről velaglucéraz-alfára átváltított gyermekeknél és serdülőknél nagyobb volt a kiindulási átlagos testmagasság Z-pontszám, és az átlagos testmagasság Z-pontszámuk stabil maradt.

A kezelésnek a hemoglobinnal, a trombocytaszámmal, a szervek térfogatára, a csont ásványianyag-sűrűségére és a magasságra gyakorolt hatásai a vizsgálat végéig fennmaradtak.

402-es vizsgálat

A 402-es vizsgálat egy IV. fázisú, nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálat volt a VPRIV csontot érintő kóros elváltozásokra kifejtett hatásának értékelésére 21, kezelésben még nem részesült, I. típusú Gaucher-kórban szenvedő felnőtt résztvevőnél. Az elsődleges hatásossági elemzést 16 résztvevőnél végezték el, akik 24 hónapos VPRIV-kezelést teljesítettek; a medián életkoruk 46 év volt a kiinduláskor, és a kiinduláskor BMD Z-pontszámuk átlaga (szórás) $-1,93$ ($0,876$).

Ebben a vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a DXA-módszerrel meghatározott LS BMD Z-pontszám kiindulási és 24 hónapnál mért értékének különbsége volt. Az elsődleges hatásossági végpontban trendszerű javulást figyeltek meg [az LS BMD Z-pontszám kiindulási és 24 hónapnál mért értékének átlagos különbsége (szórás) $0,17$ ($0,394$), 95%-os CI: $-0,04$, $0,38$; azonban a hatás nem volt statisztikailag szignifikáns (p-érték: $0,1077$)]. 1 éves kezelés után a VPRIV-nek nem volt releváns hatása az LS BMD Z-pontszámra.

A másodlagos végpontok [beválasztás szerinti (ITT) populáció: OC (megfigyelt esetek)] hasonlóak voltak a korábbi vizsgálatokhoz, lásd az alábbi 3. táblázatot.

3. táblázat: Az SHP-GCB-402 vizsgálat másodlagos végpontjai – Kiindulási átlag (szórás), átlagos változás a kiindulástól a 24. hónapig, 95%-os CI

Klinikai paraméter	Kiindulás, átlag (szórás)	Átlagos változás a kiindulástól a 24. hónapig [95%-os CI]
Csontvelő terhelési (BMB) pontszám (n=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Hemoglobin koncentráció (g/dl) (n=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Thrombocytaszám ($\times 10^9/l$) (n=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Normalizált májtérfogat (testtömeg% (n=15))	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Normalizált léptérfogat (testtömeg%) (n=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]

CI = konfidenciaintervallum

A biztonságossági profil szintén konzisztens volt a korábbi vizsgálatok adataival; nem figyeltek meg újabb biztonságossági aggályokat.

Gyermekek és serdülők

A 4–17 éves korcsoportban történő alkalmazást felnőtt- és gyermek vagy serdülő [94-ből 20 (21%)] betegeknél végzett kontroll vizsgálatokból származó bizonyítékok támasztják alá. A gyermek és serdülő valamint a felnőtt betegeknél kapott hatásossági és biztonságossági profil hasonló volt. A vizsgálat lehetővé tette a kétéves és annál idősebb betegek bevonását, és a hatásossági és biztonságossági profil várhatóan hasonló lesz kétéves korig. Ennek ellenére négy évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem állnak rendelkezésre adatok. A testmagasságra vonatkozó hatásokat a 044-es vizsgálatban értékelték (lásd 5.1 pont, A 044-es vizsgálat kiterjesztése).

A HGT-GCB-068 jelű, I/II. fázisú vizsgálatot a velagluceráz-alfa enzim pótló kezelés hatásosságának és biztonságosságának értékelése céljából végezték III. típusú Gaucher-kórban szenvedő, kezelésben korábban nem részesült gyermekeknél és serdülőknél. Ez egy multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melynek során 12 hónapon át minden második héten 60 NE/ttkg velagluceráz-alfát adtak intravénás infúzió formájában 6 (a bevonás időpontjában 2-17 éves) betegnek, akiknél III. típusú Gaucher-kór igazolt diagnózisa állt fenn.

