

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

VPRIV 400 единици прах за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон съдържа 400 единици\* велаглуцераза алфа (velaglucerase alfa)\*\*.  
След реконституиране един милилитър от разтвора съдържа 100 единици велаглуцераза алфа.

\* Ензимната единица се определя като количеството ензим, необходимо за превръщане на един микромол р-нитрофенил β-D-глюкопиранозид в р-нитрофенол за минута при 37° C.  
\*\* получава се в клетъчна линия от човешки фибробласти HT-1080 чрез рекомбинантна ДНК технология.

### Помощно вещество с известен ефект

Всеки флакон съдържа 12,15 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за инфузионен разтвор

Бял до почти бял прах.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

VPRIV е показан за дългосрочна ензимозаместваща терапия (ЕЗТ) при пациенти с болест на Gaucher тип 1.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с VPRIV трябва да се наблюдава от лекар с опит в лечението на пациенти с болест на Gaucher.

#### Дозировка

Препоръчаната доза е 60 единици/kg, прилагани през седмица.

В отделни случаи дозата може да бъде коригирана въз основа на постигането и поддържането на терапевтичните цели. При клиничните проучвания са оценявани дози, вариращи от 15 до 60 единици/kg през седмица. Дози по-високи от 60 единици/kg не са проучвани.

Пациентите, които се лекуват със заместваща ензима имиглуцераза терапия за болест на Gaucher тип 1, могат да преминат на лечение с VPRIV в същата доза и честота.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст (≥65 години)*

Пациентите в старческа възраст могат да бъдат лекувани в същия дозов диапазон (15 до 60 единици/kg), както останалите възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

### *Бъбречно увреждане*

Предвид сегашните познания относно фармакокинетиката и фармакодинамиката на велаглуцераза алфа при пациентите с бъбречно увреждане не се препоръчва корекция на дозата (виж точка 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Предвид сегашните познания относно фармакокинетиката и фармакодинамиката на велаглуцераза алфа при пациентите с чернодробно увреждане не се препоръчва корекция на дозата (виж точка 5.2).

### *Педиатрична популация*

Двадесет от 94-мата пациенти (21%), получавали велаглуцераза алфа по време на клиничните проучвания, са били в педиатрична и юношеска възраст (4 до 17 години). Профилите на безопасност и ефикасност при педиатричните и възрастните пациенти са сходни (за допълнителна информация виж точка 5.1).

Безопасността и ефикасността на велаглуцераза алфа при деца на възраст под 4 години все още не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Само за интравенозна инфузия.

Да се прилага под формата на 60-минутна интравенозна инфузия.  
Трябва да се прилага през филтър с големина на отворите 0,22 µm.

Приложение в домашни условия под наблюдението на медицински специалист може да се обмисли само при пациенти, на които са приложени поне три инфузии и те са ги понесли добре. Когато се прилага велаглуцераза алфа, трябва да има на разположение подходяща медицинска помощ, включително подходящо обучен персонал за спешни случаи. Ако възникнат анафилактични или други остри реакции, незабавно преустановете инфузията и започнете подходящо медицинско лечение (виж точка 4.4).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Тежка алергична реакция към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

### Свръхчувствителност

При пациентите в клиничните проучвания и от постмаркетинговия опит се съобщават реакции на свръхчувствителност, включително симптоми, съответстващи на анафилаксия. Повечето от реакциите на свръхчувствителност обикновено се проявяват до 12 часа след инфузията. Най-често съобщаваните симптоми на свръхчувствителност включват гадене, обрив, диспнея, болки в гърба, дискомфорт в гърдите (включително стягане в гърдите), уртикария, артралгия и главоболие.

## Реакции, свързани с инфузията

Свързана с инфузията реакция се определя като всяка нежелана реакция, която възниква в рамките на 24 часа след започване на инфузията с велаглуцераза алфа. Свързаните с инфузията реакции (СИР) са най-често наблюдаваните нежелани реакции при пациентите, лекувани в клиничните проучвания. СИР често се проявява като реакция на свръхчувствителност. Най-често съобщаваните симптоми на свръхчувствителност включват гадене, обрив, диспнея, болки в гърба, дискомфорт в гърдите (включително стягане в гърдите), уртикария, артралгия и главоболие. При пациентите в клиничните проучвания и от постмаркетинговия опит се съобщават симптоми, съответстващи на анафилаксия. Освен симптомите, свързани с реакции на свръхчувствителност, СИР могат да се проявят като умора, замайване, пирексия, повишено кръвно налягане, пруритус или замъглено зрение. При нелекувани преди това пациенти, повечето реакции, свързани с инфузията, настъпват през първите 6 месеца от лечението.

## Превенция и лечение на реакции, свързани с инфузията, включително реакции на свръхчувствителност

Лечението на свързаните с инфузията реакции трябва да се основава на тежестта на реакцията и включва забавяне на скоростта на вливане, лечение с лекарствени продукти като антихистамини, антипиретици и/или кортикостероиди и/или спиране на лечението и възстановяването му с удължена продължителност на инфузията.

