

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VPRIV 400 Ünite İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak için Toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir flakon 400 Ünite* velagluseraz alfa** ihtiva eder.
Sulandırıldıktan sonra çözeltinin 1 mL'si 100 Ünite velagluseraz alfa ihtiva eder.

*Enzim ünitesi, dakikada ve 37°C sıcaklıkta 1 mikromol p-nitrofenil β-D-glukopiranozidi p-nitrofenole dönüştürmek için gerekli enzim miktarı olarak tanımlanır.

**Rekombinant DNA teknolojisi ile HT-1080 insan fibroblast hücre hattında elde edilir.

Yardımcı madde(ler):

Bir flakon 12,15 mg sodyum ihtiva eder.

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için toz.
Beyaz ila beyazımsı toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VPRIV, tip 1 Gaucher hastalığı olanlarda uzun dönem enzim replasman tedavisi (ERT) için endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

VPRIV tedavisi, Gaucher hastalığı tedavisinde deneyimli bir hekim gözetiminde yapılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, iki haftada bir uygulanan 60 Ünite/kg'dir.

Doz ayarlaması, tedavinin amacına ulaşmasına ve idamesine göre hastaya özgü olabilir. Klinik çalışmalarda iki haftada bir 15 ila 60 Ünite/kg'lık arasında değişen dozlar değerlendirilmiştir. 60 Ünite/kg'nin üzerindeki dozlar çalışılmamıştır.

Uygulama Şekli:

Yalnızca intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.
İntravenöz infüzyon süresi 60 dakikadır.
0,22 mikrometrelik filtre ile uygulanmalıdır.

Yalnızca en az üç doz infüzyon uygulanan ve aynı zamanda tedaviyi iyi tolere eden hastalarda bir sağlık çalışanının gözetimi altında evde uygulanabilir. Velagluseraz alfa uygulanırken acil durumlar için yeterli şekilde eğitilmiş personel dahil uygun tıbbi destek hazır bulundurulmalıdır. Eğer anafilaktik veya diğer akut reaksiyonlar meydana gelirse, derhal infüzyon kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama öncesinde tıbbi ürünün sulandırılması ve seyreltilmesine ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Velagluseraz alfanın mevcut bilinen farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir. Bkz. Bölüm 5.2.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş), diğer erişkin hastalar ile aynı doz aralığında tedavi edilebilir (15 ila 60 Ünite/kg). Ayrıntılı bilgi için Bölüm 5.1'e bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

Klinik çalışmalar sırasında velagluseraz alfa ile tedavi edilen 94 hastanın 20'si (%21) pediyatrik ve adolesan yaş aralığında idi (4 ila 17 yaş). Güvenlilik ve etkililik profilleri, pediyatrik ve erişkin hastalarda benzerdi. Ayrıntılı bilgi için Bölüm 5.1'e bakınız.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Hipersensitivite:

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde, anafilaksi ile tutarlı semptomlar dahil, hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Hipersensitivite reaksiyonları çoğunlukla infüzyon sonrası 12 saat içinde meydana gelir.

En sık raporlanan hipersensitivite semptomları bulantı, döküntü, dispne, sırt ağrısı, göğüste rahatsızlık (göğüste sıkışma dahil), ürtiker, artralji ve baş ağrısını içermektedir.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar:

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyon, velagluseraz alfa infüzyonuna başlanmasından sonra 24 saat içinde meydana gelen herhangi bir advers reaksiyon olarak tanımlanır.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar (İİR), klinik çalışmalarda tedavi edilen hastalarda en sık gözlenen advers reaksiyonlardır. İİR sıklıkla hipersensitivite reaksiyonu olarak görülür. En sık raporlanan hipersensitivite reaksiyonları bulantı, döküntü, dispne, sırt ağrısı, göğüste rahatsızlık (göğüste sıkışma dahil), ürtiker, artralji ve baş ağrısını içermektedir. Klinik çalışma hastalarında ve pazarlama sonrası deneyimde, anafilaksi ile tutarlı semptomlar raporlanmıştır. Hipersensitivite ile ilişkili semptomlar haricindeki İİR'ler halsizlik, baş dönmesi, pireksi, hipertansiyon ve kaşıntıdır. Daha önce tedavi edilmemiş hastalarda, infüzyon ile ilişkili reaksiyonların büyük bir çoğunluğu tedavinin ilk 6 ayında gözlenmiştir.

