

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VPRIV 400 vienību pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 400 vienības* alfa velaglicerāzes (velaglycerase alfa)**.

Pēc izšķīdināšanas viens mililitrs šķīduma satur 100 vienības alfa velaglicerāzes.

*Enzīma vienību definē kā nepieciešamo enzīma daudzumu, lai vienu mikromolu *p*-nitrofenil- β -D-glikopiranozīda vienas minūtes laikā 37 °C temperatūrā pārveidotu par *p*-nitrofenolu.

**Iegūst HT-1080 cilvēka fibroblastu šūnu līnijā, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 12,15 mg nātrija.

Katrs flakons satur 0,484 mg polisorbāta 20.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Balts līdz bālgans pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

VPRIV ir indicēts ilgstošai enzīmu aizstājterapijai (EAT) pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar VPRIV jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze, aprūpējot pacientus ar Gošē slimību.

Devas

Ieteicamā deva ir 60 vienības/kg, ko lieto katru otro nedēļu.

Atkarībā no terapeitisko mērķu sasniegšanas un saglabāšanas, var veikt individuālu devas pielāgošanu. Klīniskajos pētījumos ir novērtētas devas amplitūdā no 15 līdz 60 vienībām/kg katru otro nedēļu. Pētījumi, lietojot devas virs 60 vienībām/kg, nav veikti.

Pacienti, kuriem 1. tipa Gošē slimība pašreiz tiek ārstēta ar imiglicerāzes enzīmu aizstājterapiju, var pāriet uz VPRIV terapiju, lietojot zāles tādās pašās devās un tikpat bieži.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Gados vecākus pacientus var ārstēt ar tādām pašām devām (15 līdz 60 vienības/kg) kā citus pieaugušos pacientus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām par alfa velaglicerāzes farmakokinētiku un farmakodinamiku, devas koriģēšana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām par alfa velaglicerāzes farmakokinētiku un farmakodinamiku, devas koriģēšana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Divdesmit no 94 pacientiem (21 %), kas saņēma alfa velaglicerāzi klīnisko pētījumu laikā, bija bērni vai pusaudži (4 līdz 17 gadi). Drošības un efektivitātes raksturlielumi pediatriskajā populācijā un pieaugušajiem pacientiem bija līdzīgi (vairāk informācijas skatīt 5.1. apakšpunktā). Dati par paša pacienta vai pacienta aprūpētāja mājas apstākļos veiktu infūziju pediatriskajā populācijā ir ļoti ierobežoti.

Alfa velaglicerāzes drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 4 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tikai intravenozai lietošanai.

Jāievada 60 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Jālieto caur 0,2 vai 0,22 µm filtru.

Zāļu ievadīšanu mājas apstākļos, ko veiks veselības aprūpes speciālists vai pašrocīgi (tas ir pacienta aprūpētājs vai paši pacienti) var apsvērt pacientiem, kuri ir saņēmuši vismaz trīs infūzijas un labi tās panesa. Lēmums par zāļu infūziju veikšanu mājas apstākļos ir jāpieņem pēc stāvokļa izvērtēšanas un saskaņā ar ārstējošā ārsta rekomendācijām. Pašrocīga ievadīšana jo īpaši ir rūpīgi jāuzrauga ārstējošajam ārstam, un tai ir jānotiek atbildīga pieaugušā klātbūtnē.

Ārstējošajam ārstam ir jāpārlicinās, ka persona, kura mājas apstākļos ievadīs alfa velaglicerāzi, ir atbilstoši apmācīta. Zāles ievadot mājas apstākļos, devai un infūzijas ātrumam jābūt nemainīgam, un to drīkst mainīt tikai ārstējošā ārsta uzraudzībā. Atbilstīgam medicīniskam atbalstam, kas nozīmē arī neatliekamās palīdzības sniegšanā adekvāti izglītotos speciālistus, jābūt nekavējoties pieejamam, kad tiek ievadīta alfa velaglicerāze. Ja attīstās anafilaktiska vai cita akūta reakcija, infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk piemērota ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Turpmākās infūzijas var būt jāveic ārstniecības iestādē.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām pacientiem, starp tām ir arī simptomi, kas atbilst anafilaksei. Vairākums paaugstinātas jutības reakciju parasti attīstās ne vēlāk kā 12 stundas pēc infūzijas. Paaugstinātas jutības simptomi, par kuriem ziņots

visbiežāk, ir slikta dūša, izsitumi, aizdusa, sāpes mugurā, diskomforts krūškurvī (arī spiedoša sajūta krūškurvī), nātrene, artralģija un galvassāpes.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistīta reakcija tiek definēta kā jebkura blakusparādība uz zālēm, kas attīstās 24 stundās pēc alfa velaglicerāzes infūzijas sākšanas. Klīniskajos pētījumos ar infūziju saistītās reakcijas (*infusion-related reactions – IRR*) bija visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ārstētajiem pacientiem. *IRR* bieži izpaužas kā paaugstinātas jutības reakcija. Paaugstinātas jutības simptomi, par kuriem ziņots visbiežāk, ir slikta dūša, izsitumi, aizdusa, sāpes mugurā, diskomforts krūškurvī (arī spiedoša sajūta krūškurvī), nātrene, artralģija un galvassāpes. Par simptomiem, kas atbilst anafilaksei, ziņots pacientiem klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā. Līdzās simptomiem, kas tiek saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju, *IRR* var izpausties kā nogurums, reibonis, drudzis, asinsspiediena paaugstināšanās, nieze, neskaidra redze vai vemšana. Iepriekš neārstētiem pacientiem ar infūziju saistītās reakcijas lielākoties radās pirmo 6 terapijas mēnešu laikā.

Ar infūziju saistītu reakciju profilakse un pārvaldība, ieskaitot paaugstinātas jutības reakcijas

Aprūpējot pacientus, kuriem radušās ar infūzijām saistītas reakcijas, jāvadās no reakciju smaguma pakāpes, un aprūpei jāietver infūzijas ātruma samazināšana, terapija ar tādām zālēm kā antihistamīni, pretinātruma līdzekļi un/vai kortikosteroīdi, un/vai ārstēšanas pārtraukšana un atsākšana ar pagarinātu infūzijas laiku.

Paaugstinātas jutības reakciju (arī anafilakses) attīstības riska dēļ atbilstīgam medicīniskam atbalstam, kas nozīmē arī neatliekamās palīdzības sniegšanā adekvāti izglītotus speciālistus, jābūt nekavējoties pieejamam, kad tiek ievadīta alfa velaglicerāze. Ja ārstniecības iestādē vai mājas apstākļos attīstās anafilaktiska vai citas akūtas reakcijas, infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk piemērota ārstēšana. Pacientiem, kam anafilakse attīstās mājas apstākļos, jāapsver ārstēšanas turpināšana ārstniecības iestādē.

Piesardzība jāievēro to pacientu ārstēšanā, kam pret alfa velaglicerāzi vai citu enzīmu aizstājterapiju izpaukušies paaugstinātas jutības simptomi.