Поради риска от реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, когато се прилага велаглуцераза алфа, трябва да има на разположение подходяща медицинска помощ, включително подходящо обучен персонал за спешни случаи. Ако възникнат анафилактни или други остри реакции, в клиниката или в домашни условия, незабавно преустановете инфузията и започнете подходящо медицинско лечение. При пациентите, които развият анафилаксия в домашни условия, трябва да се помисли за продължаване на лечението в болнични условия.

Към лечението трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти, които проявяват симптоми на свръхчувствителност към велаглуцераза алфа или друга ензимозаместителна терапия.

Премедикацията с антихистамини и/или кортикостероиди може да предотврати последващи реакции в случаите, когато се налага симптоматично лечение.

## Имуногенност

Образуването на антитела може да играе роля в свързани с лечението реакции, установени при използване на велаглуцераза алфа. За по-нататъшна оценка на връзката, в случаи на тежки, свързани с инфузията реакции и случаи на липса или загуба на ефект, пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на антитела и резултатите трябва да бъдат съобщавани на фирмата.

В клиничните проучвания един от 94 (1%) пациенти е образувал антитела от клас IgG към велаглуцераза алфа. При това единствено събитие, при *in vitro* анализ е установено, че антителата са неутрализиращи. За този пациент няма съобщени реакции, свързани с инфузията. Нито един пациент не е образувал IgE антитела към велаглуцераза алфа.

## Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 12,15 mg натрий на флакон. Това количество е еквивалентно на 0,6% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием на натрий от 2 g за възрастен.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

При пациентките с болест на Gaucher, които забременеят, може има период на засилена активност на заболяването през бременността и следродилния период. За жени с болест на Gaucher, които планират бременност, е необходима оценка на съотношението полза/риск.

##### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на велаглуцераза алфа при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. За индивидуализиране на терапията е необходимо стриктно проследяване на бременността и клиничните прояви на болестта на Gaucher. Предписването на бременни жени трябва да бъде с повишено внимание.

##### Кърмене

Има недостатъчно информация относно екскретиране в кърма на велаглуцераза алфа или неговите метаболити. Велаглуцераза е синтетична форма на бета- глюкоцереброзидаза, който е нормален компонент на кърмата. Проучвания с други форми на ензима са установили много ниски нива на ензима в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с VPRIV, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

##### Фертилитет

Проучванията при животни не показват нарушен фертилитет (виж точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

VPRIV не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции при пациентите в клиничните проучвания са реакциите на свръхчувствителност (2,1%).

Най-честите нежелани реакции са свързаните с инфузията (39,4%). Най-често наблюдаваните симптоми на реакции, свързани с инфузията са: главоболие, замаяване, хипотония, хипертония, гадене, умора/астения и пирексия/повишена телесна температура (за повече информация вж. точка 4.4). Единствената нежелана реакция, довела до прекратяване на лечението, е такава, свързана с инфузията.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при пациенти с болест на Gaucher тип 1, са посочени в таблица 1. Информацията е представена по системо-органи класове и честота по MedDRA конвенцията. Честотата се определя като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и нечести

( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени при употребата на VPRIV при пациенти с болест на Gaucher тип 1.**

Системо-органични класове	Нежелана реакция		
	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на имунната система		реакции на свръхчувствителност (включват алергичен дерматит и анафилактични*/анафилактоидни реакции)	
Нарушения на нервната система	главоболие, замаяване		
Нарушения на очите			замъглено зрение*
Сърдечни нарушения		тахикардия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		диспнея*	
Съдови нарушения		хипертония, хипотония, зачервяване на кожата на лицето и шията	
Стомашно-чревни нарушения	коремна болка/болка в горната част на корема	гадене	повръщане*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, уртикария, пруритус*	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	костни болки, артралгия, болки в гърба		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	свързана с инфузията реакция, астения/умора, пирексия/повишена телесна температура	дискомфорт в гърдите*	
Изследвания		удължено активираното парциално тромбoplastиново време, положителна реакция за неутрализиращи антитела	

\* Нежеланите реакции са от постмеркетингови съобщения

## Описание на избрани нежелани реакции

### Повръщане

В някои случаи повръщането може да е сериозно и тежко. Повръщане най-често настъпва по време на инфузия и до 24 часа след инфузия.

### Други специални популации

#### Старческа възраст ( $\geq 65$ години)

Профилът на безопасност на VPRIV в клинични проучвания, включващи пациенти на възраст на и над 65 години, е сходен с профила, наблюдаван при други възрастни пациенти.

#### Педиатрична популация

Профилът на безопасност на VPRIV при клиничните проучвания, обхващащи деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, е сходен с този, наблюдаван при възрастните пациенти.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

Има ограничена информация относно предозирането с велаглуцераза алфа. В повечето от случаите, съобщаващи за предозиране, не са наблюдавани допълнителни нежелани събития. Но при случайно или умишлено предозиране пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Няма наличен антидот. Максималната доза велаглуцераза алфа при клиничните проучвания е 60 единици/kg (виж точка 4.4).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, ензими, АТС код: A16AB10.