Hipersensitivite reaksiyonları dahil infüzyon ile ilişkili reaksiyonlardan korunma ve yönetimi
İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonların tedavisi, reaksiyonun şiddetine göre yapılmalı ve şu önlemleri içermelidir: infüzyon hızının yavaşlatılması, antihistaminikler, antipiretik ve/veya kortikosteroid tedavisi ve/veya tedavinin sonlandırılması ve infüzyon süresini artırarak tedaviye yeniden başlanması.

Anafilaksi dâhil hipersensitivite reaksiyonlarına ilişkin risk nedeniyle, velagluseraz alfa uygulanırken acil durumlar için yeterli şekilde eğitilmiş personel dahil uygun tıbbi destek hazır bulundurulmalıdır. Eğer anafilaktik veya diğer akut reaksiyonlar meydana gelirse, klinik veya ev ortamında, derhal infüzyon kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır

Evde uygulanan ve anafilaksi geliştiren hastalar için tedaviye klinik ortamda devam edilmesi değerlendirilmelidir.

Antihistaminikler ve/veya kortikosteroidler ile yapılan ön tedavi, semptomatik tedavinin gerekli olduğu durumlarda müteakip reaksiyonların gelişmesini önleyebilir.

İmmünojenisite:

Antikorlar, velagluseraz alfa kullanımı ile ortaya çıkan tedaviye bağlı reaksiyonların gelişmesinde rol oynayabilir. Bu ilişkiyi daha ileri değerlendirmek için, şiddetli infüzyon ile ilişkili reaksiyonlarda ve etki eksikliği veya kaybı durumunda, hastalarda antikor bakılmalı ve sonuçlar firmaya bildirilmelidir.

Klinik çalışmalarda, 94 hastanın 1'inde (%1) velagluseraz alfaya karşı IgG sınıfı antikor gelişmiştir. Bu tek olguda, antikorların *in vitro* test ile nötralizan olduğu bulunmuştur. Bu hasta için infüzyon ile ilişkili reaksiyon bildirilmemiştir. Hastaların hiçbirinde velagluseraz alfaya karşı IgE antikor gelişmemiştir.

Bir flakon 12,15 mg sodyum ihtiva eder. Sodyum kısıtlaması yapılan hastalarda dikkate alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gaucher hastalığı olan ve gebe kalan hastalarda hastalık aktivitesi gebelik ve lohusalık döneminde artış gösterebilir. Her gebelikte risk-yarar değerlendirmesi yapılmalıdır. Tedavinin kişiselleştirilmesi için gebelik ve Gaucher hastalığının klinik belirtileri yakından takip edilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda velagluseraz alfanın kullanımına ilişkin veri kısıtlıdır veya mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında, velagluseraz alfanın gebelik, embriyonel/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim açısından doğrudan veya dolaylı bir zararlı etki bulunmamıştır. Velagluseraz alfa, gebe kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren kadınlarda velagluseraz alfa kullanımına ilişkin çalışma verisi mevcut değildir. Velagluseraz alfanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Etkin maddelerin birçoğu insan sütüne geçtiği için, velagluseraz alfa emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan çalışmalarında fertilitenin bozulduğuna ilişkin bir kanıt rastlanmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

VPRIV'in araç ve makine kullanımı üzerine bir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıda verilen veriler, 5 klinik çalışmada iki haftada bir 15 ila 60 Ünite/kg velagluseraz alfa ile tedavi edilen tip 1 Gaucher hastalığı olan, 94 hastanın maruziyet verilerini yansıtmaktadır. Hastaların 54'ü daha önce ERT tedavisi almamış olup, 40'ı imigluserazdan VPRIV'e geçirildi. Hastaların yaş aralığı, ilk VPRIV tedavisi sırasında 4 ila 71 yıl idi. Hastaların 46'sı erkek, 48'i kadın idi.

Klinik çalışmalarda hastalarda gelişen en ciddi advers reaksiyonlar, hipersensitivite reaksiyonları idi.

