

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VPRIV 400 jednotek prášek pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje velaglucerasum alfa\*\* 400 jednotek\* (U).

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku velaglucerasum alfa 100 U.

\*Enzymová jednotka je definována jako množství enzymu potřebné k přeměně jednoho mikromolu p-nitrofenyl β-D-glukopyranosidu na p-nitrofenol za minutu při teplotě 37 °C.

\*\*vyrobeného v buněčné linii lidských fibroblastů HT-1080 prostřednictvím technologie rekombinantní DNA.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 12,15 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

VPRIV je indikován k dlouhodobé enzymové substituční terapii (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT) u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem VPRIV má probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s Gaucherovou chorobou.

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku je 60 jednotek/kg podávaných každý druhý týden.

Dávkování lze individuálně upravit na základě dosažení a udržování léčebných cílů. Klinické studie hodnotily dávky v rozmezí od 15 do 60 jednotek/kg podávané každý druhý týden. Dávky vyšší než 60 jednotek/kg nebyly zkoumány.

Pacienti, kteří jsou v současné době léčeni imiglucérazou jako enzymatickou substituční terapií pro Gaucherovu chorobu typu 1, mohou být převedeni na přípravek VPRIV, podávaný ve stejné dávce a stejných časových intervalech.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Starší pacienti (≥65 let)*

Starší pacienti mohou být léčeni dávkami ve stejném rozmezí (15 až 60 jednotek/kg) jako ostatní dospělí pacienti (viz bod 5.1).

### *Porucha funkce ledvin*

Na základě současných znalostí o farmakokinetice a farmakodynamice velaglucerazy alfa se u pacientů s poruchou funkce ledvin nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

### *Porucha funkce jater*

Na základě současných znalostí o farmakokinetice a farmakodynamice velaglucerazy alfa se u pacientů s poruchou funkce jater nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

### *Pediatrická populace*

Z 94 pacientů, kteří dostávali velaglucerazu alfa v rámci klinických studií, bylo dvacet (21 %) ve věkovém rozmezí pediatrických a dospívajících pacientů (4 až 17 let). Profily bezpečnosti a účinnosti u pediatrických a dospělých pacientů byly podobné (další informace viz bod 5.1).

Bezpečnost a účinnost velaglucerazy alfa u dětí ve věku mladších než 4 roky nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

Pouze pro podání intravenózní infuzí.

Podává se intravenózní infuzí po dobu 60 minut.

Přípravek musí být podán přes 0,22μm filtr.

O podávání v domácím prostředí pod dohledem zdravotnického pracovníka lze uvažovat pouze u pacientů, kteří dostali nejméně tři infuze a kteří infuze dobře snášeli. Při podávání velaglucerazy alfa má být k dispozici rychle dosažitelná náležitá lékařská péče, včetně personálu adekvátně vyškoleného pro krizová opatření. V případě, že nastanou anafylaktické nebo jiné akutní reakce, okamžitě přerušte infuzi a zahajte příslušnou léčbu (viz bod 4.4).

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### Hypersenzitivita

U pacientů v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně projevů odpovídajících anafylaxi. Většina hypersenzitivních reakcí se obvykle objeví do 12 hodin po infuzi. Nejčastěji hlášené symptomy hypersenzitivity zahrnují nauzeu, vyrážku, dyspnoi, bolest zad, hrudní diskomfort (včetně tísně na hrudi), urtikarii, artralgií a bolest hlavy.