Болестта на Gaucher е автозомно рецесивно заболяване, дължащо се на мутации в гена GBA, което води до недостатъчност на лизозомния ензим бета-глюкоцереброзидаза. Тази ензимна недостатъчност причинява натрупване на глюкоцереброзид предимно в макрофагите, с което причинява образуване на пенести клетки или „клетки на Gaucher“. При тази лизозомна болест на натрупване (ЛБН) клиничните прояви отразяват разпределението на клетките на Gaucher в черния дроб, далака, костния мозък, скелета и белите дробове. Натрупването на глюкоцереброзид в черния дроб и далака води до органомегалия. Засягането на костите води до скелетни аномалии и деформации, както и до пристъпи на костни болки. Отлаганията в костния мозък и секвестрацията на далака причиняват клинично значима анемия и тромбоцитопения.

Активното вещество на VPRIV е велаглуцераза алфа, която се получава чрез технология на генно активиране в линия от човешки клетки. Велаглуцераза алфа е гликопротеин. Мономерът е приблизително 63 kDa, има 497 аминокиселини и същата аминокиселинна секвенция като

естествено срещащия се при човека ензим глюкоцереброзидаза. Има 5 потенциални N-свързани места на гликозилиране, четири от които са заети. Велаглуцераза алфа е произведена така, че съдържа предимно гликани с голям брой манозни остатъци за улесняване на ендоцитозата на ензима от целевите фагоцити чрез манозните рецептори.

Велаглуцераза алфа допълва или заменя бета-глюкоцереброзидазата – ензимът, който катализира хидролизата на глюкоцереброзид до глюкоза и церамид в лизозомата, с което намалява количеството на натрупания глюкоцереброзид и коригира патофизиологичния механизъм на болестта на Gaucher. Велаглуцераза алфа увеличава концентрацията на хемоглобин и общия брой тромбоцити и намалява обема на черния дроб и далака при пациентите с болест на Gaucher тип 1.

При проучвания 025EХТ и 034 на пациентите е предложено лечение в домашни условия. При проучване 025EХТ 7 от 10 пациенти получават лечението в домашни условия най-малко веднъж по време на 60 месеца лечение. При проучване 034 25 от 40 пациенти получават лечението в домашни условия най-малко веднъж по време на 12 месеца лечение.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Проучвания при нелекувани пациенти

Проучване 025 е 9-месечно открито проучване при 12 възрастни ( $\geq 18$  години) пациенти, нелекувани с ЕЗТ (определени като нелекувани с ЕЗТ в продължение на най-малко 12 месеца преди включване в проучването). При първите 3 пациенти велаглуцераза алфа първоначално е прилагана в повишаващи се дози (15, 30, 60 единици/kg), а останалите 9 пациенти започват лечение с доза от 60 единици/kg.

Клинично значими подобрения спрямо изходната стойност се наблюдават при концентрацията на хемоглобин и общия брой тромбоцити след само 3 месеца, а при обема на черния дроб и далака – както 6, така и 9 месеца след започване на лечението с велаглуцераза алфа.

Десет пациенти, които участват до края на проучване 025, се включват в открито разширено проучване (025EХТ), 8 от които завършват проучването. След минимум 12 месеца непрекъснато лечение с велаглуцераза алфа всички пациенти отговарят на условията за поетапно намаляване на дозата от 60 на 30 единици/kg след постигане на най-малко 2 от 4-те терапевтични цели за „Година 1“ на ЕЗТ за болест на Gaucher тип 1. Пациентите получават дози, вариращи от 30 до 60 единици/kg (медиана на дозата 35 единици/kg) през седмица, за до 84 месеца (7 години). Както се вижда от подобренията в концентрацията на хемоглобина и общия брой тромбоцити и намаления обем на черния дроб и далака, по време на лечението продължава да се демонстрира устойчиво клинично действие.

До месец 57, 8 от 8-те пациенти са постигнали намаление от най-малко 2 точки в скората за костно-мозъчна обремененост (КМО) на лумбалния отдел на гръбначния стълб, както е оценено чрез ЯМР изображение. Подобрене от изходното ниво на средните Z-скорове на костната минерална плътност (КМП) на лумбалния отдел на гръбначния стълб и на шийката на бедрената кост е наблюдавано съответно на месец 24 (0,4, 95% ДИ 0,1, 0,7) и на месец 33 (0,4, 95% ДИ 0,2, 0,6). След седем години лечение средното увеличение от изходното ниво на Z-скоровете е 0,7 (95% ДИ 0,4, 1,0) за лумбалния отдел на гръбначния стълб и 0,5 (95% CI 0,2, 0,7) за шийката на бедрената кост. При нито един пациент не е установено влошаване на състоянието, изразено чрез намаляване на костната плътност в сравнение с изходното ниво съгласно класификацията на СЗО.

Проучване 032 е 12-месечно, рандомизирано, двойносляпо проучване с паралелни групи за ефикасност при 25 пациенти на възраст на и над 2 години, нелекувани с ЕЗТ (определени като нелекувани с ЕЗТ в продължение на най-малко 30 месеца преди включване в проучването). Пациентите трябва да са имали свързана с болестта на Gaucher анемия, както и



тромбоцитопения или органомегалия. Пациентите са рандомизирани да получават велаглуцераза алфа в доза от 45 единици/kg (N=13) или 60 единици/kg (N=12) през седмица.