En sık gözlenen advers reaksiyonlar, infüzyon ile ilişkili reaksiyonlardı. En sık gözlenen infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar şunlardı: Baş ağrısı, baş dönmesi, hipotansiyon, hipertansiyon, bulantı, halsizlik/bitkinlik ve pireksi/vücut ısısında artış (ayrıntılı bilgi için bkz. Bölüm 4.4). Tedavinin sonlandırılmasına yol açan tek advers olay, infüzyon ile ilişkili reaksiyon idi.

Tip 1 Gaucher hastalığı olanlarda bildirilen advers reaksiyonlar, Tablo 1'de listelenmektedir. Bilgiler, MedDRA konvansiyonu uyarınca, sistem organ sınıfına ve görülme sıklığına göre verilmektedir. Görülme sıklığı çok yaygın ($\geq 1/10$) ve yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) olarak verilmektedir. Her görülme sıklığı gruplamasında, advers reaksiyonlar azalan şiddet sırasıyla bildirilmektedir. Diğer girişimsel klinik çalışmalar haricinde pazarlama sonrası raporlardan elde edilen advers ilaç reaksiyonları italik olarak yazılmıştır.

Tablo 1: Tip 1 Gaucher hastalığı olanlarda VPRIV kullanımı ile ilişkili olarak bildirilen advers reaksiyonlar. İtalik olarak yazılı olanlar pazarlama sonrası deneyimlere dayanmaktadır.

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon	
	Çok yaygın	Yaygın
Bağıışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite reaksiyonları (alerjik dermatit ve <i>anafilaktik</i> /anafilaktoid reaksiyonlar)
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, baş dönmesi	
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon, hipotansiyon, flushing
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		<i>Dispne</i>
Gastrointestinal hastalıklar	Abdominal ağrı / üst abdominal ağrı	Bulantı
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü, ürtiker, <i>kaşıntı</i>
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kemik ağrısı, artralji, sırt ağrısı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin rahatsızlıklar	İnfüzyon ile ilişkili reaksiyon, halsizlik/bitkinlik, pireksi/vücut sıcaklığında artış	<i>Göğüste rahatsızlık</i>
Araştırmalar		Aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, nötralizan antikor pozitifliği

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda VPRIV'in 4 ila 17 yaşındaki çocuk ve adolesanlardaki güvenlilik profili, erişkinlerde gözlenen güvenlilik profili ile benzerdi.

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda VPRIV'in 65 yaş ve üzeri hastalardaki güvenlilik profili, erişkinlerde gözlenen güvenlilik profili ile benzerdi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr ; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Velagluseraz alfanın doz aşımına ilişkin bir deneyim mevcut değildir. Klinik çalışmalarda kullanılan maksimum velagluseraz alfa dozu 60 Ünite/kg’dir (bakınız Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri – Enzimler,
ATC kodu: A16AB10.

Gaucher hastalığı, lizozomal enzim beta-glukoserebrozidaz eksikliğine yol açan, GBA genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir bozukluktur. Bu enzimatik eksiklik, başta makrofajlarda glukoserebrozid birikimine yol açar ve köpük hücre veya “Gaucher hücre” sayısını artırır. Bu lizozomal depo hastalığında (LDH) klinik özellikler, Gaucher hücrelerinin karaciğer, dalak, kemik iliği, iskelet ve akciğerlere dağılması ile kendini gösterir. Glukoserebrozidin karaciğer ve dalakta birikmesi, organomegaliye yol açar. Kemik tutulumu sonucunda iskelet anormallikleri ve deformiteleri ve kemik ağrısı krizleri meydana gelir. Kemik iliğinde birikme ve dalak sekestrasyonu da, klinik olarak anlamlı anemi ve trombositopeniye yol açar.

VPRIV’in etkin maddesi, insan hücre hattında gen aktivasyon teknolojisi ile üretilen velagluseraz alfadır. Velagluseraz alfa, bir glikoproteindir. Monomer yaklaşık 63 kDa olup, 497 aminoasitten oluşur ve insanda doğal olarak bulunan glukoserebrozidaz enziminin aminoasit sekansı ile aynıdır. Potansiyel olarak 5 tane N-bağlantılı glikozilasyon bölgesi mevcuttur; bunların dördü doludur. Enzimin, mannoz reseptörü aracılığıyla fagositik hücreler içine alınımı kolaylaştırmak için, velagluseraz alfa, yüksek mannoz tip glikanlar ihtiva edecek şekilde üretilmiştir.