Gadījumos, kad bijusi nepieciešama simptomātiska ārstēšana, turpmākas reakcijas iespējams novērst, veicot premedikāciju ar antihistamīniem un/vai kortikosteroīdiem.

Imunitātes veidošanās

Antivielu pret alfa velaglicerāzi veidošanās var būt attiecināma uz reakcijām, kas saistītas ar infūziju, tostarp alerģiska tipa hipersensitivitātes reakcijām. Reģistrācijai nepieciešamajos klīniskajos pētījumos vienam no 94 pacientiem (1%) izveidojās IgG grupas antivielas pret alfa velaglicerāzi. Šajā vienā gadījumā antivielu neitralizēšanas spēju noteica ar *in vitro* testa starpniecību. IgE antivielas pret alfa velaglicerāzi neizveidojās nevienam pacientam.

Pēcreģistrācijas posms

Pēcreģistrācijas pētījuma pagarinājumā vienam pacientam izveidojās IgG antivielas pret VPRIV. Turklāt pēcreģistrācijas posmā tika saņemti ziņojumi par dažiem pozitīviem neitralizējošu antivielu gadījumiem un efekta trūkumu.

Ja ārstam ir aizdomas par efekta trūkumu/zudumu, kas var būt saistīts ar antivielu veidošanos, pacientam pēc ārsta ieskatiem var veikt antivielu noteikšanas analīzi. Vairāk informācijas par antivielu testēšanas pakalpojumu pieprasīšanu uzziniet, izmantojot adresi medinfoEMEA@takeda.com.

Nātrijs

Šīs zāles satur 12,15 mg nātrija katrā flakonā – kas ir līdzvērtīgi 0,6 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Polisorbāts 20

Šīs zāles satur 0,484 mg polisorbāta 20 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,11 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Pacientēm ar Gošē slimību, kurām iestājas grūtniecība, grūtniecības un dzemdību laikā iespējama palielināta slimības aktivitāte. Grūtniecības gadījumā nepieciešams riska un ieguvuma novērtējums sievietēm ar Gošē slimību, kuras plāno grūtniecību.

Grūtniecība

Dati par alfa velaglicerāzes lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. Lai individualizētu terapiju, nepieciešama grūtniecības un Gošē slimības klīnisko izpausmju rūpīga novērošana. Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Barošana ar krūti

Informācija par alfa velaglicerāzes/metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav pietiekama. Velaglicerāze ir bēta-glikocerebrozidāzes sintētiska forma, kas ir cilvēka piena normāla sastāvdaļa. Pētījumos ar citām enzīma formām mātes pienā ir atklāti ļoti zemi enzīma līmeņi. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar VPRIV jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par auglības traucējumiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

VPRIV neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nopietnākās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos pacientiem bija paaugstinātas jutības reakcijas (2,1%).

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija ar infūziju saistītas reakcijas (39,4%). Visbiežāk novērotie ar infūzijām saistīto reakciju simptomi bija šādi: galvassāpes, reibonis, hipotensija, hipertensija, slikta dūša, nogurums/astēnija, kā arī drudzis/paaugstināta ķermeņa temperatūra (vairāk informācijas skatīt 4.4. apakšpunktā). Vienīgā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, bija ar infūziju saistīta reakcija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību, ir uzskaitītas 1. tabulā. Informācija atbilstoši MedDRA konvencijai sakārtota pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma. Biežums definēts kā “ļoti bieži” ($\geq 1/10$), “bieži” ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un “retāk” ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots, pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību lietojot VPRIV

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības		
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstinātas jutības reakcijas (starp tām ir alerģiskais dermatīts un anafilaktiskas*/anafilaktoīdas reakcijas)	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reibonis		
Acu bojājumi			Neskaidra redze*
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		Aizdusa*	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija, hipotensija, pietvīkums	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vēdersāpes/sāpes vēdera augšējā daļā	Slikta dūša	Vemšana*
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nātrene, nieze*	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Kaulu sāpes, artralģija, muguras sāpes		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ar infūziju saistīta reakcija, astēnija/nogurums, pireksija/paaugstināta ķermeņa temperatūra	Diskomforts krūškurvī*	
Izmeklējumi		Paildzināts aktivētais parciālais tromboplastīna laiks, pozitīvs neitralizējošo antivielu titrs	

* Nevēlamās blakusparādības, kas noteiktas pēcreģistrācijas periodā

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Vemšana

Dažos gadījumos vemšana var būt nopietna un smaga. Vemšana visbiežāk notiek infūzijas laikā un līdz 24 stundām pēc infūzijas.

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti no 65 gadu vecuma, VPRIV drošuma profils bija līdzīgs kā citiem pieaugušajiem pacientiem novērotais.

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās bērni un pusaudži no 4 līdz 17 gadu vecumam, VPRIV drošuma profils bija līdzīgs kā pieaugušajiem novērotais.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir pieejama ierobežota informācija par alfa velaglicerāzes pārdozēšanu. Vairumā gadījumu, kad ziņots par pārdozēšanu, netika novērotas papildu nevēlamas blakusparādības. Tomēr nejaušas vai tīšas pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro un jāveic simptomātiska un atbalstoša terapija. Antidots nav pieejams. Alfa velaglicerāzes maksimālā deva klīniskajos pētījumos bija 60 vienības/kg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, enzīmi, ATĶ kods: A16AB10.

Darbības mehānisms

Gošē slimība ir autosomāla recesīva slimība, ko izraisa mutācija GBA gēnā, kuras rezultāts ir lizosomālā enzīma bēta glikocerebrozidāzes deficīts. Šī enzīma deficīts izraisa glikocerebrozīda uzkrāšanos, galvenokārt makrofāgos, kuri pārvēršas putu šūnās jeb “Gošē šūnās”. Šī lizosomālās glabāšanas traucējuma (LGT) gadījumā klīnisko izpausmju pamatā ir Gošē šūnu izplatība aknu, liesas, kaulu smadzeņu, skeleta un plaušu šūnās. Glikocerebrozīda uzkrāšanās aknās un liesā noved pie organomegālijas. Slimībai skarot kaulus, izveidojas skeleta novirzes un deformācija, kā arī kaulu sāpju krīzes. Uzkrāšanās kaulu smadzenēs un liesas sekvestrācija izraisa klīniski nozīmīgu anēmiju un trombocitopēniju.

VPRIV aktīvā viela ir alfa velaglicerāze, ko iegūst ar gēnu aktivācijas tehnoloģijas palīdzību, izmantojot cilvēka šūnu līniju. Alfa velaglicerāze ir glikoproteīns. Monomēra lielums ir aptuveni 63 kDa, to veido 497 aminoskābes, un aminoskābju secība ir tāda pati kā dabiskajā cilvēka enzīmā glikocerebrozidāzē. Molekulai ir 5 iespējamās N-glikolizācijas vietas, no kurām četras ir aizņemtas.