Велаглуцераза алфа, прилагана интравенозно в доза 60 единици/kg през седмица, показва клинично значими увеличения спрямо изходната стойност в средната концентрация на хемоглобин (+2,4 g/dl) и общия брой тромбоцити (+50,9 x 10<sup>9</sup>/l), обемът на черния дроб намалява от 1,46 до 1,22 пъти над нормалното (средно понижение от 17%), а този на далака – от 14,0 на 5,75 пъти над нормалното (средно понижение от 50%). В групата на дозата от 45 единици/kg се наблюдават значими увеличения спрямо изходната стойност в средната концентрация на хемоглобин (+2,4 g/dl) и общия брой тромбоцити (+40,9 x 10<sup>9</sup>/l), обемът на черния дроб намалява от 1,40 на 1,24 пъти над нормалното (средно понижение от 6%), а този на далака – от 14,5 на 9,50 пъти над нормалното (средно понижение от 40%).

Проучване 039 е 9-месечно, рандомизирано, двойносляпо, неинфериорно, контролирано с активен компаратор (имиглуцераза) проучване за ефикасност с паралелни групи при 34 пациенти на възраст на и над 2 години, нелекувани с ЕЗТ (определена като нелекувани с ЕЗТ в продължение на най-малко 12 месеца преди включване в проучването). Пациентите трябва да са имали свързана с болестта на Gaucher анемия, както и тромбоцитопения или органомегалия. Пациентите получават 60 единици/kg велаглуцераза алфа (N=17) или 60 единици/kg имиглуцераза (N=17) през седмица.

След 9 месеца лечение с велаглуцераза алфа средното абсолютно повишение в концентрацията на хемоглобина спрямо изходната стойност е 1,624 g/dl (±0,223 СГ). За това повишение е доказано, че е клинично и статистически не по-малко от това за имиглуцераза (средна разлика в изменението между леченията спрямо изходното ниво до 9 месеца (велаглуцераза алфа – имиглуцераза): 0,135 g/dl). След 9 месеца лечение с велаглуцераза алфа между велаглуцераза алфа и имиглуцераза няма статистически значими разлики в измененията в общия брой тромбоцити и обема на черния дроб и далака, както и във времето до първо повлияване на хемоглобина (определено като увеличение от 1 g/dl спрямо изходната стойност).

#### Проучване при пациенти, които преминават от лечение с имиглуцераза към VPRIV

Проучване 034 е 12-месечно открито проучване за безопасност при 40 пациенти на възраст 2 и повече години, които са получавали лечение с имиглуцераза в дози, вариращи от 15 до 60 единици/kg за минимум 30 последователни месеца. Пациентите трябва да са получавали постоянна доза имиглуцераза в продължение на най-малко 6 месеца преди включване в проучването. Лечението с велаглуцераза алфа се прилага в същия брой единици и схема като дозата имиглуцераза. Концентрацията на хемоглобин и общият брой тромбоцити се оценяват според изменението спрямо изходното ниво, което се определя като края на лечението на пациента с имиглуцераза.

При пациентите, които преминават от лечение с имиглуцераза към велаглуцераза алфа, концентрациите на хемоглобин и общият брой тромбоцити се запазват на терапевтични нива през 12-те месеца лечение.

Проучване 058 е открито клинично проучване за безопасност при 211 пациенти, включващо 205 пациенти, лекувани предходно с имиглуцераза, 6 нелекувани пациенти и 57 пациенти на възраст 65 или повече години (56/57 са преминали от лечение с имиглуцераза към велаглуцераза алфа). На пациентите, преминаващи от имиглуцераза, са приложени инфузии с велаглуцераза алфа през седмица със същия брой единици, както дозата имиглуцераза, която са получавали, в диапазона от 15 до 60 единици/kg. Пациентите, преминаващи от доза <15 единици/kg имиглуцераза, получават доза 15 единици/kg велаглуцераза алфа.

Пациентите, предходно лекувани с имиглуцераза, получават велаглуцераза алфа инфузии с медиана 8, с медиана на продължителност на лечението 15,1 седмици. Профилът на безопасност при тези пациенти е сходен с този, наблюдаван при други клинични проучвания. По време на проучването само при 1 от 163 изследвани пациенти се образуват анти-велаглуцераза алфа антитела.

При пациентите, предходно лекувани с имиглуцераза, средните концентрация на хемоглобина и средния брой тромбоцити се запазват по време на проучването и остават в рамките на референтните интервали.

#### Разширено проучване 044

В откритото разширено проучване са включени и лекувани с велаглуцераза алфа общо 95 пациенти (73 възрастни и 22 деца), които са участвали в проучвания 032, 034 и 039. 57 пациенти не са лекувани до момента. Всички пациенти получават ЕЗТ в продължение на най-малко 2 години и са наблюдавани средно 4,5 години (минимум 2,3 години, максимум 5,8 години).

В това проучване са оценени концентрацията на хемоглобин, броят на тромбоцитите, обемът на черния дроб и обемът на далака при нелекувани пациенти след 24 месеца лечение. Резултатите са представени в Таблица 2.