Velagluseraz alfa, glukoserebrozid hidrolizini lizozomdaki glukoz ve seramide katalize eden beta-glukoserebrozidazı takviye eder veya yerine geçer, bu sayede biriken glukoserebrozid miktarını azaltır ve Gaucher hastalığının patofizyolojisini düzeltir. Velagluseraz alfa, tip 1 Gaucher hastalığı olanlarda hemogloblin konsantrasyonunu ve trombosit sayısını artırır ve karaciğer ve dalak hacmini azaltır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Daha önce tedavi edilmemiş hastalarda yapılan çalışmalar

Çalışma 025; daha önce ERT tedavisi verilmemiş (çalışmaya katılmadan en az 12 ay öncesine kadar ERT ile tedavi edilmemiş olmak) 12 erişkin (≥ 18 yaş) hastanın katıldığı, 9 aylık, açık etiketli bir çalışmaydı. VPRIV, başlangıçta ilk üç hastada doz artırırlarak verildi (15, 30, 60 Ünite/kg) ve geri kalan 9 hasta 60 Ünite/kg dozda tedaviye başladı.

Üç ay kadar kısa bir süre içerisinde hemogloblin konsantrasyonu ve trombosit sayısında başlangıca kıyasla klinik olarak anlamlı iyileşmeler görüldü ve tedaviye başladıktan hem 6 ay hem de 9 ay sonra karaciğer ve dalak hacminde iyileşme izlendi.

Çalışma 025'i tamamlayan 10 hasta açık etiketli uzatma çalışmasına alındı (025EXT); 8'i çalışmayı tamamladı. VPRIV ile minimum 12 ay devam eden tedaviyi takiben, tip 1 Gaucher hastalığı için "1 yıllık" ERT tedavi hedefinin 4'ünden en az 2'sine ulaştıktan sonra tüm hastalarda doz kademeli bir şekilde 60 Ünite/kg'den 30 Ünite/kg'ye düşürüldü. Hastalara 84 aya (7 yıl) kadar iki haftada bir 30 ila 60 Ünite/kg (medyan doz 35 Ünite/kg) dozunda tedavi verildi. Hemogloblin konsantrasyonunda ve trombosit sayısında iyileşme ve karaciğer ve dalak hacminde azalma şeklinde gözlenen sürdürülebilir klinik aktivitenin, tedavi süresince devam ettiği tespit edildi.

57. ay itibariyle, 8 hastanın 8'inde MRI taraması ile değerlendirildiği üzere, lomber omurilik Kemik İliği Yüğü (KİY) skorunda en az 2 puanlık düşüş elde edildi. Sırasıyla 24. ayda (0,4; %95 GA 0,1; 0,7) ve 33. ayda (0,4; %95 GA 0,2; 0,6) ortalama lomber omurilik ve femoral boyun kemiği mineral dansitesi (KMY) Z skorlarında, başlangıca kıyasla, iyileşme izlendi. Yedi yıllık tedavinin ardından, Z skorlarında başlangıca kıyasla görülen ortalama artış lomber omurilik için 0,7 (%95 GA 0,4; 1,0), femoral boyun için 0,5 (%95 GA 0,2; 0,7) idi. Hastaların hiçbirisi, başlangıca kıyasla, daha şiddetli kemik dansitesi DSÖ sınıflandırmasına dahil edilmedi.

Çalışma 032; daha önce ERT tedavisi verilmemiş (çalışmaya katılmadan en az 30 ay öncesine kadar ERT ile tedavi edilmemiş olmak) 2 yaş ve üzeri 25 hastanın yer aldığı 12 aylık, randomize, çift kör, paralel gruplu bir etkililik çalışmasıydı. Çalışmaya Gaucher hastalığı ile ilişkili anemi ve trombositopeni veya organomegali saptanan hastalar dahil edildi. Hastalar iki haftada bir 45 Ünite/kg (N=13) veya 60 Ünite/kg (N=12) VPRIV almak üzere randomize edildi.