Ebben a kis esetszámú, feltáró jellegű vizsgálatban az intravénás velagluceráz-alfa III. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegeknél tapasztalt nem idegrendszeri hatásossági eredmények és biztonságossági profil konzisztens volt az I. típusú Gaucher-kórban szenvedőknél megfigyeltekkel. A

vizsgálat során – egy beteget kivéve – nem tapasztalták a III. típusú Gaucher-kór idegrendszeri tüneteinek jelentős mértékű javulását.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a VPRIV vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől II. típusú Gaucher-kór indikációban (lásd 4.2 pontot a gyermekek és serdülők esetén történő alkalmazásra vonatkozó információkért).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az I. típusú Gaucher-kórban szenvedő férfi- és nőbetegek között nem voltak szembeötlő farmakokinetikai különbségek. A farmakokinetikai vizsgálatokban részt vevő alanyok egyike sem volt pozitív anti-velagluceráz-alfa antitestekre a farmakokinetikai értékelések napjain. Ezért nem lehetett értékelni az antitestválasznak által a velagluceráz-alfa farmakokinetikai profiljára gyakorolt hatást.

Felszívódás

A velagluceráz-alfa szérumkoncentrációja gyorsan emelkedett a 60 perces infúzió beadásának első 20 percében, majd egyenletessé vált, míg a C_{max} -ot jellemzően az infúzió megkezdése után 40-60 perc alatt érték el. Az infúzió befejezése után a velagluceráz-alfa szérumkoncentrációja gyorsan csökkent monofázisos vagy bifázisos módon, 5 és 12 perc közötti átlagos $t_{1/2}$ -vel a 15, 30, 45 és 60 egység/ttkg dózis esetében.

Eloszlás

A velagluceráz-alfa majdnem lineáris (vagyis elsőrendű) farmakokinetikai profilt mutatott, a C_{max} és az AUC közvetlenül arányosan nőtt a dózissal a 15-60 egység/ttkg tartományban. Dinamikus egyensúlyi állapotban a megoszlási térfogat a testtömeg körülbelül 10%-a volt. A velagluceráz-alfa szérumból történő magas clearance-e (átlagosan 6,7–7,6 ml/perc/ttkg) összhangban van azzal, hogy a makrofágok gyorsan felveszik a velagluceráz-alfát a mannóz receptorokon keresztül.

Elimináció

A gyermekeknél és serdülőknél ($n = 7$, életkor szélső értékek: 4–17 év) a velagluceráz-alfa clearance a felnőtt betegek ($n = 15$, életkor szélső értékek: 19–62 év) clearance-értékeinek megfelelő tartományában mozgott.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz
nátrium-citrát-dihidrát (E331)
citromsav-monohidrát (E330)
poliszorbát 20

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A feloldott és hígított oldatos infúzió:

A készítmény kémiai és fizikai stabilitását 2 °C – 8 °C-on, fénytől védve 24 órán át igazoltan megőrzi.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtt történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős. A tárolási idő 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten nem haladhatja meg a 24 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás, hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gumidugóval (fluoro-gyantával bevont butil gumi), egyrészes védőlappal és lepattintható (ún. flip-off) kupakkal ellátott 20 ml-es injekciós üvegben (I. típusú üveg).

Csomagonként 1, 5 és 25 injekciós üveg. Minden injekciós üveg 400 egység oldatos infúzióhoz való port tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A VPRIV-et fel kell oldani és hígítani kell, és csak intravénás infúzióban alkalmazható. Kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál, és 0,2 vagy 0,22 µm-es szűrőn keresztül alkalmazható.

Aszeptikus eljárást kell alkalmazni.

A VPRIV elkészítését az alábbiak szerint kell elvégezni:

1. A feloldandó mennyiséget tartalmazó injekciós üvegek számát a beteg testtömege és a felírt dózis alapján kell megállapítani.
2. A szükséges számú injekciós üveget vegye ki a hűtőszekrényből. A 400 egységet tartalmazó injekciós üveg tartalmát oldja fel 4,3 ml steril, injekcióhoz való vízzel.
3. Feloldás közben finoman keverje az injekciós üveget. Az injekciós üveget nem szabad rázni. Minden injekciós üveg 4,0 ml (100 egység/ml) kivehető mennyiséget tartalmaz.
4. A további hígítás előtt vizsgálja meg az injekciós üvegben lévő oldatot. Az oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, és színtelennek kell lennie. Ha elszíneződés vagy idegen részecskék észlelhetők benne, az oldat nem használható fel.
5. A számított gyógyszer mennyiséget szívja fel a megfelelő számú injekciós üvegből, majd a teljes szükséges mennyiséget hígítsa fel 100 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldattal. Finoman keverje a hígított oldatot. Nem szabad rázni. Az infúzió beadását a feloldás időpontjától számított 24 órán belül meg kell kezdeni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. augusztus 26.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell a nemzeti illetékes hatósággal a **VPRIV otthoni infúzióban történő alkalmazásáról szóló oktatási anyagok** tartalmáról és formátumáról, a kommunikációs csatornákat, a terjesztés módját és a program egyéb szempontjait is beleértve.