Alfa velaglicerāzi iegūst tādā veidā, lai tā saturētu galvenokārt augstākos mannozes tipa glikānus, veicinot enzīma internalizāciju fagocītiskajās mērķa šūnās, tam iedarbojoties uz mannozes receptoru.

Alfa velaglicerāze papildina vai aizstāj bēta glikocerebrozidāzi – enzīmu, kurš lizosomā katalizē glikocerebrozīda hidrolīzi līdz glikozei un keramīdam, samazinot uzkrātā glikocerebrozīda daudzumu un koriģējot Gošē slimības patofizioloģiju. Alfa velaglicerāze pacientiem ar 1. tipa Gošē slimību paaugstina hemoglobīna koncentrāciju un palielina trombocītu skaitu, kā arī samazina aknu un liesas apjomu.

Pētījumos 025EXT un 034 pacientiem piedāvāja saņemt terapiju mājas apstākļos. Pētījumā 025EXT 7 no 10 pacientiem vismaz vienu reizi 60 mēnešu laikā saņēma terapiju mājas apstākļos. Pētījumā 034 25 no 40 pacientiem vismaz vienu reizi 12 mēnešu pētījuma laikā saņēma terapiju mājas apstākļos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījumi, kuros piedalījušies iepriekš neārstēti pacienti

Pētījums 025 bija 9 mēnešus ilgs nemaskēts pētījums, kurā piedalījās 12 pieauguši pacienti (vecums ≥ 18 gadi), kam iepriekš nebija veikta EAT (to definēja kā neveiktu EAT vismaz 12 mēnešus pirms iestāšanās pētījumā). Pirmajiem 3 pacientiem alfa velaglicerāzi sākotnēji lietoja, kāpinot devu (15, 30, 60 vienības/kg), bet pārējiem 9 pacientiem ārstēšanu sāka ar 60 vienībām/kg.

Pēc alfa velaglicerāzes terapijas uzsākšanas, salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, klīniski nozīmīgu hemoglobīna koncentrācijas un trombocītu skaita rādītāju uzlabojumu novēroja jau pēc 3 mēnešiem, bet aknu un liesas apjoma rādītāju uzlabojumu – gan pēc 6, gan 9 mēnešiem.

Desmit pacienti, kuri pabeidza dalību pētījumā 025, iesaistījās nemaskētā pētījuma pagarinājumā (025EXT); 8 no šiem pacientiem pētījumu pabeidza. Pēc vismaz 12 mēnešus ilgas nepārtrauktas ārstēšanas ar alfa velaglicerāzi visiem pacientiem bija iespējama alfa velaglicerāzes devas pakāpeniska samazināšana no 60 uz 30 vienībām/kg, kad bija sasniegti vismaz 2 no 4 “1. gada” EAT mērķiem EAT 1. tipa Gošē slimības gadījumā. Pacienti saņēma VPRIV devā no 30 līdz 60 vienībām/kg (vidējā deva 35 vienības/kg) katru otro nedēļu līdz 84 mēnešus (7 gadus). Ārstēšanas laikā tika demonstrēta ilgstoša klīniskā aktivitāte, kas izpaudās kā hemoglobīna koncentrācijas un trombocītu skaita rādītāju uzlabojums un aknu un liesas apjoma samazinājums.

Sasniedzot 57. mēnesi 8 no 8 pacientiem mugurkaula jostas daļas kaula smadzeņu slodzes (Bone Marrow Burden – BMB) punktu skaits saskaņā ar MRI rezultātiem bija samazinājies par vismaz 2. punktiem. Pozitīvas mugurkaula jostas daļas un augšstilba kaula kakliņa vidējā kaula minerālā blīvuma (Bone Mineral Density – BMD) standartvērtības (Z-score) izmaiņas, salīdzinot ar izejas datiem, tika konstatētas attiecīgi 24. mēnesī (0,4; 95% TI 0,1 - 0,7) un 33. mēnesī (0,4; 95% TI 0,2 - 0,6). Pēc septiņiem ārstēšanas gadiem standartvērtība, salīdzinot ar izejas datiem, bija pieaugušas vidēji par 0,7 (95% TI 0,4 - 1,0) mugurkaula jostas daļai un 0,5 (95% TI 0,2 - 0,7) augšstilba kaula kakliņam. Saskaņā ar PVO kaulu blīvuma klasifikāciju, stāvokļa pasliktināšanās, salīdzinot ar izejas datiem, netika konstatēta nevienam pacientam.

Pētījums 032 bija 12 mēnešus ilgs nejaušināts, dubultmaskēts paralēlo grupu efektivitātes pētījums, kurā bija iesaistīti 25 pacienti vecumā no 4 gadiem, kam iepriekš nebija veikta EAT (to definēja kā neveiktu EAT vismaz 30 mēnešus pirms iestāšanās pētījumā). Pacientiem bija jābūt ar Gošē slimību saistītai anēmijai un trombocitopēnijai vai organomegālijai. Pacientus nejaušināja, lai viņi katru otro nedēļu saņemtu alfa velaglicerāzi vai nu devā 45 vienības/kg (N = 13), vai 60 vienības/kg (N = 12).

Alfa velaglicerāze devā 60 vienības/kg, lietota intravenozi katru otro nedēļu, salīdzinājumā ar sākotnējiem datiem uzrādīja klīniski nozīmīgu vidējās hemoglobīna koncentrācijas pieaugumu (+2,4 g/dl) un trombocītu skaita palielināšanos ($+50,9 \times 10^9/l$); aknu apjoms samazinājās no 1,46 reizes pārsniegtas normas līdz 1,22 reizes pārsniegtai normai (vidējais samazinājums 17 %), un liesas apjoms samazinājās no 14,0 reizes pārsniegtas normas līdz 5,75 reizes pārsniegtai normai (vidējais samazinājums 50 %). 45 vienību/kg grupā novēroja nozīmīgu hemoglobīna koncentrācijas un

trombocītu skaita pieaugumu (attiecīgi +2,4 g/dl un +40.9 x 10⁹/l); aknu apjoms samazinājās no 1,40 reizes pārsniegtas normas līdz 1,24 reizes pārsniegtai normai (vidējais samazinājums 6 %), savukārt liesas apjoms no 14,5 reizes pārsniegtas normas samazinājās līdz 9,50 reizes pārsniegtai normai (vidējais samazinājums 40 %).

Pētījums 039 bija 9 mēnešus ilgs nejaušināts, dubultmaskēts vismaz vienlīdzīgas iedarbības pētījums, ietverot aktīvu salīdzinošo preparātu (imiglicerāzi), kurā bija iesaistīti 34 pacienti vecumā no 4 gadiem, kam iepriekš nebija veikta EAT (to definēja kā neveiktu EAT vismaz 12 mēnešus pirms iestāšanās pētījumā). Pacienti bija jābūt ar Gošē slimību saistītai anēmijai un trombocitopēnijai vai organomegālijai. Pacienti katru otro nedēļu saņēma vai nu 60 vienības/kg alfa velaglicerāzes (N = 17), vai 60 vienības/kg imiglicerāzes (N = 17).