İki haftada bir IV olarak 60 Ünite/kg dozda verilen velagluseraz alfa, ortalama hemogloblin konsantrasyonunda (+2,4 g/dL) ve trombosit sayısında (+50,9x10⁹/L) başlangıca kıyasla klinik olarak anlamlı bir artış sağladı. Ayrıca, karaciğer hacmini normalin 1,46 katından 1,22 katına (ortalama düşüş %17) ve dalak hacmini normalin 14,0 katından 5,75 katına (ortalama düşüş %50) düşürdü. 45 Ünite/kg grubunda hemogloblin konsantrasyonunda (+2,4 g/dL) ve trombosit sayısında (%40,9x10⁹/L) başlangıca kıyasla anlamlı artış gözlemlendi. Karaciğer hacmi normalin 1,40 katından 1,24 katına (ortalama düşüş %6) ve dalak hacmi normalin 14,5 katından 9,5 katına (ortalama düşüş %40) düştü.

Çalışma 039; daha önce ERT tedavisi verilmemiş (çalışmaya katılmadan en az 12 ay öncesine kadar ERT ile tedavi edilmemiş olmak) 2 yaş ve üzeri 34 hastanın katıldığı 9 aylık, randomize, çift kör, noninferiorite, aktif karşılaştırmalı (imigluseraz) kontrollü, paralel gruplu bir etkililik çalışmasıydı. Çalışmaya Gaucher hastalığı ile ilişkili anemi ve trombositopeni veya organomegali saptanan hastalar dahil edildi. Hastalar iki haftada bir 60 Ünite/kg VPRIV'e (N=17) veya 60 Ünite/kg (N=17) imigluseraza randomize edildi.

Dokuz aylık VPRIV tedavisini takiben, başlangıca kıyasla hemogloblin konsantrasyonlarında görülen ortalama mutlak artış 1,624 g/dL ($\pm$ 0,233 Standart Hata) idi. Hemogloblin konsantrasyonundaki bu artış, klinik ve istatistiksel olarak imigluserazın aşağısında değildi (9. ayda başlangıca kıyasla ortalama tedavi farkı [VPRIV–imigluseraz]: 0,135 g/dL). 9 aylık VPRIV tedavisinden sonra VPRIV ve imigluseraz grupları arasında trombosit sayısı ve karaciğer ve dalak hacimlerinde görülen değişiklikler ve ilk hemogloblin yanıtına kadar geçen süre (başlangıca kıyasla 1 g/dL'lik artış olarak tanımlandı) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

025EXT ve 034 çalışmalarında, hastalara evde tedavi verildi. 025EXT çalışmasında, 10 hastanın 7'sine 60 aylık tedavi boyunca en az bir kere evde tedavi verildi. 034 çalışmasında ise, 40 hastanın 25'ine 12 aylık tedavi boyunca en az bir kere evde tedavi verildi.

İmigluseraz tedavisinden VPRIV tedavisine geçen hastalarda yapılan çalışma Çalışma 034; minimum 30 ardışık ay boyunca 15 ila 60 Ünite/kg dozda imigluseraz tedavisi verilmiş 2 yaş ve üzeri 40 hastanın katıldığı, 12 aylık, açık etiketli bir güvenlik çalışmasıydı. Çalışmaya katılmadan önce en az 6 ay stabil dozda imigluseraz tedavisi verilen hastalar dahil edildi. VPRIV tedavisi, imigluseraz tedavi dozu ile aynı Ünite/kg dozda ve rejimde verildi. Hemogloblin konsantrasyonu ve trombosit sayısı, hastanın imigluseraz tedavisinin sonu olarak tanımlanan başlangıca kıyasla görülen değişiklik ile değerlendirildi.

İmigluseraz tedavisinden VPRIV'ye geçen hastalarda, hemogloblin konsantrasyonu ve trombosit sayısı, 12 aylık tedavi süresince terapötik düzeyde sürdürüldü.