**Таблица 2: Резултати на месец 24 – промяна от изходното ниво – Проучване 044 ИГТ популация**

Клинични параметри	Обща група на велаглуцераза алфа (N=39)  - Средна промяна от изходното ниво (95% ДИ)	Пациенти, лекувани с имиглуцераза в продължение на 9 месеца и след това с велаглуцераза алфа в продължение на 15 месеца (N=16)  - Средна промяна от изходното ниво (95% ДИ)	Пациенти, които преминават от дългосрочно лечение с имиглуцераза към лечение с велаглуцераза алфа (N=38)  - Средна промяна от изходното ниво (95% ДИ)
Концентрация на хемоглобин (g/dl)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Брой тромбоцити (x 10 <sup>9</sup> /l)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Нормализиран обем на черния дроб* (%BW)	-1,21 (-1,50, -0,91 )	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Нормализиран обем на далака* (%BW) <sup>§</sup>	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, - 0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)
<p><sup>§</sup> Изключва пациенти със спленектомия. N=30, 6 и 34 за 3-те групи, посочени по-горе.  *Обемът на черния дроб и на далака е нормализиран като процент от телесното тегло (BW). Нормалният далак е определен като 0,2% от телесното тегло; нормалният черен дроб – като 2,5% от телесното тегло  Забележка: Приложен е метод на приписване на междинните липсващи данни.</p>			

В това проучване КМП е оценена чрез двойна рентгенова абсорбциометрия на лумбалния отдел на гръбначния стълб и на шийката на бедрената кост. При 31-те нелекувани до момента възрастни пациенти, приемащи велаглуцераза алфа, средният Z-скор за КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб на изходното ниво е -1,820 (95% ДИ: -2,21, -1,43) и нараства с 0,62 (95% ДИ: 0,39, 0,84) от изходното ниво след 24 месеца лечение с велаглуцераза алфа. Сходни резултати са наблюдавани при нелекувани до момента пациенти, които приемат имиглуцераза в

продължение на 9 месеца, последвано от велаглуцераза алфа в продължение на 15 месеца. При пациенти, които преминават от дългосрочно лечение с имиглуцераза към велаглуцераза алфа, КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб се запазва в месец 24. За разлика от това, не е наблюдавана съществена промяна на КМП на шийката на бедрената кост.

При педиатричната популация (проучени участници на възраст от 4 до 17 години) е наблюдавано нарастване на средния Z-скор за височина през 60-те месеца на лечение в общата нелекувана до момента популация, което предполага полезен терапевтичен ефект на велаглуцераза алфа върху линейния растеж. Сходни терапевтични ефекти са наблюдавани в продължение на 48 месеца при педиатричната популация при прием на имиглуцераза в продължение на 9 месеца, последвано от велаглуцераза алфа. При участниците от педиатричната популация, които са преминали от дългосрочно лечение с имиглуцераза към велаглуцераза алфа в проучване 034, има по-високи средни Z-скорове за височина на изходното ниво и техните средни Z-скорове за височина остават устойчиви с течение на времето.

Тези терапевтични ефекти върху хемоглобина, броя на тромбоцитите, обемите на органите, костната минерална плътност и височината се запазват до края на проучването.

### Педиатрична популация

Употребата във възрастовата група 4 до 17 години се подкрепя от доказателства от контролирани проучвания при възрастни и педиатрични [20 от 94 (21%)] пациенти. Профилите на безопасност и ефикасност при педиатричните и възрастните пациенти са сходни. В проучванията е било разрешено включването на пациенти, навършили 2 години и по-големи, като се очаква профилите на безопасност и ефикасност да са сходни до тази долна възрастова граница. Липсват данни обаче за деца под 4-годишна възраст. Ефектът върху височината е оценен в проучване 044 (вж. точка 5.1, *Разширено проучване 044*)

Проведено е проучване HGT-GCB-068 фаза I/II за изследване на ефикасността и безопасността на ЕЗТ с велаглуцераза алфа при нелекувани досега деца и юноши с болест на Gaucher тип 3. Това е многоцентрово, открито проучване, при което 60 U/kg велаглуцераза алфа се прилага чрез интравенозна инфузия през седмица в продължение на 12 месеца на 6 пациенти (на възраст от 2 до 17 години при включването) с потвърдена диагноза болест на Gaucher тип 3.

При това малко, експлораторно проучване установените неневрологични резултати за ефикасност и профилът на безопасност на интравенозна велаглуцераза алфа при пациенти с болест на Gaucher тип 3, съответстват на наблюдаваните при пациентите с болест на Gaucher тип 1. Няма индикации за значими подобрения на неврологичните прояви при болест на Gaucher тип 3, с изключение на един пациент в това проучване.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с VPRIV във всички подгрупи на педиатричната популация с болест на Gaucher тип 2 (виж точка 4.2 за информацията относно употреба при педиатрични пациенти).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Липсват очевидни фармакокинетични разлики между пациентите с болест на Gaucher тип 1 от мъжки и женски пол. Нито един от участниците във фармакокинетичните проучвания не е положителен за анти-велаглуцераза алфа антитела в дните на провеждане на фармакокинетичната оценка. Ето защо не е възможно да бъде оценен ефектът от образуването на антитела върху фармакокинетичния профил на велаглуцераза алфа.