Vidējais absolūtais hemoglobīna koncentrācijas pieaugums pēc 9 mēnešus ilgas ārstēšanas ar alfa velaglicerāzi salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem bija 1,624 g/dl (±0,223 SN). Tika pierādīts, ka šāds hemoglobīna koncentrācijas pieaugums klīniski un statistiski bija vismaz līdzvērtīgs tam, ko novēroja ar imiglicerāzi [vidējā izmaiņu atšķirība starp abiem terapijas veidiem no pētījuma sākuma līdz 9 mēnešu perioda beigām (alfa velaglicerāze – imiglicerāze): 0,135 g/dl]. Attiecībā uz trombocītu skaitu un aknu un liesas izmēra izmaiņām, kā arī uz laiku līdz pirmajai hemoglobīna vērtības atbildreakcijai (ko definēja kā koncentrācijas pieaugumu par 1 g/dl, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem) pēc 9 mēnešus ilgas ārstēšanas ar alfa velaglicerāzi statistiski nozīmīgas atšķirības starp alfa velaglicerāzi un imiglicerāzi nenovēroja.

Pētījums, kurā piedalījās pacienti, kam tika veikta pāreja no imiglicerāzes terapijas uz VPRIV

Pētījums 034 bija 12 mēnešus ilgs nemaskēts drošuma pētījums, kurā bija iesaistīti 40 pacienti vecumā no 4 gadiem, kas iepriekš vismaz 30 mēnešus pēc kārtas bija saņēmuši ārstēšanu ar imiglicerāzi devās no 15 līdz 60 vienībām/kg. Pacienti vismaz 6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā bija jābūt lietojušiem nemainīgu imiglicerāzes devu. Veicot ārstēšanu ar alfa velaglicerāzi, tika izmantots tāds pats vienību skaits un ārstēšanas shēma kā imiglicerāzes terapijas gadījumā. Hemoglobīna koncentrāciju un trombocītu skaitu novērtēja kā izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, ko definēja kā rādītājus, kurus noteica, noslēdzot pacientu ārstēšanu ar imiglicerāzi.

Pacienti, kuriem tika veikta pāreja no imiglicerāzes uz alfa velaglicerāzi, hemoglobīna koncentrācija un trombocītu skaits 12 mēnešus ilgās ārstēšanas gaitā saglabājās terapeitiskajās robežās.

Pētījums 058 bija atklāts klīniskais drošuma pētījums 211 pacientiem, tostarp 205 pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar imiglicerāzi, 6 iepriekš neārstētiem pacientiem un 57 pacientiem, kuru vecums ir 65 gadi un vairāk (56 no 57 bija pārgājuši no imiglicerāzes uz alfa velaglicerāzi). Pacienti, kuriem nomainīja terapiju no imiglicerāzes, saņēma alfa velaglicerāzes infūzijas reizi divās nedēļās ar tādu pašu vienību skaitu, kāds atbilst imiglicerāzes devai 15 – 60 vienības/kg. Pacienti, kas iepriekš lietojuši < 15 vienības/kg devu, saņēma alfa velaglicerāzes devu 15 vienības/kg.

Ar imiglicerāzi iepriekš ārstēti pacienti saņēma vidēji 8 alfa velaglicerāzes infūzijas, un vidējais ārstēšanas ilgums bija 15,1 nedēļa. Drošuma īpašības šiem pacientiem bija līdzīgas tām, kādas novērotas citos klīniskos pētījumos. Tikai 1 no 163 pacientiem pētījuma laikā radās antivielas pret alfa velaglicerāzi.

Turklāt pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar imiglicerāzi, vidējā hemoglobīna koncentrācija un trombocītu skaits saglabājās visu pētījuma laiku un bija normas robežās.

Pētījuma pagarinājums 044

Atklātā pētījuma pagarinājumā iesaistījās kopā 95 pacienti (73 pieaugušie un 22 pediatrijas pacienti), kas bija piedalījušies pētījumā 032, 034 un 039, un šie pacienti tika ārstēti ar alfa velaglicerāzi. 57 pacienti iepriekš nebija ārstēti. Visiem pacientiem vismaz 2 gadus veica EAT, un pacientus novēroja vidēji 4,5 gadus (min. 2,3 gadi, maks. 5,8 gadi).

Šajā pētījumā pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti, pēc 24 ārstēšanas mēnešiem tika novērtēta hemoglobīna koncentrācija, trombocītu skaits, aknu apjoms un liesas apjoms. Rezultāti sniegti 2. tabulā.

2. tabula. Rezultāti 24. mēnesī – izmaiņas, salīdzinot ar izejas datiem – pētījuma 044 ITT populācija

Klīniskie parametri	Kopējā alfa velaglicerāzes grupa (N = 39) - Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar izejas datiem (95% TI)	Pacienti, kuri 9 mēnešus tika ārstēti ar imiglicerāzi un pēc tam 15 mēnešus ar alfa velaglicerāzi (N = 16) - Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar izejas datiem (95% TI)	Pacienti, kuri pārtrauca ilgstošu imiglicerāzes terapiju un sāka lietot alfa velaglicerāzi (N = 38) - Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar izejas datiem (95% TI)
Hemoglobīna koncentrācija (g/dl)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Trombocītu skaits (x 10 ⁹ /l)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Normalizēts aknas apjoms* (% no ķermeņa masas)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Normalizēts liesas apjoms* (% no ķermeņa masas) [§]	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, -0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)
[§] Nav iekļauti pacienti, kuriem ir splenektomija. N = 30, 6 un 34 trīs norādītajām grupām. * Aknas un liesas apjoms ir normalizēts kā procentuālā daļa no ķermeņa masas. Normāla liesa tiek noteikta kā 0,2% no ķermeņa masas; normāla akna kā 2,5% no ķermeņa masas Piezīme. Attiecībā uz nepastāvīgi trūkstošiem datiem tika izmantota aprēķināšana.			

Šajā pētījumā tika novērtēts BMD, izmantojot mugurkaula jostas daļas un augšstilba kaula kakliņa duālās enerģijas rentgenstaru absorbcimetriju. 31 iepriekš neārstēta, pieauguša pacienta grupā, kas ārstēta ar alfa velaglicerāzi, mugurkaula jostas daļas BMD vidējās standartvērtība izejas datus bija -1,820 (95% TI: -2,21, -1,43) un 24 mēnešus pēc ārstēšanas ar alfa velaglicerāzi, pieauga par 0,62 (95% TI: 0,39, 0,84), salīdzinot ar izejas datiem. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pacientiem, kas iepriekš nebija ārstēti un 9 mēnešus lietoja imiglicerāzi, un pēc tam 15 mēnešus lietoja alfa velaglicerāzi. Pacientiem, kuri pārtrauca ilgstošu imiglicerāzes terapiju un sāka lietot alfa velaglicerāzi, mugurkaula jostas daļas BMD tika uzturēts 24 mēnešus. Turpretī netika konstatētas būtiskas augšstilba kaula kakliņa BMD izmaiņas.