Çalışma 058; 65 yaş ve üzeri 57 hasta (56'sı imigluserazdan VPRIV tedavisine geçirildi), daha önce imigluseraz tedavisi verilmiş 205 hasta ve daha önce tedavi verilmemiş 6 hasta dahil toplam 211 hastanın katıldığı açık etiketli, klinik güvenlik çalışmasıydı. İmigluseraz tedavisinden geçiş yapan hastalara, 15 ila 60 Ünite/kg dozunda imigluseraz ile aynı Ünite/kg dozunda iki haftada bir VPRIV infüzyonu uygulandı. <15 Ünite/kg imigluseraz dozundan geçiş yapan hastalar, 15 Ünite/kg VPRIV ile tedavi edildi.

Daha önce imigluseraz ile tedavi edilen hastalara uygulanan VPRIV infüzyon sayısı medyan 8 idi; medyan tedavi süresi ise 15,1 hafta idi. Bu hastalarda güvenlik profili, diğer klinik çalışmalarında gözlenen profil ile benzerdi. 163 hastanın yalnızca 1'inde çalışma sırasında antivelagluseraz alfa antikor gelişti.

Daha önce imigluseraz ile tedavi edilen hastalarda ortalama hemogloblin konsantrasyonu ve trombosit sayısı, çalışma süresince devam etti ve referans aralığında korundu.

044 Uzatma Çalışması

032, 034 ve 039 nolu çalışmalara katılan toplam 95 hasta (73 erişkin ve 22 pediyatrik), açık etiketli uzatma çalışmasına alındı ve VPRIV ile tedavi edildi. Bu hastaların 57'si daha önce tedavi edilmemiş hastalardan oluşuyordu. Hastaların tümüne en az 2 yıl ERT verildi ve ortalama 4,5 yıl süreyle (min. 2,3 yıl; maksimum 5,8 yıl) takip gerçekleştirildi.

Bu çalışmada, 24 aylık tedavi sonrasında daha önce tedavi edilmemiş hastalarda hemogloblin konsantrasyonu, trombosit sayısı, karaciğer hacmi ve dalak hacmi değerlendirildi. Sonuçlar, Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: 24. ayda elde edilen sonuçlar – Başlangıca kıyasla görülen değişiklik Çalışma 044 ITT popülasyonu

Klinik Parametreler	Genel VPRIV grubu (N=39) - Başlangıca kıyasla görülen ortalama değişiklik (%95 GA)	9 ay boyunca imigluseraz ve takiben 15 ay boyunca VPRIV ile tedavi edilen hastalar (N=16) - Başlangıca kıyasla görülen ortalama	Uzun dönem imigluseraz tedavisinden VPRIV'e geçiş yapan hastalar (N=38) - Başlangıca kıyasla görülen ortalama

		değişiklik (%95 GA)	değişiklik (%95 GA)
Hemoglobin konsantrasyonu (g/dL)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Trombosit sayısı (x 10 ⁹ /L)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Normalleştirilmiş karaciğer hacmi* (%VA)	-1,21 (-1,50 – 0,91)	-1,69 (-2,16 -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Normalleştirilmiş dalak hacmi* (%VA) [§]	-2,66 (-3,50 – 1,82)	-3,63 (-1,25 – 0,02)	-0,11 (-0,19-0,03)
[§]Splenektomi yapılan hastalar hariç tutuldu. Yukarıdaki üç grupta N=30, 6 ve 34. *Karaciğer ve dalak hacmi, vücut ağırlığı yüzdesi olarak normalleştirildi. Normal dalak, vücut ağırlığının %0,2'si olarak tanımlandı; normal karaciğer, vücut ağırlığının %2,5'i olarak tanımlandı. Not: Eksik veriler için veri girişi yapıldı.			