### Абсорбция

Серумните концентрации на велаглуцераза алфа се повишават бързо през първите 20 минути от 60-минутната инфузия, след което достигат равновесие, а  $C_{max}$  обичайно се постига между 40 и

60 минути след началото на инфузията. След края на инфузията серумните концентрации на велаглуцераза алфа бързо спадат монофазно или бифазно, като при дозите от 15, 30, 45 и 60 единици/kg средното  $t_{1/2}$  варира от 5 до 12 минути.

### Разпределение

Велаглуцераза алфа показва приблизително линеен (т.е., от първи порядък) фармакокинетичен профил, като  $C_{max}$  и AUC се увеличават приблизително пропорционално на дозата в рамките на дозовия диапазон от 15 до 60 единици/kg. Обемът на разпределение в стационарно състояние е приблизително 10% от телесното тегло. Високият клирънс на велаглуцераза алфа от серума (средно 6,7 до 7,6 ml/min/kg) съответства на бързото му поемане от макрофагите чрез манозните рецептори.

### Елиминиране

Интервалът на стойностите на клирънса на велаглуцераза алфа при педиатричните пациенти (N=7, възрастов диапазон от 4 до 17 години) се задържа в рамките на интервала на стойностите на клирънса при възрастните (N=15, възрастов диапазон от 19 до 62 години).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието (виж точка 4.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Захароза  
Натриев цитрат дихидрат (E331)  
Лимонена киселина монохидрат (E330)  
Полисорбат 20

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### Реконституиран и разреден инфузионен разтвор:

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 2°C до 8°C и предпазване от светлина.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да бъде използван веднага. Ако не бъде използван веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да превишават 24 часа при 2°C до 8°C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон от 20 ml (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума, покрита със съдържаща флуор смола), с обкатка и отчупващо се капаче.

Видове опаковки: по 1, 5 и 25 флакона. Всеки флакон съдържа 400 единици прах за инфузионен разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

VPRIV изисква реконституиране и разреждане и е предназначен само за интравенозна инфузия. Той е само за еднократна употреба и се прилага през филтър с големина на отворите 0,22 µm.

Трябва да се използва асептична техника.

VPRIV трябва да се приготви, както следва:

1. Броят флакони, които трябва да бъдат разтворени, се определя въз основа на индивидуалното тегло на пациента и предписаната доза.
2. Необходимият брой флакони се изваждат от хладилника. Всеки от флаконите с 400 единици се разтваря с 4,3 ml стерилна вода за инжекции.
3. След реконституиране съдържанието на флаконите трябва внимателно да се смеси. Флаконите не трябва да се разклащат. Всеки флакон съдържа използваем обем от 4,0 ml (100 единици/ml).
4. Преди по-нататъшно разреждане разтворът във флаконите трябва да се огледа. Той трябва да бъде бистър до леко опалесцентен и безцветен. Ако е с променен цвят или съдържа видими чужди частици, разтворът не трябва да се използва.
5. Изчисленият обем лекарствен продукт се изтегля от съответния брой флакони и необходимият общ обем се разрежда в 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор. Разределеният разтвор трябва внимателно да се смеси. Не трябва да се разклаща. Инфузията трябва да бъде започната до 24 часа след момента на реконституиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 август 2010 г.

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество

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

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

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска на ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



Ако датите на подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да съгласува с Националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителните материали за употреба на VPRIV за инфузия при домашни условия, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителните материали, които ще се използват за инфузия на VPRIV при домашни условия, имат за цел да дадат насоки за управление на риска от реакции, свързани с инфузията, включително реакции на свръхчувствителност от алергичен тип в домашна обстановка.

ПРУ ще осигури във всяка държава-членка, където VPRIV е на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/обгрижващи лица, които се очаква да предписват, отпускат или използват VPRIV, да имат достъп до/да са снабдени със следния обучителен пакет:

- Наръчник за пациентите с болест на Гоше, които получават инфузия при домашни условия;
- Ръководство за медицинските специалисти, лекуващи пациенти с болест на Гоше;
- Дневник на инфузиите;
- План за спешни случаи, предоставен от предписващия, включващ информация за контакт и какво да се направи в случай на сериозна реакция на свръхчувствителност.

Наръчникът за пациентите с болест на Гоше, които получават инфузия при домашни условия, трябва да съдържа следните основни елементи:

- За болестта, лечението и инфузията при домашни условия;
- Организация: Домашна среда/Обгрижващо лице/Лекуващ лекар;
- Описание на начина на приготвяне и приложение на инфузията, включително информация за безопасност;
- Приложение: Листовка, Дневник на инфузиите, Ръководство за пациента за разтваряне, План за спешни случаи.