Pediatriiskajā populācijā (pētīti vecumā no 4 līdz 17 gadiem) kopējā iepriekš neārstētu pacientu populācijā vidējais auguma garuma standartvērtības pieaugums tika novērots 60 terapijas mēnešus, norādot, ka alfa velaglicerāzes terapija iedarbojas labvēlīgi attiecībā uz lineāro augšanu. Līdzīga terapijas iedarbība 48 mēnešus tika novērota pediatrijas populācijai, kura 9 mēnešus lietoja imiglicerāzi un pēc tam lietoja alfa velaglicerāzi. Pediatrijas populācijai, kura pārtrauca ilgstošu imiglicerāzes terapiju un sāka lietot alfa velaglicerāzi, pētījumā 034 sākotnēji bija lielākas vidējās auguma garuma standartvērtības, un šīs vidējās auguma garuma standartvērtības laika gaitā bija stabilas.

Šī terapijas iedarbība uz hemoglobīnu, trombocītu skaitu, orgānu apjomu, kaulu minerālo blīvumu un auguma garumu saglabājās līdz pētījuma beigām.

Pētījums 402 bija IV fāzes, atklāts, vienas grupas pētījums, kurā vērtēja VPRIV ietekmi uz kaulu patoloģiju 21 pieaugušam cilvēkam ar 1. tipa Gošē slimību, kuri iepriekš nebija ārstēti. Primārā efektivitātes analīze tika veikta 16 pētāmajām personām, kuras pabeidza 24 mēnešus ilgu VPRIV terapiju, ar vecuma mediānu 46 gadi pētījuma sākumā un vidējo sākotnējo (SN) BMD standartvērtību -1,93 (0,876).

Šajā pētījumā primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija LS BMD standartvērtības izmaiņas no izejas datiem līdz 24 mēnešiem, ko noteica ar DXA metodi. Tika novērota primārā efektivitātes mērķa kritērija pozitīva tendence [LS BMD standartvērtības izmaiņas no izejas datiem līdz 24 mēnešu vidējam rādītājam (SN) 0,17 (0,394), 95% TI -0,04, 0,38]; bet ietekme nebija statistiski nozīmīga (p vērtība 0,1077). Pēc 1 ārstēšanas gada VPRIV ietekme uz LS BMD standartvērtību netika novērota.

Sekundārie mērķa kritēriji [ITT populācija: OC (novērotie gadījumi)], kā redzams 3. tabulā, atbilda iepriekšējiem pētījumiem.

3. tabula. Sekundārie mērķa kritēriji pētījumā SHP-GCB-402 – sākotnējā vidējā vērtība (SN), vidējās izmaiņas no izejas datiem līdz 24. mēnesim, 95% TI

Kliniskie parametri	Sākotnējā vidējā vērtība (SN)	Vidējās izmaiņas no izejas datiem līdz 24. mēnesim (95% TI)
Kaulu smadzeņu slodzes vērtējums (n = 13)	7,8 (2,61)	-3,0 (-4,4; -1,6)
Hemoglobīna koncentrācija (g/dl) (n = 18)	13,1 (1,30)	0,90 (0,29; 1,51)
Trombocītu skaits ($\times 10^9/l$) (n = 16)	135,3 (47,94)	69,16 (40,67; 97,64)
Normalizēts aknu apjoms (% no ķermeņa masas) (n = 15)	2,8 (0,59)	-0,45 (-0,67; -0,22)
Normalizēts liesas apjoms (% no ķermeņa masas) (n = 15)	1,0 (0,86)	-0,56 (-0,97; -0,15)
TI = ticamības intervāls; SN = standarta novirze		

Drošuma profils atbilda arī iepriekšējo pētījumu datiem; jauni drošuma signāli netika novēroti.

Pediatriiskā populācija

Zāļu lietošanu vecuma grupā no 4 līdz 17 gadiem atbalsta kontrolēti pētījumi, kuros piedalījušies pieauguši pacienti un bērni [20 no 94 pacientiem (21 %)]. Drošuma un efektivitātes raksturlielumi pediatriiskajā populācijā un pieaugušajiem pacientiem bija līdzīgi. Pētījumos atļāva iekļaut bērnus, kuru vecums ir 2 gadi un vairāk, un ir paredzams, ka drošuma un efektivitātes raksturlielumi bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem, būs līdzīgi. Taču nav pieejami dati par bērniem, kas jaunāki par 4 gadiem. Iedarbība uz auguma garumu tika novērtēta pētījumā 044 (skatīt 5.1. apakšpunkta daļu Pētījuma pagarinājums 044).

Lai izpētītu alfa velaglicerāzes EAT efektivitāti un drošumu iepriekš neārstētiem bērniem un pusaudžiem ar 3. tipa Gošē slimību, tika veikts I/II fāzes pētījums HGT-GCB-068. Tas bija daudzcentru, atvērta plānojuma pētījums, kur 6 pacientiem (kas iekļaušanas brīdī bija 2 –17 gadus veci) ar apstiprinātu 3. tipa Gošē slimības diagnozi 12 mēnešus katru otro nedēļu (*every other week – EOW*) intravenozas infūzijas veidā ievadīja 60 vienības/kg alfa velaglicerāzes.

Šajā nelielajā pētnieciskajā izpētē intravenozi ievadītas alfa velaglicerāzes neneiroloģiskas efektivitātes atrades un drošuma profils 3. tipa Gošē slimības pacientiem atbilda 1. tipa Gošē slimības pacientiem novērotajām atradēm. Šajā pētījumā nekonstatēja norādījumus par 3. tipa Gošē slimības neneiroloģisko izpausmju nozīmīgiem uzlabojumiem, izņemot vienam pacientam.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par VPRIV lietošanu visās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar 2. tipa Gošē slimību (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētiskas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm ar 1. tipa Gošē slimību nekonstatēja. Farmakokinētikas pētījumos antiviela pret alfa velaglicerāzi farmakokinētikas vērtēšanas dienās nevienam pacientam nekonstatēja. Tādēļ nebija iespējams novērtēt antivielu atbildes reakcijas ietekmi uz alfa velaglicerāzes farmakokinētiskām īpašībām.

Uzsūkšanās

Pirmajās 20 minūtēs no 60 minūšu infūzijas strauji pieauga alfa velaglicerāzes koncentrācija serumā, pēc tam stabilizējoties, un $C_{\max}$ parasti tika sasniegta 40–60 minūšu laikā pēc infūzijas sākuma. Pēc infūzijas alfa velaglicerāzes koncentrācija serumā strauji vienā vai divās fāzēs pazeminājās, un vidējais $t_{1/2}$ 15, 30, 45 un 60 vienības/kg devām bija robežās no 5 līdz 12 minūtēm.