Bu çalışmada KMY, lomber omurilik ve femoral boynun ikili X ışını absorptiometrisi kullanılarak değerlendirildi. Daha önce tedavi edilmemiş ve VPRIV ile tedavi edilen 31 erişkin hastada, ortalama lomber omurilik KMY Z skoru başlangıçta -1,820 (%95 GA: -2,21, -1,43) idi ve VPRIV tedavisinin 24. ayında 0,62 oranında (%95 GA: 0,39, 0,84) arttı. Benzer sonuçlar, 9 ay imigluserazı takiben 15 ay VPRIV ile tedavi edilen daha önce tedavi edilmemiş hastalarda da elde edildi. Uzun dönem imigluserazdan VPRIV'e geçiş yapan hastalarda, lomber omurga KMY 24. ayda korundu. Buna karşılık, femur boynu KMY değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Çocuklarda, 4 ila 17 yaş aralığındaki pediatrik hastalarda ortalama boy Z skorunda artış, genel olarak daha önce tedavi edilmemiş popülasyonda 60 aylık tedavi ile elde edildi. Bu da, VPRIV'nin doğrusal büyüme üzerinde yararlı bir tedavi etkisi olduğunu göstermektedir. 9 aylık imigluserazı takiben VPRIV verilen çocuklarda da 48 ay süreyle benzer tedavi etkileri görüldü. Çalışma 034'te uzun dönem imigluserazdan VPRIV'e geçiş yapan çocuklarda ortalama boy Z skoru başlangıçta daha yüksekti ve ortalama boy Z skorları zaman içerisinde stabil kaldı.

Hemoglobin, trombosit sayısı, organ hacimleri, kemik mineral dansitesi ve boy üzerindeki bu tedavi etkileri, çalışma sonuna kadar korundu.

Pediyatrik popülasyon:

4 ila 17 yaş aralığında ilacın kullanımı, erişkin ve pediatrik hastaların (20/94; %21) yer aldığı kontrollü çalışma verilerine dayanmaktadır. İlacın güvenlik ve etkililik profilleri, pediatrik ve erişkin hastalarda benzerdir. Bu çalışmalara 2 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiş olup, ilacın güvenlik ve etkililik profillerinin 2 yaş altı hastalarda benzer olması beklenmektedir. Ancak, 4 yaş altı çocuklara ilişkin veri mevcut değildir. Boy üzerindeki etki, Çalışma 044'te değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1., 044 Uzatma Çalışması).

Faz I/II HGT-GCB-068 çalışması, tip 3 Gaucher hastalığı olan, daha önce tedavi edilmemiş çocuk ve adolesanlarda velagluseraz alfa ERT'nin etkililik ve güvenliğini araştırmak için yapıldı. Bu, tip 3 Gaucher hastalığı tanısı doğrulanmış 2 ila 17 yaş aralığındaki 6 hastada, 12 ay boyunca iki haftada bir intravenöz infüzyonla 60 Ünite/kg velagluseraz alfa'nın uygulandığı çok merkezli, açık etiketli bir çalışmaydı.

Bu küçük çalışmada, tip 3 Gaucher hastalarında intravenöz velagluseraz alfa'nın nörolojik olmayan etkililik bulguları ve güvenlik profili, tip 1 Gaucher hastalarında gözlemlenen sonuçlar ile tutarlıydı. Bu çalışmada, bir hasta hariç, tip 3 Gaucher hastalığının nörolojik bulgularında anlamlı bir iyileşme görülmedi.

Avrupa İlaç Ajansı, tip 2 Gaucher hastalığı olan ve VPRIV ile yapılan çalışmalara dahil edilen tüm pediyatrik popülasyonda, çalışma sonuçlarının sunulması yükümlülüğünden vazgeçti.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Tip 1 Gaucher hastalığı olan kadın ve erkek hastalar arasında belirgin bir farmakokinetik fark gözlenmedi.

Emilim:

Velagluseraz alfa serum konsantrasyonları, 60 dakikalık infüzyonun ilk 20 dakikasında hızlıca yükseldi ve C_{maks} 'a tipik olarak infüzyona başladıktan 40 ila 60 dakika içerisinde ulaşıldı. Infüzyonun bitmesinin ardından, velagluseraz alfa serum konsantrasyonları monofazik veya bifazik olarak hızlıca düştü, 15, 30, 45, 60 Ünite/kg dozları için ortalama $t_{1/2}$ 5 ila 12 dakika aralığındaydı.

Dağılım:

Velagluseraz alfanın farmakokinetik profili yaklaşık olarak doğrusaldı (birinci dereceden) ve C_{maks} ve EAA 15 ila 60 Ünite/kg aralığında yaklaşık olarak dozla orantılı olarak arttı. Dağılımın kararlı durum hacmi, vücut ağırlığının yaklaşık %10'u idi. Velagluseraz alfanın serumdan yüksek klirensi (ortalama 6,7 ila 7,6 mL/dk/kg), mannoz reseptörler ile velagluseraz alfanın makrofajlara hızlı alımı ile tutarlıydı.

Biyotransformasyon:

Farmakokinetik çalışmalardaki hastaların hiçbirinde, farmakokinetik değerlendirme günlerinde anti-velagluseraz alfa antikor pozitif bulunmadı. Bu nedenle, antikor yanıtının velagluseraz alfanın farmakokinetik profili üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi mümkün değildir.

Eliminasyon:

Velagluseraz alfa klirensinin pediyatrik hastalardaki aralığı (N=7, yaş aralığı 4 ila 17 yaş), erişkin hastalardaki klirens aralığı (N=15, yaş aralığı 19 ila 62 yaş) içerisindeydi.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve üreme ve gelişim toksisitesine ilişkin konvansiyonel çalışmalara göre, insanlar için özel bir risk teşkil etmediğini göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz
Sodyum sitrat dihidrat (E331)
Sitrik asit monohidrat (E330)
Polisorbat 20

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının olmaması durumunda, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile birlikte karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

İnfüzyon çözeltisinin sulandırılarak hazırlanması ve seyreltilmesi:

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi, 2°C-8°C’de 24 saat süreyle güneş ışığından korunarak sağlanır.

Mikrobiyolojik açıdan, bu tıbbi ürün derhal kullanılmalıdır. Derhal kullanılmadığında, kullanıma hazır muhafaza süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğunda olup, 2°C-8°C’de 24 saati aşmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C).
Dondurmayınız.
Flakonu ışıktan korumak için dış ambalajının içinde muhafaza ediniz.

Tıbbi ürünün sulandırılarak hazırlanması ve seyreltilmesinden sonra saklama koşulları için, Bölüm 6.3’e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Toz şeklinde 400 Ünite velagluseraz alfa ihtiva eden tıpalı (flororesin kaplı butil kauçuk), tek parça contalı ve geçme kapaklı 20 mL’lik flakon (tip I cam).

1, 5 ve 25’lik flakonluk ambalaj büyüklükleri vardır. Tüm ambalaj büyüklükleri pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

VPRIV sulandırılarak hazırlama ve seyreltme gerektirir ve yalnızca intravenöz infüzyon için tasarlanmıştır. VPRIV, yalnızca tek kullanımlıktır ve 0,22 mikrometrelik filtre ile uygulanır.

Aseptik teknik ile uygulanır.

VPRIV aşağıdaki şekilde hazırlanır:

1. Sulandırılarak hazırlanacak flakon sayısı, hastanın kilosuna ve reçete edilen doza göre belirlenir.
2. Gerekli flakonlar buzdolabından çıkarılır. Her 400 Ünitelik flakon, 4,3 mL'lik steril enjeksiyonluk su ile sulandırılır.
3. Sulandırılarak hazırlama aşamasında flakonlar nazıkçe karıştırılır. Çalkalanmaz. Her flakon 4 mL'lik çekilebilir hacim ihtiva eder (100 Ünite/mL).
4. Daha ileri seyreltme işleminden önce, flakonlardaki çözelti göz ile kontrol edilir; çözelti berraktan, çok hafif bulanığa doğru ve renksiz olmalıdır; çözeltinin renginin değişmesi veya yabancı bir partikül ihtiva etmesi durumunda kullanılmaz.
5. Tıbbi ürünün hesaplanan hacmi uygun sayıdaki flakondan çekilir ve gerekli olan toplam miktar 9 mg/mL'lik (%0,9) sodyum klorür infüzyon çözeltisinin 100 mL'sinde seyreltilir. Nazıkçe karıştırılır. Çalkalanmaz. İnfüzyona, sulandırma zamanından sonra 24 saat içerisinde başlanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Shire İlaç Ticaret Ltd. Şti.
River Plaza Büyükdere Cad. Bahar Sok.
No:13 Kat:24 Levent-Şişli/İstanbul
Tel : 0 212 3868900
Faks : 0 212 3868901
e-posta: shireilac@shire.com

8. RUHSAT NUMARASI

2019/401

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

18.08.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