A VPRIV otthoni infúzióban történő alkalmazásáról szóló oktatási anyagok célja, hogy útmutatást adjanak az **infúzióval összefüggő reakciók, köztük az allergiás típusú túlérzékenységi reakciók** kockázatának kezeléséről az otthoni környezetben.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes tagállamban, ahol a VPRIV-et forgalmazzák, valamennyi egészségügyi szakember, beleértve a gondozást végző egészségügyi szakembereket is, és beteg/gondozó, aki várhatóan felírni, kiadni vagy alkalmazni fogja a VPRIV-et, hozzáférjen/megkapja a következő oktatási csomagot:

- Oktatóanyag a gondozást végző egészségügyi szakembereknek és Gaucher-kóros betegeknek, akik otthoni infúziós kezelésben fognak részesülni;
- Útmutató Gaucher-kóros betegeket kezelő egészségügyi szakembereknek.

A gondozást végző egészségügyi szakembereknek és az otthoni infúziós kezelésben részesülő Gaucher-kóros betegeknek szóló oktatóanyagoknak tartalmaznia kell a következő fő elemeket:

- A helyes előkészítési és beadási technika leírása;
- A készítménnyel kapcsolatos kockázatok, különösen a túlérzékenységi reakciók;
- Az infúziós napló kommunikációs eszközként szolgál az infúzióval kapcsolatban érintett személyek között. A következőket tartalmazza:
 - Infúziós terv az adaggal, infúzió sebességével stb., amit a kezelőorvos határoz meg és tölt ki;
 - Az antitestvizsgálatra vonatkozó információk;
 - Az egyes infúziók, nemkívánatos események és az infúziót beadó személy intézkedéseinek dokumentálása;
- A vészhelyzeti tervben a kezelőorvos meghatározza az adott betegre vonatkozóan, mit kell tenni vészhelyzet esetén.

A Gaucher-kóros betegeket kezelő egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak a következő fő elemeket kell tartalmaznia:

- Ellenőrzőlista a beteg alkalmasságának meghatározására az otthoni infúziók adásának megkezdése előtt:
 - A beteg kapott már a kórházban 3 egymást követő VPRIV-infúziót, amit jól tolerált (nem volt infúziós reakció);
 - A beteg állapota az értékelés alapján orvosilag stabil;
 - A kórelőzménye alapján a beteg betartja az infúziós kezelés rendjét;
 - Az otthoni gondozást végző egészségügyi szakember, a beteg és/vagy a gondozó képzésben részesült az otthoni infúziókkal, a kapcsolódó kockázatokkal és a vészhelyzeti teendőkkel kapcsolatban;
 - Az otthoni gondozást végző egészségügyi szakember, a beteg és/vagy gondozó megkapta a gondozást végző egészségügyi szakembereknek/betegeknak szóló oktatóanyagot.
- A VPRIV beadásának részletes leírása.
- Utasítások arra vonatkozóan, mikor kell értesíteni a gondozást végző egészségügyi szakembert vagy felíró orvost nemkívánatos események jelentése és antitestvizsgálat miatt.
- Antitestvizsgálatra vonatkozó információk, akár otthoni infúziók esetén is, túlérzékenységi reakció vagy csökkenő hatásosság esetén. Információk arra vonatkozóan, mikor kell mintát venni, hol lehet elemezni és hogyan kell közölni az eredményeket.
- Az infúziós napló az infúzióval kapcsolatosan érintett személyek közötti kommunikációs eszköz, amit át kell adni a betegnek/gondozónak. Az alábbiakat kell tartalmaznia:
 - A kezelőorvos által meghatározott infúziós terv, ami tartalmazza az adagot, az infúzió beadási sebességét stb., továbbá az esetleges változásokat;
 - Az infúziót beadó személy által ténylegesen beadott infúziók feljegyzése, beleértve a beteg állapotát az infúzió beadása előtt, alatt és után, valamint a nemkívánatos események esetén alkalmazott válaszingedményeket.
- A vészhelyzeti tervben a kezelőorvosnak részletesen meg kell határoznia a túlérzékenységi reakciók felismerésének és kezelésének módját. A vészhelyzeti tervnek az adott beteghez kell igazodnia.
- A kezelőorvos felelős azért, hogy az otthoni gondozást végző egészségügyi szakember, a beteg és/vagy a gondozó megfelelő képzést kapjon az infúzió előkészítéséről, beadásáról és dokumentálásáról; hogy ismerjék a kockázatokat és megtanulják a teendőket vészhelyzet esetén, beleértve a kezelőorvos tájékoztatását a nemkívánatos eseményekről.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – 400 EGYSÉG (1 injekciós üveget tartalmazó csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

VPRIV 400 egység por oldatos infúzióhoz
velaglucerez-alfa

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 egység velaglucerez-alfát tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldást követően az oldat milliliterenként 100 egység velaglucerez-alfát tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
szacharóz,
nátrium-citrát-dihidrát,
citromsav-monohidrát,
poliszorbát 20.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Feloldást és hígítást követően:

Azonnal fel kell használni. Ne tárolja 24 óránál tovább 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ne használja fel, ha elszíneződött vagy idegen részecskék észlelhetők benne.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/646/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – 400 EGYSÉG (5 injekciós üveget tartalmazó csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

VPRIV 400 egység por oldatos infúzióhoz
velagluceráz-alfa

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 egység velagluceráz-alfát tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldást követően az oldat milliliterenként 100 egység velagluceráz-alfát tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
szacharóz,
nátrium-citrát-dihidrát,
citromsav-monohidrát,
poliszorbát 20.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz
5 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Feloldást és hígítást követően:

Azonnal fel kell használni. Ne tárolja 24 óránál tovább 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ne használja fel, ha elszíneződött vagy idegen részecskék észlelhetők benne.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/646/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS – 400 EGYSÉG (25 injekciós üveget tartalmazó csomag)

1. A GYÓGYSZER NEVE

VPRIV 400 egység por oldatos infúzióhoz
velagluceráz-alfa

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 egység velagluceráz-alfát tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldást követően az oldat milliliterenként 100 egység velagluceráz-alfát tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
szacharóz,
nátrium-citrát-dihidrát,
citromsav-monohidrát,
poliszorbát 20.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz
25 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Feloldást és hígítást követően:

Azonnal fel kell használni. Ne tárolja 24 óránál tovább 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ne használja fel, ha elszíneződött vagy idegen részecskék észlelhetők benne.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/646/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG – 400 EGYSÉG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

VPRIV 400 egység por oldatos infúzióhoz
velagluceráz-alfa
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

VPRIV 400 egység por oldatos infúzióhoz velagluceráz-alfa

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a VPRIV és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a VPRIV alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a VPRIV-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a VPRIV-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a VPRIV és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A VPRIV az I. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegek hosszú távú enzimpótló terápiájára alkalmas.

A Gaucher-kór genetikai betegség, amelyet a glükocerebrozidáz nevű enzim hiánya vagy nem megfelelő működése okoz. Az enzim hiánya vagy nem megfelelő működése esetén a glükocerebrozid nevű anyag felhalmozódik a szervezet sejtjeiben. Ezen anyag felhalmozódása váltja ki a Gaucher-kór okozta jeleket és tüneteket.

A VPRIV egy velagluceráz-alfa nevű anyagot tartalmaz, amely a Gaucher-kórban szenvedő betegeknél a glükocerebrozidáz nevű hiányzó vagy nem megfelelően működő enzimet helyettesíti.