Izkliede

Alfa velaglicerāzes farmakokinētisko raksturlielumu izmaiņas bija aptuveni lineāras (tas ir, pirmā loka), un devu intervālā no 15 līdz 60 vienībām/kg $C_{\max}$ un zemlīknes laukuma (AUC) pieaugums bija aptuveni proporcionāls devai. Izkliedes tilpums līdzsvara fāzē bija aptuveni 10 % no ķermeņa masas. Izteiktais alfa velaglicerāzes seruma klīrenss (vidēji 6,7–7,6 ml/min/kg) ir saistīts ar alfa velaglicerāzes straujo saistīšanos makrofāgos ar mannozes receptoru starpniecību.

Eliminācija

Alfa velaglicerāzes klīrenss pediatrikajā populācijā (N = 7, vecums no 4 līdz 17 gadiem) atbilda klīrensa vērtībām pieaugušajiem pacientiem (N = 15, vecums no 19 līdz 62 gadiem).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Nātrija citrāta dihidrāts (E331)
Citronskābes monohidrāts (E330)
Polisorbāts 20 (E432)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Izšķīdināts un atšķaidīts infūziju šķīdums:

Ir pierādīta šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 24 stundu laikā uzglabājot to temperatūrā 2 °C–8 °C un sargājot no gaismas.

No mikrobioloģijas viedokļa preparāts jāizlieto nekavējoties. Ja preparātu neizlieto nekavējoties, par glabāšanas ilgumu un nosacījumiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2 °C–8 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

20 ml flakonā (I tipa stikls) ar aizbāzni (butila gumija ar fluora kaučuka pārklājumu), viendaļīga izolācija un noplēšams vāciņš.

Iepakojumā ir 1, 5 un 25 flakoni. Katrs flakons satur 400 vienības pulvera infūzijas šķīduma sagatavošanai.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

VPRIV ir jāizšķīdina un jāatšķaida, un tas paredzēts tikai intravenozajām infūzijām. VPRIV paredzēts vienreizējai lietošanai, un tas jāievada caur 0,2 vai 0,22 µm filtru.

Jāizmanto aseptiskas metodes.

VPRIV jāgatavo šādi.

1. Izšķīdināšanai nepieciešamo flakonu skaitu nosaka, pamatojoties uz konkrētā pacienta ķermeņa masu un viņam parakstīto devu.
2. Vajadzīgais skaits flakonu jāizņem no ledusskapja. Katra 400 vienību flakona saturu izšķīdina 4,3 ml sterila ūdens injekcijām.
3. Veicot izšķīdināšanu, flakoni uzmanīgi jāsaskalina. Flakonus nedrīkst sakratīt. No katra flakona paņemamais tilpums ir 4,0 ml (100 vienības/ml).
4. Pirms tālākas atšķaidīšanas flakonos esošais šķīdums vizuāli jāpārbauda; tam jābūt dzidram līdz viegli lāsumainam un bezkrāsainam; ja šķīdums ir mainījis krāsu vai tajā ir redzami svešķermeņi, šķīdumu nedrīkst lietot.
5. Aprēķinātais zāļu daudzums jāpaņem no attiecīgā skaita flakonu un kopējais nepieciešamais tilpums jāatšķaida ar 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām. Uzmanīgi samaisiet atšķaidīto šķīdumu. Flakonus nedrīkst sakratīt. Infūzija jāsāk 24 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Īrija
medinfoEMA@takeda.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 26. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 23. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms VPRIV lietošanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošā materiāla saturu un formātu, tostarp par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas sistēmām un visiem pārējiem programmas aspektiem.

Izglītojošā materiāla mērķis ir sniegt ieteikumus veselības aprūpes speciālistiem par to, kā atbilstoši veikt pacientu atlasī infūziju veikšanai mājas apstākļos, optimālu zāļu dozēšanu un ievadīšanu, kā arī drošuma pārvaldību, lietojot velaglicerāzi mājas apstākļos.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur velaglicerāze tiek izplatīta, visu veselības aprūpes speciālistu, kas, kā paredzams, parakstīs, izsniegs vai lietos velaglicerāzi, kā arī pacientu/aprūpētāju rīcībā būtu turpmāk minētais izglītojošais komplekts:

- rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem;
- izglītojošs materiāls medmāsām/pacientiem/aprūpētājiem.

Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem

- Uzlabot izpratni par IRR risku, tai skaitā paaugstinātas jutības reakcijām saistībā ar velaglicerāzes lietošanu.
- KontROLSaraksts pacienta piemērotības noteikšanai pirms infūziju veikšanas uzsākšanas mājas apstākļos:
 - pacientam ārstniecības iestādē ir veiktas vismaz 3 secīgas, labi panestas velaglicerāzes infūzijas (ar infūziju saistītas reakcijas nav novērotas);
 - pacients ir novērtēts kā medicīniski stabils;
 - iepriekš ir ievērots infūziju grafiks;
 - mājas aprūpes medmāsa, pacients un/vai aprūpētājs ir apmācīts par infūzijas veikšanu mājas apstākļos, saistītajiem riskiem un rīcību neatliekamā gadījumā;
 - mājas aprūpes medmāsa, pacients un/vai aprūpētājs ir saņēmis izglītojošo materiālu medmāsām/pacientiem.
- Detalizēts VPRIV ievadīšanas procedūru apraksts.
- Visu infūziju veikšanā iesaistīto personu komunikācijas līdzeklis ir infūziju veikšanas dienasgrāmata. Tai jābūt izsniegtai pacientam/aprūpētājam. Tajā jābūt:
 - ārstējošā ārsta noteiktam infūziju veikšanas plānam, norādot devu, infūzijas ātrumu utt., kā arī visas izmaiņas;
 - ierakstiem par infūziju veicēja faktiski veiktajām infūzijām, tai skaitā pacienta veselības stāvokli pirms infūzijas, infūzijas laikā un pēc infūzijas, kā arī pasākumiem, kas veikti, reaģējot uz nevēlamu notikumu.
- Ārstam jānodrošina, ka ir pieejami premedikācijas līdzekļi un/vai zāles IRR ārstēšanai, kā arī ka medmāsa / pacients / aprūpētājs zina, kā nepieciešamības gadījumā lietot premedikācijas līdzekļus un/vai veikt ārstēšanu, konstatējot būtiskas IRR.
- Ārsts ir atbildīgs par to, lai mājas aprūpes medmāsa, pacients un/vai aprūpētājs būtu pietiekami apmācīts par sagatavošanos infūziju veikšanai, infūziju veikšanu un to dokumentēšanu, kā arī lai viņi būtu informēti par riskiem un apmācīti par atbilstošu rīcību neatliekamajos gadījumos, tai skaitā nevēlamo notikumu ziņošanu ārstējošajam ārstam.

Izglītojošs materiāls medmāsām/pacientiem/aprūpētājiem

- Zāļu pareizas sagatavošanas un ievadīšanas tehnikas apraksts.
- Uzsveriet, cik svarīgi ir ievērot ārsta noteikto devu un infūzijas ātrumu.
- Mājās ir jābūt viegli pieejamiem ārsta parakstītajiem premedikācijas līdzekļiem un/vai zālēm IRR ārstēšanai. Ir svarīgi ievērot visus norādījumus attiecībā uz premedikācijas līdzekļiem un/vai nopietnu IRR ārstēšanu, un zināt, kā tos utilizēt.
- Informācija par pazīmēm un simptomiem, kas saistīti ar IRR.
- Visu infūziju veikšanā iesaistīto personu komunikācijas līdzeklis ir infūziju veikšanas dienasgrāmata. Tai jābūt izsniegtai pacientam/aprūpētājam. Tajā jābūt:
 - ārstējošā ārsta noteiktam infūziju veikšanas plānam, ieskaitot devu, infūzijas ātrumu utt., kā arī visas izmaiņas;

- ierakstiem par faktiski veiktajām infūzijām, tai skaitā pacienta veselības stāvokli pirms infūzijas, infūzijas laikā un pēc infūzijas, kā arī pasākumiem, kas veikti, reaģējot uz nevēlamu blakusparādību.
- Neatliekamo gadījumu plānā ārsts nosaka konkrētā pacienta rīcību neatliekama gadījuma situācijā.
- Informācijai par to, cik svarīgi, lai, veicot infūzijas patstāvīgi, pacienta tuvumā vienmēr būtu aprūpētājs vai atbildīgs pieaugušais, kas spētu rīkoties saskaņā ar neatliekamo gadījumu plānu.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS – 400 VIENĪBAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VPRIV 400 vienību pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
velaglucerase alfa

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 400 vienības alfa velaglicerāzes.
Pēc izšķīdināšanas viens mililitrs šķīduma satur 100 vienības alfa velaglicerāzes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: saharoze, nātrija citrāta dihidrāts (E331), citronskābes monohidrāts (E330), polisorbāts 20 (E432).
Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons
5 flakoni
25 flakoni

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas:

Izlietot nekavējoties. Nepārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

EU/1/10/646/002 1 flakons

EU/1/10/646/005 5 flakoni

EU/1/10/646/006 25 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums neiekļaut Braila rakstu ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS – 400 VIENĪBAS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

VPRIV 400 vienību pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
velaglucerase alfa
i. v.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

VPRIV 400 vienību pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai velaglucerase alfa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir VPRIV un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms VPRIV lietošanas
3. Kā lietot VPRIV
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt VPRIV
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir VPRIV un kādam nolūkam to lieto

VPRIV ir ilgstoša enzīmu aizstājterapija (EAT), ko lieto 1. tipa Gošē slimības gadījumā

Gošē slimība rodas ģenētisku traucējumu dēļ, ko izraisa enzīms glikocerebrozidāze, kā trūkst vai kas nedarbojas. Ja šī enzīma trūkst vai tas nedarbojas, kā paredzēts, organisma šūnās uzkrājas glikocerebrozīds, kas izraisa Gošē slimības pazīmes un simptomus.

VPRIV satur vielu, ko sauc par alfa velaglicerāzi un kas ir paredzēta aizstāt trūkstozo vai bojāto enzīmu, glikocerebrozidāzi, pacientiem ar Gošē slimību.

2. Kas Jums jāzina pirms VPRIV lietošanas

Nelietojiet VPRIV šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret alfa velaglicerāzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms VPRIV lietošanas konsultējieties ar ārstu

- Ja Jūs tiekat ārstēti ar VPRIV, Jums iespējama blakusparādību rašanās infūzijas laikā vai pēc tās (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Šādi tiek sauktas ar infūziju saistītas reakcijas, un tās var izpausties kā paaugstinātas jutības reakcija ar tādiem simptomiem kā slikta dūša, izsitumi, grūtības elpojot, sāpes mugurā, nepatīkamas sajūtas krūškurvī (spiedoša sajūta krūškurvī), nātrene, sāpes locītavās vai galvassāpes.
- Ārpus paaugstinātas jutības reakciju simptomiem ar infūziju saistītās reakcijas var izpausties kā reibonis, augsts asinsspiediens, nogurums, drudzis, nieze, neskaidra redze vai vemšana. Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, **Jums nekavējoties jāziņo par to savam ārstam.**
- Jums var dot papildu zāles, lai palīdzētu ārstēt vai novērst turpmākās reakcijas. Šādas zāles var būt, piemēram, antihistamīni, pretināves līdzekļi un kortikosteroīdi.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir iepriekš bijusi ar infūziju saistīta reakcija, lietojot cita veida EAT Gošē slimības ārstēšanai.

Bērni

Nedrīkst lietot bērniem, kas jaunāki par 4 gadiem, jo nav datu par zāļu lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un VPRIV

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā un dažas nedēļas pēc dzemdībām Gošē slimība var kļūt aktīvāka. Sievietēm ar Gošē slimību, kurām iestājusies grūtniecība vai kuras plāno grūtniecību, pirms tiek lietotas šīs zāles, vēlams konsultēties ar ārstu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai VPRIV var nonākt mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms tiek lietotas šīs zāles, konsultēties ar ārstu. Pēc tam ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti vai VPRIV lietošana, ņemot vērā ieguvumu no bērna barošanas ar krūti un VPRIV lietošanas ieguvumu mātei.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

VPRIV neietekmē vai pavisam nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

VPRIV satur nātriju

Šīs zāles satur 12,15 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,6% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajam.

VPRIV satur polisorbātu 20

Šīs zāles satur 0,484 mg polisorbāta 20 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,11 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija.

3. Kā lietot VPRIV

Šīs zāles drīkst lietot tikai tāda ārsta medicīniskajā uzraudzībā, kuram ir zināšanas par Gošē slimības ārstēšanu un kurš noteiks arī to, cik daudz zāļu lielosiet.

Zāles ievada ārsts vai medmāsa intravenozas infūzijas veidā. Ārsta uzraudzībā, pēc atbilstošas ārsta un/vai medmāsas veiktas apmācības VPRIV varēs ievadīt pašrocīgi (Jūs vai Jūsu aprūpētājs). Zāles pašrocīgi ievadīt vajadzēs atbilstīga pieaugušā klātbūtnē.

Deva

Ieteicamā deva ir 60 vienības/kg, ko lieto katru otro nedēļu.

Ja Jums pašreiz ārstē Gošē slimību ar cita veida EAT un Jūsu ārsts vēlas veikt Jums pāreju uz VPRIV, sākumā Jūs varat saņemt VPRIV tādā pašā devā un tikpat bieži kā otru EAT.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

VPRIV var lietot bērniem un pusaudžiem (no 4 līdz 17 gadiem) tādās pašās devās un tikpat bieži kā pieaugušajiem.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem

VPRIV var lietot gados vecākiem cilvēkiem (vecākiem par 65 gadiem) tādās pašās devās un tikpat bieži kā pieaugušajiem.

Atbildreakcija uz ārstēšanu

Ārsts kontrolēs Jūsu atbildreakciju uz ārstēšanu un laika gaitā var mainīt Jūsu devu (palielināt vai samazināt to).

Ja Jūs labi panesat infūzijas slimnīcā, Jūsu ārsts vai medicīnas māsa var veikt Jums infūzijas arī mājas apstākļos.

Ievadīšana

VPRIV ir iepildīts flakonā kompakta pulvera veidā, ko pirms intravenozās infūzijas sajauc ar sterilu ūdeni pēc tam atšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām.

Pēc pagatavošanas Jūsu ārsts vai medicīnas māsa lietos Jums šīs zāles, pilinot vēnā (intravenoza infūzija) 60 minūšu laikā.

Pašrocīgas ievadīšanas gadījumā zāļu devu un ievadīšanas ātrumu nedrīkst mainīt, ja tam nav piekritis ārstējošais ārsts.

Ja esat lietojis VPRIV vairāk nekā noteikts

Ja uzskatāt, ka esat lietojis VPRIV vairāk nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat lietojis VPRIV mazāk nekā noteikts

Ja uzskatāt, ka esat lietojis VPRIV mazāk nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot VPRIV

Ja esat izlaidis VPRIV infūziju, sazinieties ar savu ārstu.

Ja pārtraucat lietot VPRIV

Ja pārtraucat lietot VPRIV, sazinieties ar savu ārstu. Ja pārtrauksiet ārstēšanu, Jūsu simptomi var atjaunoties. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet savam ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem) pacientiem radās smaga alerģiska reakcija ar apgrūtinātu elpošanu, nepatīkamām sajūtām krūškurvī (spiedienu krūškurvī), sliktu dūšu, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu (anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas). Bieži rodas arī tādas alerģiskas ādas reakcijas kā nātrene, izteikti izsitumi vai nieze. Ja Jums rodas kāda no šīm reakcijām, nekavējoties informējiet ārstu.

Lielākā daļa blakusparādību, tostarp alerģiskās reakcijas, radās infūzijas laikā vai neilgi pēc tās. Tās ir ar infūziju saistītas reakcijas.

- Ja reakcija ir smaga, klīnikā ārsts nekavējoties pārtrauks intravenozo infūziju un sniegs Jums atbilstošu medicīnisko ārstēšanu.
- Ja zāles tiek ievadītas mājās un rodas nopietna ar infūziju saistīta reakcija, tostarp anafilakse, **nekavējoties pārtrauciet infūziju, vēršieties pēc neatliekamās medicīniskās palīdzības** un sazinieties ar ārstu.
- Ja reakcijas ir smagas un/vai zūd šo zāļu iedarbība, ārsts veiks asins analīzi, lai noteiktu antivielas, kas var ietekmēt ārstēšanas iznākumu.
- ārsts vai medmāsa var pieņemt lēmumu turpināt VPRIV ievadīšanu pat tad, ja Jums rodas ar infūziju saistīta reakcija. Jūsu veselības stāvoklis tiks rūpīgi uzraudzīts.

Citas ar infūziju saistītas reakcijas, kas radās ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), ietver: galvassāpes, reiboni, drudzi/palielinātu ķermeņa temperatūru, muguras sāpes, locītavu sāpes un nogurumu, kā arī augstu asinsspiedienu (bieži ziņots), neskaidru redzi un vemšanu (ziņots retāk). Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties informējiet ārstu.

Citas blakusparādības ietver

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ir:

- kaulu sāpes,
- vājums/spēka trūkums,
- sāpes vēderā.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir:

- pagarināts asiņošanas apstāšanās laiks pēc griezumam vai izraisīt vieglu/spontānu, asiņošanu/vieglu ievainojamību,
- ādas pietvīkums,
- paātrināta sirdsdarbība,
- izsitumi/nātrene,
- antivielu izveidošanās pret VPRIV (skatīt 2. punktu),
- pazemināts asinsspiediens.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt VPRIV

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes marķējuma pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas:

Izlietot nekavējoties. Nepārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.

Šķīdumu nedrīkst lietot, ja tas mainījis krāsu vai tajā redzami svešķermeņi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko VPRIV satur

- Aktīvā viela ir alfa velaglicerāze.
Katrs flakons satur 400 vienības alfa velaglicerāzes.
Pēc atšķaidīšanas vienā mililitrā šķīduma ir 100 vienības alfa velaglicerāzes.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrija citrāta dihidrāts (E331), citronskābes monohidrāts (E330) un polisorbāts 20 (E432) (skatīt 2. sadaļu „VPRIV satur nātriju” un „VPRIV satur polisorbātu 20”).

VPRIV ārējais izskats un iepakojums

20 ml stikla flakons, kurā ir balts vai dzeltenbalts pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Iepakojumā 1, 5 vai 25 flakoni.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

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

Drugsales Ltd
Tel: 356 21419070
safety@drugsalesltd.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
medinfoEMA@takeda.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

VPRIV ir pulveris infūzijām paredzēta šķīduma pagatavošanai. To nepieciešams atšķaidīt, un tas paredzēts intravenozām infūzijām. VPRIV ir vienreizējai lietošanai un jāievada caur 0,2 vai 0,22 µm filtru. Iznīciniet visu neizlietoto šķīdumu. VPRIV nedrīkst ievadīt infūzijas veidā kopā ar citiem preparātiem vienas infūzijas laikā, jo nav novērtēta šī šķīduma saderība ar citiem preparātiem. Viss infūzijas tilpums jāievada 60 minūšu laikā.

Izmantojiet aseptiskas metodes.

VPRIV jāsatgavo šādi:

1. Nosakiet izšķīdināšanai nepieciešamo flakonu skaitu, pamatojoties uz konkrētā pacienta ķermeņa masu un viņam parakstīto devu.
2. Izņemiet vajadzīgo skaitu flakonu no ledusskapja. Izšķīdiniet katra flakona saturu, izmantojot sterilu ūdeni injekcijām:

Flakona izmērs	Sterils ūdens injekcijām
400 vienības	4,3 ml

3. Pirms šķīdināšanas uzmanīgi saskalojiet flakonus. Nesakratīt.
4. Pirms atšķaidīšanas vizuāli pārbaudiet flakonos esošo šķīdumu; tam jābūt dzidram līdz viegli lāsumainam un bezkrāsainam; ja šķīdums ir mainījis krāsu vai tajā ir redzami svešķermeņi, šķīdumu nedrīkst lietot.
5. Paņemiet aprēķināto zāļu tilpumu no attiecīga skaita flakonu. Flakonā var palikt neliels daudzums preparāta.

Flakona izmērs	Iegūstamais tilpums
400 vienības	4,0 ml

6. Atšķaidiet kopējo nepieciešamo tilpumu ar 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda infūziju šķīduma. Uzmanīgi saskalojiet. Nesakratiet. Sāciet infūziju 24 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

No mikrobioloģijas viedokļa izlietojiet preparātu nekavējoties. Ja preparāts netiek izlietots nekavējoties, par glabāšanas ilgumu un nosacījumiem pirms lietošanas atbild lietotājs. Nepārsniedziet 24 stundas temperatūrā 2 °C –8 °C.

Neizmetiet zāles kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Iznīciniet neizlietotās zāles vai izlietos materiālus atbilstoši vietējām prasībām.

Reģistrēšana

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, skaidri reģistrējiet lietoto zāļu nosaukumu un sērijas numuru.