Ръководството за медицинските специалисти, лекуващи пациенти с болест на Гоше, трябва да съдържа следните основни елементи:

- Оценка и подбор на пациентите;
- Изисквания за инфузия при домашни условия (условията в дома, оценка на пациента, лечение при спешни случаи);
- Организация на инфузията при домашни условия/подготовка на инфузията;
- Информация за безопасност;
- Приложение: КХП; Ръководство за разреждане за медицинския специалист; Дневник на инфузиите.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 400 ЕДИНИЦИ (опаковка с 1 флакон)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

VPRIV 400 единици прах за инфузионен разтвор  
велаглуцераза алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всеки флакон съдържа 400 единици велаглуцераза алфа.  
След реконституиране един ml от разтвора съдържа 100 единици велаглуцераза алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:  
Захароза  
Натриев цитрат дихидрат  
Лимонена киселина монохидрат  
Полисорбат 20  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/646/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 400 ЕДИНИЦИ (опаковка с 5 флакона)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

VPRIV 400 единици прах за инфузионен разтвор  
велаглуцераза алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всеки флакон съдържа 400 единици\* велаглуцераза алфа.  
След реконституиране един милилитър от разтвора съдържа 100 единици велаглуцераза алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:  
Захароза  
Натриев цитрат дихидрат  
Лимонена киселина монохидрат  
Полисорбат 20  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор  
5 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/646/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 400 ЕДИНИЦИ (опаковка с 25 флакона)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

VPRIV 400 единици прах за инфузионен разтвор  
велаглуцераза алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всеки флакон съдържа 400 единици велаглуцераза алфа.  
След реконституиране един милилитър от разтвора съдържа 100 единици велаглуцераза алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също:  
Захароза  
Натриев цитрат дихидрат  
Лимонена киселина монохидрат  
Полисорбат 20  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор  
25 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/646/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН – 400 ЕДИНИЦИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

VPRIV 400 единици прах за инфузионен разтвор  
велаглуцераза алфа  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### VPRIV 400 единици прах за инфузионен разтвор велаглуцераза алфа (velagluconase alfa)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вижте точка 4).

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява VPRIV и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате VPRIV
3. Как да използвате VPRIV
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате VPRIV
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява VPRIV и за какво се използва

VPRIV е за дългосрочна ензимозаместваща терапия (ЕЗТ) при пациенти с болест на Гоше тип 1.

Болестта на Гоше представлява генетично заболяване, причинено от липсата на или наличието на дефектен ензим, наречен глюкоцереброзидаза. Когато този ензим липсва или не функционира нормално, в определени клетки на организма се натрупва вещество, наречено глюкоцереброзид. Неговото натрупване причинява признаците и симптомите, установяващи се при болестта на Гоше.

VPRIV съдържа вещество, наречено велаглуцераза алфа, което е предназначен да замести липсващия или дефектен ензим глюкоцереброзидаза при пациенти с болестта на Гоше.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате VPRIV

##### Не използвайте VPRIV

- ако имате тежка алергия към велаглуцераза алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди употреба на VPRIV.

- Ако се лекувате с VPRIV, по време на инфузията (вливането) или след нея може да получите нежелани реакции (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции). Те са известни като реакции, свързани с инфузията и могат да се проявят като реакция на свръхчувствителност със симптоми като гадене, обрив, затруднено дишане, болки в гърба, дискомфорт в гърдите (стягане в гърдите), уртикария, болки в ставите или главоболие.
- Освен симптомите на реакции на свръхчувствителност свързаните с инфузията реакции могат да се проявят като замаяване, повишено кръвно налягане, умора, треска, сърбеж или замъглено зрение.  
Ако получите някой от тези симптоми, трябва незабавно да съобщите на Вашия лекар.

- Могат да Ви бъдат назначени допълнителни лекарства за лечение или предотвратяване на бъдещи реакции. Тези лекарства могат да включват антихистамини, антипиретици и кортикостероиди.
- Ако реакцията е тежка, Вашият лекар незабавно ще спре интравенозната инфузия и ще започне подходящо лечение.
- Ако реакциите са тежки и/или има загуба на ефекта от това лекарство, Вашият лекар ще извърши изследване на кръвта, за да провери за антитела, които могат да окажат влияние върху изхода от Вашето лечение.
- Вашият лекар или медицинска сестра може да вземат решение да се продължи прилагането на VPRIV, дори да получите реакция, свързана с инфузията. Състоянието Ви ще бъде следено внимателно.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако вече сте получавали реакция, свързана с инфузията при лечението с други ЕЗТ за болест на Гоше.

### **Деца**

VPRIV не трябва да се използва при деца на възраст под 4 години, тъй като не са събрани данни за използване на лекарството в тази възрастова група.

### **Други лекарства и VPRIV**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### **Бременност**

Болестта на Гоше може да се активизира при жени по време на бременност и за няколко седмици след раждане. Жените с болест на Гоше, които са бременни или възнамеряват да забременеят, трябва да се посъветват с лекаря си преди употреба на това лекарство.

### **Кърмене**

Не е известно дали VPRIV може да премине в кърмата. Ако кърмите или възнамерявате да кърмите, трябва да говорите с Вашия лекар преди употреба на това лекарство. След това Вашият лекар ще Ви помогне да вземете решение дали да спрете кърменето или да спрете приема на VPRI, като се вземат предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от VPRIV за майката.

### **Шофиране и работа с машини**

VPRIV не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **VPRIV съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 12,15 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 0,6% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

## **3. Как да използвате VPRIV**

Това лекарство трябва да се използва само под подходящо медицинско наблюдение от лекар с опит в лечението на болест на Гоше. Прилага се от лекар или медицинска сестра чрез интравенозна инфузия.