## Reakce spojené s infuzí

Jako reakce spojená s infuzí je označován jakýkoliv nežádoucí účinek léku, ke kterému dojde v průběhu 24 hodin po zahájení infuze velaglucerázy alfa. Reakce spojené s infuzí (*infusion-related reactions*, IRR) byly nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů léčených v klinických studiích. IRR se často objevuje ve formě hypersenzitivní reakce. Nejčastěji hlášené projevy hypersenzitivní reakce zahrnují nauzeu, vyrážku, dyspnoii, bolest zad, hrudní diskomfort (zahrnující tíseň na hrudi), urtikarii, artralgie a bolest hlavy. U pacientů v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny projevy odpovídající anafylaxi. Kromě projevů spojených s hypersenzitivními reakcemi se IRR mohou projevit jako únava, závrať, pyrexie, zvýšení krevního tlaku, pruritus nebo rozmazané vidění. Při léčbě dříve neléčených pacientů se většina reakcí spojených s infuzí vyskytla během prvních 6 měsíců léčby.

## Prevence a léčba reakcí spojených s infuzí včetně hypersenzitivních reakcí

Léčba reakcí spojených s infuzí má vycházet ze závažnosti reakce a zahrnovat snížení rychlosti infuze, podání léčivých přípravků jako např. antihistaminik, antipyretik a/nebo kortikosteroidů, a/nebo přerušování léčby a její znovuzahájení za použití prodloužené doby infuze.

Kvůli riziku vzniku hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, má být při podávání velaglucerázy alfa k dispozici rychle dosažitelná náležitá lékařská péče, včetně personálu adekvátně vyškoleného pro krizová opatření. Pokud se v klinických nebo domácích podmínkách objeví anafylaktická nebo jiná akutní reakce, okamžitě infuzi ukončete a zahajte příslušnou léčbu. U pacientů, u kterých se v domácích podmínkách rozvinula anafylaktická reakce, se má zvážit pokračování v léčbě v klinických podmínkách.

U pacientů, kteří vykazovali po podání velaglucerázy alfa nebo jiné enzymové substituční terapie projevy hypersenzitivní reakce, se má k léčbě přistoupit s opatrností.

V případech, kdy byla nutná symptomatická léčba, lze dalším reakcím předejít premedikací antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy.

## Imunogenita

Na reakcích spojených s léčbou zaznamenaných při používání velaglucerázy alfa se mohou podílet protilátky. Aby mohl být tento vztah dále vyhodnocen, pacienti mají být v případech závažných reakcí spojených s infuzí a v případech absence nebo ztráty účinku vyšetřeni na přítomnost protilátek a výsledky mají být nahlášeny firmě.

V klinických studiích došlo u jednoho z 94 pacientů (1 %) ke tvorbě protilátek třídy IgG proti velagluceráze alfa. Tyto protilátky se v tomto jednom případě ukázaly jako neutralizující v *in vitro* testu. U tohoto pacienta nebyly hlášeny žádné reakce spojené s infuzí. U žádného pacienta se nevytvořily protilátky IgE proti velagluceráze alfa.

## Sodík

Tento přípravek obsahuje 12,15 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

U pacientek s Gaucherovou chorobou, které otěhotní, může během těhotenství a šestinedělí dojít ke zvýšení aktivity onemocnění. Je třeba provést vyhodnocení přínosů a rizik u žen s Gaucherovou chorobou, které zvažují těhotenství.

### Těhotenství

Údaje o podávání velaglucerázy alfa těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Aby mohla být léčba přizpůsobena jednotlivým pacientkám, je nutno pečlivě sledovat těhotenství a klinické projevy Gaucherovy choroby. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně.

### Kojení

Informace o vylučování velaglucerázy alfa/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Velagluceráza je syntetická forma beta-glukocerebrosidázy, která je normální součástí lidského mléka. Studie s jinými formami enzymu prokázaly velmi nízké hladiny enzymu v mateřském mléce. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku VPRIV.

### Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly poruchy fertility (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

VPRIV nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky u pacientů v klinických studiích byly hypersenzitivní reakce (2,1 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly reakce spojené s infuzí (39,4 %). Nejčastěji pozorovanými symptomy reakcí spojených s infuzí byly: bolest hlavy, závrať, hypotenze, hypertenze, nauzea, únava/astenie a pyrexie/zvýšená tělesná teplota (další informace viz bod 4.4). Jediným nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby byla reakce spojená s infuzí.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 jsou uvedeny v tabulce 1. Údaje jsou uspořádány podle tříd orgánových systémů a frekvencí na základě konvence MedDRA.

Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené pro přípravek VPRIV u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1**

| Třída orgánových systémů                             | Nežádoucí účinky   |   |                   |
|--|--|---|-------------------|
|  | Velmi časté  | Časté   | Méně časté        |
| Poruchy imunitního systému                           |  | hypersenzitivní reakce (zahrnuje alergickou dermatitidu a anafylaktické*/anafylaktoidní reakce) |                   |
| Poruchy nervového systému                            | bolest hlavy, závrať   |   |                   |
| Poruchy oka  |  |   | rozmazané vidění* |
| Srdeční poruchy                                      |  | tachykardie   |                   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           |  | dyspnoe*  |                   |
| Cévní poruchy  |  | hypertenze, hypotenze, zarudnutí  |                   |
| Gastrointestinální poruchy                           | Bolest břicha/bolest nadbříšku   | nauzea  | zvracení*         |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        |  | vyrážka, kopřivka, pruritus*  |                   |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | bolest kostí, artralgie, bolest zad                                      |   |                   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            | reakce spojená s infuzí, astenie/únava, pyrexie/ zvýšená tělesná teplota | hrudní diskomfort*  |                   |
| Vyšetření  |  | prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, pozitivita na neutralizující protilátky  |                   |

\*Nežádoucí účinky vycházející z hlášení po uvedení na trh

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Zvracení

V některých případech může být zvracení závažné a těžké. Ke zvracení nejčastěji dochází během infuze a až 24 hodin po ní.

#### Další zvláštní skupiny pacientů

##### Starší pacienti (>65 let)

Bezpečnostní profil přípravku VPRIV v klinických studiích zahrnujících pacienty ve věku 65 let a starší byl podobný jako bezpečnostní profil pozorovaný u ostatních dospělých pacientů.

## Pediatrická populace

Profil bezpečnosti přípravku VPRIV v klinických studiích zahrnujících děti a dospívající ve věku 4 až 17 let byl podobný profilu bezpečnosti pozorovanému u dospělých pacientů.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

O předávkování velaglucerázou alfa jsou k dispozici pouze omezené informace. Ve většině případů hlášených předávkování nebyly pozorovány žádné další nežádoucí účinky. V případě náhodného nebo úmyslného předávkování však mají být pacienti pečlivě sledováni a má jim být poskytnuta symptomatická a podpurná léčba. Není k dispozici žádné antidotum. Maximální dávka velaglucerázy alfa v klinických studiích byla 60 jednotek/kg (viz bod 4.4).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva – enzymy  
ATC kód: A16AB10.

Gaucherova choroba je autozomálně recesivní porucha způsobená mutacemi v genu GBA, které vedou k nedostatku lysozomálního enzymu beta-glukocerebrosidázy. Tato enzymová deficience má za následek hromadění glukocerebrosidu především v makrofázích, což vede ke vzniku pěnových buněk neboli „Gaucherových buněk“. Klinické rysy tohoto lysozomálního stádavého onemocnění (LSD) odrážejí distribuci Gaucherových buněk v játrech, slezině, kostní dřeni, kostech a plicích. Akumulace glukocerebrosidu v játrech a slezině vede k organomegalii. Postižení kostí má za následek kosterní abnormality a deformity, jakož i silné bolesti v kostech (tzv. kostní krize). Depozita v kostní dřeni a sekvestrace ve slezině vedou ke klinicky významné anemii a trombocytopenii.

Léčivou látkou přípravku VPRIV je velagluceráza alfa, která se vyrábí technologií aktivace genu v lidské buněčné línii. Velagluceráza alfa je glykoprotein. Monomer má molekulovou hmotnost přibližně 63 kDa, skládá se ze 497 aminokyselin a má stejnou aminokyselinovou sekvenci jako přirozeně se vyskytující lidský enzym glukocerebrosidáza. Obsahuje 5 potenciálních N-glykosylačních míst, z nichž jsou čtyři obsazena. Velagluceráza alfa je vyráběna tak, aby obsahovala především glykany s vysokým obsahem manózy, což má za účel usnadnit internalizaci enzymu fagocytárními cílovými buňkami prostřednictvím manózových receptorů.

Velagluceráza alfa doplňuje nebo nahrazuje beta-glukocerebrosidázu, enzym katalyzující hydrolyzu glukocerebrosidu na glukózu a ceramid v lysozomu, a snižuje tak množství nahromaděného glukocerebrosidu a koriguje patofyziologii Gaucherovy choroby. Velagluceráza alfa zvyšuje koncentraci hemoglobinu a počet krevních destiček a snižuje objem jater a sleziny u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1.

Ve studiích 025EXT a 034 byla pacientům nabídnuta léčba v domácím prostředí. Ve studii 025EXT dostalo 7 z 10 pacientů léčbu v domácím prostředí nejméně jednou během 60 měsíců léčby. Ve studii 034 dostalo 25 ze 40 pacientů léčbu v domácím prostředí nejméně jednou během 12 měsíců studie.

## Klinická účinnost a bezpečnost

### Studie u dříve neléčených pacientů

Studie 025 byla 9měsíční otevřená studie s 12 dospělými ( $\geq 18$  let) pacienty, kteří nebyli dříve léčeni ERT (definováni jako pacienti neléčení ERT po dobu nejméně 12 měsíců před vstupem do studie). Prvním 3 pacientům byla velagluceraza alfa v úvodu podávána ve zvyšujících se dávkách (15, 30, 60 jednotek/kg) a zbývajících 9 pacientů zahájilo léčbu dávkou 60 jednotek/kg.

Klinicky významné zvýšení koncentrace hemoglobinu a počtu krevních destiček v porovnání s hodnotami na začátku léčby bylo pozorováno již za 3 měsíce a snížení objemu jater a sleziny po 6 i 9 měsících po zahájení léčby velaglucerazou alfa.

Deset pacientů, kteří ukončili studii 025, bylo zařazeno do otevřené prodloužené studie (025EXT) a 8 z nich studii dokončilo. Po nejméně 12 měsících nepřerušené léčby velaglucerazou alfa se všichni pacienti kvalifikovali pro postupné snížení dávky velaglucerazy alfa z 60 na 30 jednotek/kg tím, že dosáhli nejméně 2 ze 4 léčebných cílů prvního roku léčby ERT pro Gaucherovu chorobu typu 1. Pacienti dostávali dávky v rozmezí 30 až 60 jednotek/kg (medián dávky 35 jednotek/kg) každý druhý týden po dobu až 84 měsíců (7 let). Setrvalý klinický účinek byl zjišťován po celou dobu léčby, jak bylo prokázáno zvýšením koncentrace hemoglobinu a počtu krevních destiček a snížením objemu jater a sleziny.

Do 57. měsíce dosáhlo 8 z 8 pacientů pokles alespoň o 2 body ve skóre zátěže kostní dřeně (Bone Marrow Burden, BMB) lumbální páteře hodnoceno pomocí MRI vyšetření. Zlepšení od výchozího stavu v průměrném Z-skóre denzity kostního minerálu (BMD) lumbální páteře a krčku femuru bylo pozorováno v 24. měsíci (0,4; 95% IS 0,1; 0,7), resp. 33. měsíci (0,4; 95% IS 0,2; 0,6). Po sedmi letech léčby bylo průměrné zvýšení od výchozí hodnoty v Z skóre 0,7 (95% IS 0,4; 1,0) pro lumbální páteř a 0,5 (95% IS 0,2; 0,7) pro krček femuru. Žádní pacienti nebyli klasifikováni do závažnější WHO klasifikace kostní denzity ve srovnání s výchozím stavem.

Studie 032 byla 12měsíční randomizovaná, dvojité zaslepená studie účinnosti s paralelními skupinami u 25 pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nebyli dříve léčeni ERT (definováni jako pacienti neléčení ERT po dobu nejméně 30 měsíců před vstupem do studie). Požadavkem pro účast byla přítomnost anemie spojené s Gaucherovou chorobou a buď trombocytopenie nebo organomegalie. Pacienti byli randomizováni k léčbě velaglucerazou alfa v dávce buď 45 jednotek/kg ( $n=13$ ) nebo 60 jednotek/kg ( $n=12$ ) podávané každý druhý týden.

Velagluceraza alfa v dávce 60 jednotek/kg podávaná intravenózně každý druhý týden vykazala klinicky významné zvýšení průměrné koncentrace hemoglobinu (+2,4 g/dl) a počtu krevních destiček ( $+50,9 \times 10^9/l$ ) v porovnání s hodnotami na začátku léčby, objem jater se snížil z 1,46násobku na 1,22násobek normálu (průměrné snížení o 17 %) a objem sleziny se snížil z 14,0násobku na 5,75násobek normálu (průměrné snížení o 50 %). Ve skupině dostávající dávku 45 jednotek/kg bylo pozorováno významné zvýšení koncentrace hemoglobinu (+2,4 g/dl) a počtu krevních destiček ( $+40,9 \times 10^9/l$ ) v porovnání s hodnotami na začátku léčby, objem jater se snížil z 1,40násobku na 1,24násobek normálu (průměrné snížení o 6 %) a objem sleziny se snížil z 14,5násobku na 9,50násobek normálu (průměrné snížení o 40 %).

Studie 039 byla 9měsíční randomizovaná, dvojité zaslepená, non-inferioritní studie účinnosti s paralelními skupinami a aktivním komparátorem (imigluceraza) u 34 pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nebyli dříve léčeni ERT (definováni jako pacienti neléčení ERT po dobu nejméně 12 měsíců před vstupem do studie). Požadavkem pro účast byla přítomnost anemie spojené s Gaucherovou chorobou a buď trombocytopenie nebo organomegalie. Pacienti dostávali buď 60 jednotek/kg velaglucerazy alfa ( $n=17$ ) nebo 60 jednotek/kg imiglucerazy ( $n=17$ ) každý druhý týden.

Průměrné absolutní zvýšení koncentrace hemoglobinu v porovnání se vstupními hodnotami činilo 1,624 g/dl ( $\pm 0,223$  SE) po 9 měsících léčby velaglucerazou alfa. Pro toto zvýšení koncentrace



hemoglobinu byla prokázána klinická a statistická non-inferiorita v porovnání s imiglucérazou (průměrný rozdíl ve změně od začátku léčby do 9 měsíců mezi léčbami [velaglucézáza alfa – imiglucéráza]: 0,135 g/dl). Nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly mezi velaglucérazou alfa a imiglucérazou ohledně změny počtu krevních destiček a objemu jater a sleziny po 9 měsících léčby velaglucérazou alfa, ani ohledně doby do první odpovědi hemoglobinu (definovaná jako zvýšení o 1 g/dl v porovnání se vstupní hodnotou).

#### Studie u pacientů, kteří přešli z léčby imiglucérazou na VPRIV

Studie 034 byla 12měsíční otevřená studie bezpečnosti u 40 pacientů ve věku 2 let a starších, kteří dostávali léčbu imiglucérazou v dávkách v rozmezí od 15 do 60 jednotek/kg během nejméně 30 po sobě jdoucích měsíců. Pacienti museli dostávat stabilní dávku imiglucérázy po dobu nejméně 6 měsíců před zařazením do studie. Léčba velaglucérazou alfa byla pacientům podávána ve stejném množství jednotek a stejném režimu jako jejich dávky imiglucérázy. Koncentrace hemoglobinu a počet krevních destiček byly hodnoceny jako změny v porovnání s hodnotami na začátku studie, který byl definován jako konec pacientovy léčby imiglucérazou.

U pacientů, kteří přešli z imiglucérázy na velaglucérázu alfa, se koncentrace hemoglobinu a počet krevních destiček udržely na terapeutické úrovni po celou dobu 12 měsíců léčby.

Studie 058 byla otevřená studie klinické bezpečnosti u 211 pacientů zahrnující 205 pacientů, kteří byli dříve léčeni imiglucérazou, 6 dosud neléčených pacientů a 57 pacientů ve věku 65 let nebo starších (56/57 přešlo na velaglucérázu alfa z imiglucérázy). Pacientům přecházejícím z imiglucérázy byly podávány infuze velaglucérázy alfa každý druhý týden ve stejném množství jednotek jako imiglucéráza v rozmezí od 15 do 60 jednotek/kg. Pacientům přecházejícím z dávky <15 jednotek/kg imiglucérázy bylo podáváno 15 jednotek/kg velaglucérázy alfa.

U pacientů dříve léčených imiglucérazou byl medián počtu podaných infuzí velaglucérázy alfa 8 infuzí a medián doby trvání léčby činil 15,1 týdne. Bezpečnostní profil u těchto pacientů byl podobný jako bezpečnostní profil pozorovaný v jiných klinických studiích. Ke tvorbě protilátek proti velaglucéráze alfa během studie došlo pouze u 1 ze 163 hodnocených pacientů.

U pacientů dříve léčených imiglucérazou se průměrné koncentrace hemoglobinu a počet krevních destiček udržovaly po celou dobu studie a zůstaly v referenčním rozmezí.

#### Prodloužení studie 044

Celkem 95 pacientů (73 dospělých a 22 pediatrických pacientů), kteří se účastnili na studiích 032, 034 a 039, bylo zařazeno do nezaslepeného prodloužení studie a byli léčeni pomocí velaglucérázy alfa. 57 pacientů nedostávalo dříve žádnou léčbu. Všichni pacienti dostávali alespoň 2 roky ERT a byli sledováni po průměrnou dobu 4,5 roku (minimálně 2,3 roku, max. 5,8 roku).

V této studii byla u pacientů bez předchozí léčby hodnocena koncentrace hemoglobinu, počet krevních destiček, objem jater a objem sleziny po 24 měsících léčby. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2: Výsledky po 24 měsících – změna od výchozího stavu – populace ITT studie 044**

| Klinické parametry  | Celková skupina velaglucerazy alfa (n=39)       | Pacienti léčení imigluceražou po dobu 9 měsíců a pak velagluceražou alfa po dobu 15 měsíců (n=16) | Pacienti, kteří přešli z dlouhodobé léčby imigluceražou na velagluceražou alfa (n=38) |
|---|---|---|---|
|   | -<br>Průměrná změna od výchozího stavu (95% IS) | -<br>Průměrná změna od výchozího stavu (95% IS)   | -<br>Průměrná změna od výchozího stavu (95% IS)                                       |
| Koncentrace hemoglobin (g/dl)                                   | 2,75<br>(2,28; 3,22)                            | 2,00<br>(1,25; 2,75)  | -0,05<br>(-0,34; 0,25)  |
| Počet krevních destiček (x 10 <sup>9</sup> /l)                  | 87,85<br>(72,69; 103,00)                        | 160,94<br>(117,22; 204,66)  | 9,03<br>(-2,60; 20,66)  |
| Normalizovaný objem jater* (% tělesné hmotnosti)                | -1,21<br>(-1,50; -0,91)                         | -1,69<br>(-2,16; -1,21)   | -0,03<br>(-0,10; 0,05)  |
| Normalizovaný objem sleziny* (% tělesné hmotnosti) <sup>§</sup> | -2,66<br>(-3,50; -1,82)                         | -3,63<br>(-7,25; - 0,02)  | -0,11<br>(-0,19; -0,03)   |

<sup>§</sup> Vylučuje pacienty se splenektomií. n=30, 6 a 34 pro 3 výše uvedené skupiny.  
\*Objem jater a sleziny jsou normalizované jako procento tělesné hmotnosti. Normální slezina je definována jako 0,2 % tělesné hmotnosti; normální játra jako 2,5 % tělesné hmotnosti.  
Poznámka: Imputace byla aplikována na intermitentně chybějící údaje.

V této studii bylo BMD hodnoceno pomocí dvojitě RTG absorpciometrie lumbální páteře a krčku femuru. Mezi 31 dosud neléčenými dospělými pacienty, kteří podstupovali léčbu pomocí velaglucerazy alfa, bylo průměrné Z-skóre BMD lumbální páteře ve výchozím stavu -1,820 (95% interval spolehlivosti: -2,21; -1,43) a zvýšilo se o 0,62 (95% interval spolehlivosti: 0,39; 0,84) od výchozí hodnoty po 24 měsících léčby pomocí velaglucerazy alfa. Podobné výsledky byly zaznamenány u dříve neléčených pacientů, kteří dostávali 9 měsíců imigluceražou a následně po dobu 15 měsíců velagluceražou alfa. U pacientů, kteří přešli z dlouhodobého podávání imigluceražou na velagluceražou alfa byla BMD lumbální páteře udržována po dobu 24 měsíců. Naopak nebyla pozorována žádná významná změna BMD krčku femuru.

U pediatrické populace (studované ve věku 4 až 17 let) bylo pozorováno zvýšení Z-skóre průměrné výšky během 60 měsíců léčby v celkové dosud neléčené populaci, což naznačuje přínosný léčebný účinek velaglucerazy alfa na lineární růst. Podobné léčebné účinky byly pozorovány během 48 měsíců u pediatrické populace, která podstoupila 9 měsíců léčby imigluceražou, následovaných podáváním velaglucerazy alfa. Pediatrické subjekty, které přešly z dlouhodobého podávání imigluceražou na velagluceražou alfa ve studii 034 měly větší Z-skóre průměrné výšky ve výchozím stavu a jejich Z-skóre průměrné výšky zůstalo stabilní v průběhu času.

Tyto léčebné účinky na hemoglobin, počet krevních destiček, objemy orgánů, kostní denzitu a výšku byly udržovány do konce studie.

#### Pediatrická populace

Použití u věkové skupiny od 4 do 17 let je podporováno důkazy z kontrolovaných studií u dospělých a pediatrických [20 z 94 (21 %)] pacientů. Profily bezpečnosti a účinnosti u pediatrických a dospělých pacientů byly podobné. Do studií mohli být zařazeni pacienti ve věku 2 let a starší a očekává se, že profil bezpečnosti a účinnosti bude podobný až do dolní věkové hranice 2 let. Nicméně o podávání dětem mladším 4 let nejsou k dispozici žádné údaje. Účinek na výšku byl hodnocen ve studii 044 (viz bod 5.1, *Prodloužení studie 044*).

Studie HGT-GCB-068 fáze I/II byla provedena za účelem stanovení účinnosti a bezpečnosti ERT velaglucerázou alfa při léčbě dříve neléčených dětí a dospívajících s Gaucherovou chorobou typu 3. V této multicentrické, otevřené studii byla v průběhu 12 měsíců podávána velagluceráza alfa v dávce 60 jednotek/kg intravenózní infuzí každý druhý týden 6 pacientům (ve věku 2 až 17 let při zařazení do studie) s potvrzenou diagnózou Gaucherovy choroby typu 3.

Zjištění z této malé exploratorní studie týkající se neneurologické účinnosti a bezpečnostního profilu intravenózně podávané velaglucerázy alfa pacientům s Gaucherovou chorobou typu 3 byla konzistentní se zjištěními pozorovanými u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1. V této studii se s výjimkou jednoho pacienta neobjevily náznaky významných zlepšení neurologických manifestací Gaucherovy choroby typu 3.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem VPRIV u všech podskupin pediatrické populace s Gaucherovou chorobou typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Nebyly zaznamenány žádné zjevné farmakokinetické rozdíly mezi mužskými pacienty a pacientkami s Gaucherovou chorobou typu 1. Žádný ze subjektů ve farmakokinetických studiích nebyl ve dnech farmakokinetického hodnocení pozitivní na protilátky proti velagluceráze alfa. Z tohoto důvodu nebylo možné vyhodnotit účinek protilátkové odpovědi na farmakokinetický profil velaglucerázy alfa.

### Absorpce

Sérové koncentrace velaglucerázy alfa rychle stoupaly během prvních 20 minut 60minutové infuze a poté se ustálily; koncentrace  $C_{max}$  bylo obvykle dosaženo za 40 až 60 minut po zahájení infuze. Po ukončení infuze se sérové koncentrace velaglucerázy alfa rychle snižovaly, a to jednofázově nebo dvoufázově, a průměrný poločas  $t_{1/2}$  při dávkách 15, 30, 45 a 60 jednotek/kg se pohyboval mezi 5 až 12 minutami.

### Distribuce

Velagluceráza alfa vykazovala přibližně lineární farmakokinetický profil (tj. prvního řádu) a hodnoty  $C_{max}$  a AUC se v rozmezí dávek od 15 do 60 jednotek/kg zvyšovaly přibližně úměrně s dávkou. Distribuční objem v rovnovážném stavu činil přibližně 10 % tělesné hmotnosti. Vysoká clearance velaglucerázy alfa ze séra (průměr 6,7 až 7,6 ml/min/kg) je konzistentní s rychlým vychytáváním velaglucerázy alfa do makrofágů prostřednictvím manózových receptorů.

### Eliminace

U pediatrických pacientů (n=7, věkové rozmezí 4 až 17 let) se rozmezí clearance velaglucerázy alfa nacházelo v rozmezí hodnot clearance u dospělých pacientů (n=15, věkové rozmezí 19 až 62 let).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka (viz bod 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sacharóza  
Dihydrát natrium-citrátu (E331)  
Monohydrát kyseliny citronové (E330)  
Polysorbát 20

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

#### Rekonstituovaný a naředěný infuzní roztok:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud byl přípravek chráněn před světlem.

Z mikrobiologického hlediska by měl být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím odpovědností uživatele a nesmí přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

20ml injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž potažená fluororesinem), jednodílným těsněním a odklápěcím uzávěrem

Velikosti balení: 1, 5 a 25 injekčních lahviček. Každá injekční lahvička obsahuje 400 jednotek prášku pro infuzní roztok.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravek VPRIV je nutno rekonstituovat a naředit. Je určen pouze k intravenózní infuzi. Přípravek je určen pouze pro jednorázové použití a podává se přes 0,22µm filtr.

Je nutné dodržovat aseptické postupy.

Přípravek VPRIV je třeba připravit následujícím způsobem:

1. Počet injekčních lahviček, které se mají použít k rekonstituci, se určí individuálně na základě pacientovy tělesné hmotnosti a předepsané dávky.

2. Potřebné injekční lahvičky se vyjmou z chladničky. Jedna injekční lahvička o obsahu 400 jednotek se rekonstituuje pomocí 4,3 ml sterilní vody pro injekci.
3. Po rekonstituci je třeba obsah injekční lahvičky jemně promíchat. Lahvičky se nemají protřepávat. