

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VPRIV 400 ünite infüzyonluk 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):

Sodyum sitrat dihidrat (E331) 155,36 mg

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 olan hastalarda uzun dönem enzim replasman tedavisi (ERT) için endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

VPRIV tedavisi, Gaucher hastalığı olan hastaların 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'lik arasında değişen dozlar değerlendirilmiştir. 60 Ünite/kg'nin üzerindeki dozlar çalışılmamıştır.

Uygulama şekli:

Yalnızca intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

İntravenöz infüzyon süresi 60 dakikadır.

0,2 veya 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 şiddetli alerjik reaksiyonu olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**İzlenebilirlik:**

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, kaşıntı, bulanık görme veya kusmadır. 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 infüzyon hızının yavaşlatılması, antihistaminikler, antipiretik ve/veya kortikosteroid gibi tıbbi ürünlerin tedavisini ve/veya tedavinin sonlandırılması ve infüzyon süresini artırarak tedaviye devam edilmesini içermelidir.

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.

Velagluseraz alfa veya diğer enzim replasman tedavisine hipersensitivite semptomları gösteren hastalarda tedaviye dikkatle yaklaşılmalıdır.

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 varlığı test edilmeli ve sonuçlar firmaya bildirilmelidir.

Pazarlama ruhsatına yönelik 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.

Hastaların hiçbirinde velagluseraz alfaya karşı IgE antikor gelişmemiştir.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyon bildirilmemiştir.

Pazarlama sonrası fazı

Pazarlama sonrası bir genişletme çalışması sırasında, bir hastada VPRIV'e karşı IgG antikorları gelişmiştir. Buna ek olarak, pazarlama sonrası birkaç pozitif nötralizan antikor olayı ve etki kaybı bildirilmiştir.

Sodyum içeriği:

Bu ilacın her bir flakonu 12,15 mg sodyum ihtiva eder. Bu miktar, bir yetişkin için WHO tarafından önerilen günlük maksimum sodyum alımı olan 2 g'ın %0,6'sına eşittir. Bu, kontrollü sodyum (tuz) diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Velagluseraz alfa, gebe kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tedavinin kişiselleştirilmesi için gebelik ve Gaucher hastalığının klinik belirtileri yakından takip edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Velagluseraz alfa veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Velagluseraz, insan sütündeki normal bir bileşen olan beta-glikoserebrosidazın sentetik bir formudur. Bu enzimin diğer formlarıyla yapılan çalışmalarda, enzimin anne sütündeki düzeylerinin çok düşük olduğu görülmüştür. Emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı göz önünde bulundurularak, emzirmeyi bırakmak veya VPRIV tedavisini bırakmak/tedaviden kaçınmak arasında bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan çalışmalarında fertilitenin bozulduğuna ilişkin bir kanıt rastlanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

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

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda hastalarda gelişen en ciddi advers reaksiyonlar, hipersensitivite reaksiyonları idi (%2,1).

En sık gözlenen advers reaksiyonlar, infüzyon ile ilişkili reaksiyonlardı (%39,4). En sık gözlenen infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar şunlardır: 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.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak verilmektedir. Her görülme sıklığı gruplamasında, advers reaksiyonlar azalan şiddet sırasıyla bildirilmektedir.

Tablo 1: Tip 1 Gaucher hastalığı olanlarda VPRIV kullanımı ile ilişkili olarak bildirilen advers reaksiyonlar.

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon		
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite reaksiyonları (alerjik dermatit ve anafilaktik*/anafilaktoid reaksiyonlar)	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, baş dönmesi		
Göz hastalıkları			Bulanık görme*
Kardiyak hastalıkları		Taşikardi	
Vasküler hastalıkları		Hipertansiyon, hipotansiyon, ciltte kızarma (flushing)	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Dispne*	
Gastrointestinal hastalıklar	Abdominal ağrı / üst abdominal ağrı	Bulantı	Kusma*
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü, ürtiker, kaşıntı*	
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kemik ağrısı, artralji, sırt ağrısı		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	İnfüzyon ile ilişkili reaksiyon, halsizlik/bitkinlik, pireksi/vücut sıcaklığında artış	Göğüste rahatsızlık*	

Araştırmalar		Aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, nötralizan antikor pozitifliği	
--------------	--	---	--

*Pazarlama sonrası raporlardan alınan advers reaksiyonlar

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Kusma

Bazı vakalarda kusma ciddi ve şiddetli olabilir. Kusma en çok, infüzyon sırasında ve infüzyondan 24 saat sonrasına kadar meydana gelir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarında 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 (TÜFAM)'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 sınırlı bilgi mevcuttur. Doz aşımı bildiren vakaların çoğunda, hiçbir advers olay gözlenmemiştir. Bununla birlikte, kaza eseri veya kasıtlı aşırı doz durumunda, hastalar dikkatle izlenmelidir ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Mevcut panzehir bulunmamaktadır. Klinik çalışmalarında 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 alımını 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.

025EXT ve 034 çalışmalarında, hastalara evde tedavi önerildi. 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.

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. Velagluseraz alfa, başlangıçta ilk üç hastada doz artırılarak 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. Velagluseraz alfa ile minimum 12 ay devam eden tedaviyi takiben, tip 1 Gaucher hastalığı için "1 yıllık" ERT tedavi hedefinin 4'ünden en az 2'sine ulaşıktan 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 Yükü (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), 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) 4 yaş ve üzeri 25 hastanın kaydedildiği 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) Velagluseraz alfa almak üzere randomize edildi.

İki haftada bir IV olarak 60 Ünite/kg dozda verilen velagluseraz alfa, ortalama hemoglobin 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 katından 5,75 katına (ortalama düşüş %50) düşürdü. 45 Ünite/kg grubunda hemoglobin konsantrasyonunda (+2,4 g/dL) ve trombosit sayısında (%40,9x10⁹/L) başlangıca kıyasla anlamlı artış gözlemlendi. Karaciğer hacmi normalin 1,4 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) 4 yaş ve üzeri 34 hastanın kaydedildiği 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 velagluseraz alfaya (N=17) veya 60 Ünite/kg (N=17) imigluseraza randomize edildi.

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

İmigluseraz tedavisinden VPRIV tedavisine geçen hastalarda yapılan çalışma

Çalışma 034; minimum 30 ardışık ay boyunca 15 ila 60 Ünite/kg dozda imigluseraz tedavisi verilmiş 4 yaş ve üzeri 40 hastanın kaydedildiği, 12 aylık, açık etiketli bir güvenlilik çalışmasıydı. Çalışmaya katılmadan önce en az 6 ay stabil dozda imigluseraz tedavisi verilen hastalar dahil edildi. Velagluseraz alfa tedavisi, imigluseraz tedavi dozu ile aynı Ünite/kg dozda ve rejimde verildi. Hemoglobin konsantrasyonu ve trombosit sayısı, hastanın imigluseraz tedavisinin sonu olarak tanımlanan başlangıca kıyasla görülen değişiklik ile değerlendirildi.

İmigluseraz tedavisinden velagluseraz alfaya geçen hastalarda, hemoglobin konsantrasyonu ve trombosit sayısı, 12 aylık tedavi süresince terapötik düzeyde sürdürüldü.

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

Daha önce imigluseraz ile tedavi edilen hastalara uygulanan velagluseraz alfa infüzyon sayısı medyan 8 idi; medyan tedavi süresi ise 15,1 hafta idi. Bu hastalarda güvenlilik profili, diğer

klirik çalışmalarında gözlenen profil ile benzerdi. 163 hastanın yalnızca 1'inde çalışma sırasında antivelagluseraz alfa antikoru gelişti.

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

044 Uzatma alışması

032, 034 ve 039 nolu çalışmalara katılan toplam 95 hasta (73 erişkin ve 22 pediyatrik), açık etiketli uzatma çalışmasına alındı ve velagluseraz alfa 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 hemoglobun 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 alışma 044 ITT popülasyonu

Klinik Parametreler	Genel velagluseraz alfa grubu (N=39) - Başlangıca kıyasla görülen ortalama değişiklik (%95 GA)	9 ay boyunca imigluseraz ve takiben 15 ay boyunca velagluseraz alfa ile tedavi edilen hastalar (N=16) - Başlangıca kıyasla görülen ortalama değişiklik (%95 GA)	Uzun dönem imigluseraz tedavisinden velagluseraz alfaya geçiş yapan hastalar (N=38) - Başlangıca kıyasla görülen ortalama değişiklik (%95 GA)
Hemoglobun konsantrasyonu (g/dL)	2,75 (2,28, 3,22)	2 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Trombosit sayısı (x 10 ⁹ /L)	87,85 (72,69, 103)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,6, 20,66)
Normalleştirilmiş karaciğer hacmi* (%VA)	-1,21 (-1,5 – 0,91)	-1,69 (-2,16 -1,21)	-0,03 (-0,1, 0,05)
Normalleştirilmiş dalak hacmi* (%VA) [§]	-2,66 (-3,5 – 1,82)	-3,63 (-1,25 – 0,02)	-0,11 (-0,19-0,03)

[§]Splenektomi yapılan hastalar hariç tutuldu. Yukarıdaki 3 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 alışmada KMY, lomber omurilik ve femoral boynun ikili X işını absorptiometrisi kullanılarak değerlendirildi. Daha önce tedavi edilmemiş ve velagluseraz alfa ile tedavi edilen 31 erişkin hastada, ortalama lomber omurilik KMY Z skoru başlangıçta -1,820 (%95 GA: -2,21, -1,43) idi ve velagluseraz alfa tedavisinin 24. ayında 0,62 oranında (%95 GA: 0,39, 0,84) arttı. Benzer sonuçlar, 9 ay imigluserazı takiben 15 ay velagluseraz alfa ile tedavi edilen daha önce tedavi edilmemiş hastalarda da elde edildi. Uzun dönem imigluserazdan velagluseraz alfaya

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 pediyatrik hastalarda ortalama boy Z skorunda artış, genel olarak daha önce tedavi edilmemiş popülasyonda 60 aylık tedavi ile elde edildi. Bu da velagluseraz alfanın doğrusal büyüme üzerinde yararlı bir tedavi etkisi olduğunu göstermektedir. 9 aylık imigluserazı takiben velagluseraz alfa verilen çocuklarda da 48 ay süreyle benzer tedavi etkileri görüldü. Çalışma 034'te uzun dönem imigluserazdan velagluseraz alfaya 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 pediyatrik hastaların [20/94; (%21)] yer aldığı kontrollü çalışma verilerine dayanmaktadır. İlacın güvenlik ve etkinlik profilleri, pediyatrik ve erişkin hastalarda benzerdir. Bu çalışmalara 2 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiş olup, ilacın güvenlik ve etkinlik 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 etkinlik 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 etkinlik 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 (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

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

Farmakokinetik çalışmalardaki gönüllülerin hiçbiri farmakokinetik değerlendirme günlerinde anti-velagluseraz alfa antikoruna pozitif sonuç vermemiştir. Bu nedenle, antikor yanıtının velagluseraz alfanın farmakokinetik profili üzerindeki etkisini değerlendirmek mümkün olmamıştır.

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. İnfüzyonun 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 (yani 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 antikoru 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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Velagluseraz alfanın farmakokinetik profili yaklaşık olarak doğrusaldı (yani birinci dereceden).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve üreme ve gelişim toksisitesine ilişkin konvansiyonel çalışmalara göre, insanlar için özel bir risk teşkil etmediğini göstermektedir (bkz. Bölüm 4.6).

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 (floresin 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 şeklinde uygulanması amaçlanmıştır. VPRIV, yalnızca tek kullanımlıktır ve 0,2 veya 0,22 mikrometrelik filtre ile uygulanır.

Aseptik teknik kullanılmalıdır.

VPRIV aşağıdaki şekilde hazırlanmalıdır:

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 nazikçe 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 berrak ila hafif opalesan 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. Seyreltilmiş solüsyon nazikçe 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

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Şişli/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2019/401

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

18.08.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