### **Доза**

Препоръчителната доза е 60 единици/kg, прилагани през седмица.

Ако понастоящем се лекувате за болест на Гоше с друга ЕЗТ и Вашият лекар желае да преминете към VPRIV, първоначално можете да получавате VPRIV в същата доза и със същата честота, с която получавате другата ЕЗТ.

### **Употреба при деца и юноши**

VPRIV може да се прилага при деца и юноши (на възраст 4 до 17 години), със същата доза и същата честота, както при възрастни.

### **Употреба при пациенти в старческа възраст**

VPRIV може да се прилага на лица в старческа възраст (на възраст над 65 години) в същата доза и със същата честота, както при възрастни.

### **Повлияване от лечението**

Вашият лекар ще следи как се повлиявате от лечението и може да промени дозата (повиши или намали) с течение на времето.

Ако понасяте инфузиите в клиниката добре, Вашият лекар или медицинска сестра може да Ви ги прилага в домашни условия.

### **Приложение**

VPRIV се предлага във флакон под формата на сбит прах, който преди интравенозната инфузия се смесва с вода за инжекции и след това се разрежда с разтвор за инфузия на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

След приготвянето Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложат лекарството чрез капково вливане във вена (интравенозна инфузия) за период от 60 минути.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души) пациентите получават тежка алергична реакция със затруднено дишане, дискомфорт в гърдите (стягане в гърдите), усещане за гадене (гадене), подуване на лицето, устните, езика или гърлото (анафилактични/анафилактоидни реакции), честа е също и алергична кожна реакция, като уртикария, тежък обрив или сърбеж. Ако настъпи някое от гореописаните състояния, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар.

Повечето нежелани реакции, включително алергичните реакции, възникват докато лекарството се влива на пациентите или скоро след това. Те се наричат реакции, свързани с инфузията. Други свързани с инфузията реакции, които възникват много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души) включват: главоболие, замаяване, треска/повишена телесна температура, болка в гърба, ставни болки и умора, както и високо кръвно налягане (често съобщавано) и замъглено зрение (нечесто съобщавано). Ако настъпи някое от гореописаните състояния, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар.

Други нежелани реакции са:

#### **Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 човека) са:**

- костни болки
- слабост/загуба на сила
- коремни болки

#### **Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека) са:**

- удължаване на времето, което е необходимо при порязване, за да се спре кръвенето, може да доведе до лесно/спонтанно кръвене/лесно получаване на синини

- зачервяване на кожата
- ускорена сърдечна честота
- развитие на антитела срещу VPRIV (вж. точка 2)
- понижено кръвно налягане

**Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека) са:**

- повръщане

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате VPRIV**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте, ако разтворът е с променен цвят или съдържа видими чужди частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа VPRIV**

- Активно вещество: велаглуцераза алфа.  
Всеки флакон съдържа 400 единици велаглуцераза алфа.  
След реконституиране 1 ml от разтвора съдържа 100 единици велаглуцераза алфа.
- Други съставки: захароза, натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат и полисорбат 20 (виж точка 2 „VPRIV съдържа натрий“).

**Как изглежда VPRIV и какво съдържа опаковката**

Стъклен флакон от 20 ml, съдържащ бял до почти бял прах за инфузионен разтвор.

Опаковки от 1, 5 или 25 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Ирландия  
Тел.: + 800 66838470  
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

## Дата на последно преразглеждане на листовката

## Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Там са посочени и линкове към други уебсайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.

-----

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

VPRIV е прах за инфузионен разтвор. Изисква реконституиране и разреждане и е предназначен само за интравенозна инфузия. VPRIV е само за еднократна употреба и се прилага през филтър с големина на отворите 0,22 µm. Изхвърлете неизползания разтвор. VPRIV не трябва да се прилага с други лекарства в една и съща инфузия, тъй като съвместимостта на разтвора с други лекарства не е оценена. Общият обем за инфузия трябва да се въведе в продължение на 60 минути.

### Използвайте асептична техника.

Пригответе VPRIV както следва:

1. Броят флакони, които трябва да бъдат разтворени, се определят въз основа на индивидуалното тегло на пациента и предписаната доза.
2. Необходимият брой флакони се изваждат от хладилника. Всеки флакон се разтваря, като се използва вода за инжекции.

Вид на флакона	Вода за инжекции
400 единици	4,3 ml
3. След реконституиране внимателно смесете съдържанието на флаконите. Не разклащайте.
4. Преди разреждане огледайте разтвора във флаконите. Той трябва да бъде бистър до леко опалесцентен и безцветен. Ако е с променен цвят или съдържа видими чужди частици, не го използвайте.
5. Изчисленият обем лекарствен продукт се изтегля от съответния брой флакони. Във флакона остава известно количество разтвор:

Вид на флакона	Използваем обем
400 единици	4,0 ml
6. Необходимият общ обем се разрежда в 100 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Смесете внимателно. Не разклащайте. Инфузията трябва да бъде започната до 24 часа след момента на реконституиране.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да бъде използван веднага. Ако не бъде използван веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да превишават 24 часа при 2°C до 8°C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## Поддържане на записи

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.