2. Tudnivalók a VPRIV alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a VPRIV-et:

- ha súlyosan allergiás a velagluceráz-alfára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A VPRIV alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- Ha VPRIV-kezelésben részesül, az infúzió beadása közben vagy után mellékhatásokat észlelhet (lásd a 4. pont: „Lehetséges mellékhatások”). Ezeket infúzióval összefüggő reakcióknak nevezik, és jelentkezhetnek túlérzékenységi reakció formájában, olyan tünetekkel mint a hányinger, bőrkiütés, nehézlégzés, hátfájás, mellkasi diszkomfortérzés (mellkasi szorító érzés), csalánkiütés, ízületi fájdalom vagy fejfájás.
- A túlérzékenységi reakciók tüneteinek kívül az infúzióval összefüggő reakciók jelentkezhetnek olyan tünetek formájában is, mint szédülés, magas vérnyomás, fáradtság, láz, viszketés, homályos látás vagy hányás.
- Ha a tünetek bármelyikét észleli, ezt **azonnal közölnie kell kezelőorvosával.**
- További készítményeket kaphat a jövőbeli reakciók kezelésére vagy megelőzésére. Ezek közé tartozhatnak az antihisztaminok, a lázcsillapító gyógyszerek és a kortikoszteroidok.

- Súlyos reakció előfordulása esetén orvosa azonnal megszakítja az intravénás infúzió beadását, és megfelelő gyógyszeres kezelésben részesíti.
- Amennyiben a reakciók súlyosak és/vagy a gyógyszer hatása csökkent, akkor kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezteni, hogy ellenőrizze az ellenanyagok esetleges jelenlétét, amelyek befolyásolhatják a kezelés eredményét.
- Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember dönthet úgy, hogy még akkor is folytatja a VPRIV beadását, ha jelentkezik Önnél infúzióval összefüggő reakció, miközben az egészségi állapotát fokozott figyelemmel kíséri.

Tudassa kezelőorvosával, ha a Gaucher-kór kezelésére adott más enzimpótló terápia esetén korábban már tapasztalt infúzióval összefüggő reakciókat.

Gyermekek

Nem szabad 4 évesnél fiatalabb gyerekeknél alkalmazni, mivel nincsenek még tapasztalatok a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban ennél a korosztálynál.

Egyéb gyógyszerek és a VPRIV

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség

Nőknél a terhesség alatt, valamint a szülés utáni néhány hétre fellobbanhat a Gaucher-kór. A Gaucher-kórban szenvedő, terhes vagy terhességet tervező nőknek beszélniük kell orvosukkal, mielőtt alkalmazzák a gyógyszert.

Szoptatás

Még nem ismert, hogy a VPRIV bekerülhet-e az anyatejbe. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert. Kezelőorvosa segít annak eldöntésében, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a VPRIV alkalmazását, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a VPRIV előnyét az anya szempontjából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VPRIV nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A VPRIV nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 12,15 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,6%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a VPRIV-et?

Ez a gyógyszer csak megfelelő orvosi felügyelet mellett alkalmazható, amelyet a Gaucher-kór kezelésében gyakorlott orvosnak kell biztosítania. Orvos vagy egészségügyi szakember adja be, intravénás infúzió formájában.

Adag

A készítmény ajánlott adagja 60 egység/ttkg, kéthetente adva.

Ha a Gaucher-kór miatt jelenleg más enzimpótló kezelést kap, és az orvosa szeretné átállítani a VPRIV-re, az utóbbit kezdetben azonos adagban és gyakorisággal kaphatja, mint a másik enzimpótló terápiát.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A VPRIV ugyanolyan adagban és gyakorisággal adható a gyermekeknek és a serdülőknél (4–17 év között), mint a felnőtteknek.

Alkalmazása időseknél

A VPRIV ugyanolyan adagban és gyakorisággal adható időseknek (65 éves és idősebb), mint a felnőtteknek.

A kezelésre adott válasz

Orvosa ellenőrzi a kezelésre adott választát, és idővel módosíthatja az adagot (növelheti vagy csökkentheti).

Ha a kórházban jól tolerálja az infúziót, az orvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember otthon is beadhatja Önnek az infúziót.

Alkalmazás

A VPRIV injekciós üvegben, por formájában kapható, amelyet steril vízzel kell feloldani, majd az intravénás infúzió beadása előtt 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldattal kell hígítani.

Elkészítés után az orvos vagy gondozását végző egészségügyi szakember 60 perces cseppinfúzió (intravénás infúzió) formájában adja be a gyógyszert.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A betegek gyakran (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) tapasztaltak súlyos allergiás reakciót nehézlégzéssel, mellkasi diszkomfortérzéssel (mellkasi szorító érzéssel), hányingerrel, arc-, ajak-, nyelv- vagy torokduzzanattal (anafilaxiás/anafilaktoid reakciók); szintén gyakori az allergiás bőrreakció, mint a csalánkiütés, súlyos kiütés vagy viszketés. Ha ezek bármelyike bekövetkezik, azonnal szóljon kezelőorvosának.

A legtöbb mellékhatás, beleértve az allergiás reakciókat az infúzió beadása közben vagy röviddel azután jelentkezett. Ezeket infúzióval összefüggő reakcióknak nevezik. Más, nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet) infúzióval összefüggő reakciók közé tartozik a fejfájás, szédülés, láz/hőemelkedés, hátfájás, ízületi fájdalom és fáradtság, valamint magas vérnyomás (gyakran jelentették), homályos látás és hányás (nem gyakran jelentették). Ha ezek bármelyike bekövetkezik, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Az egyéb mellékhatások a következők:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- csontfájdalom;
- gyengeség/erőtlenség;
- hasi fájdalom.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a vágott sebek vérzése hosszabb idő után állhat el, ami könnyen kialakuló/spontán vérzésekhöz/könnyen kialakuló véraláfutásokhoz vezethet;
- a bőr kipirulása;
- gyors szívverés;
- ellenanyag termelése a VPRIV-vel szemben (lásd 2. pont);
- alacsony vérnyomás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a VPRIV-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az oldatos infúzió elkészítését és hígítását követően:

Azonnal fel kell használni. Ne tárolja 24 óránál tovább 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten.

Ha elszíneződés vagy idegen részecskék észlelhetők, az oldat nem használható fel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a VPRIV?

- A készítmény hatóanyaga a velagluceráz-alfa.
400 egység velagluceráz-alfát tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldás után az oldat milliliterenként 100 egység velagluceráz-alfát tartalmaz.
- Egyéb összetevők: szacharóz, nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, poliszorbát 20 (lásd 2. pont „A VPRIV nátriumot tartalmaz”).

Milyen a VPRIV külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér-törtfehér port tartalmazó 20 ml-es injekciós üveg. A készítmény gyógyszerformája por oldatos infúzióhoz.

1, 5 vagy 25 db injekciós üveget tartalmazó csomag.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ez az oldal ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címeit is tartalmazza.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak.

A VPRIV por oldatos infúzióhoz. A gyógyszer feloldást és hígítást igényel, és csak intravénás infúzióban alkalmazható. A VPRIV kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál, és 0,2 vagy 0,22 µm-es szűrőn keresztül alkalmazható. A fel nem használt készítményt meg kell semmisíteni. A VPRIV ugyanabban az infúzióban más gyógyszerekkel nem keverhető, mivel nem vizsgálták kompatibilitását más gyógyszerekkel együtt való feloldás esetén. Az infúzió teljes mennyiségét 60 perc alatt kell beadni.

Aszeptikus eljárást kell alkalmazni.

A VPRIV elkészítését az alábbiak szerint kell elvégezni:

1. Állapítsa meg a feloldandó mennyiséget tartalmazó injekciós üvegek számát a beteg testtömege és a felírt dózis alapján.
2. Vegye ki a szükséges injekciós üvegeket a hűtőszekrényből. Oldja fel az injekciós üvegek tartalmát steril, injekcióhoz való vízzel:

Az injekciós üveg tartalma	Steril, injekcióhoz való víz
400 egység	4,3 ml

3. Feloldás közben finoman keverje az injekciós üveget. Ne rázza.
4. Hígítás előtt vizsgálja meg az üvegben lévő oldatot. Az oldatnak tisztának vagy enyhén opálosnak, színtelennek kell lennie; ha az oldat elszíneződött, vagy idegen részecskék észlelhetők benne, az oldat nem használható fel.
5. Szívja ki a számított gyógyszer mennyiséget a megfelelő számú injekciós üvegből. Az injekciós üvegben visszamaradhat némi oldat:

Az injekciós üveg mérete	Kivehető mennyiség
400 egység	4,0 ml

6. Hígítsa fel a teljes szükséges mennyiséget 100 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldattal. Finoman keverje a hígított oldatot. Ne rázza. Az infúzió beadását a feloldás időpontjától számított 24 órán belül kezdje meg.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használja fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtt történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős. A tárolási idő 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten ne haladja meg a 24 órát.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint hajtja végre.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen tüntesse fel.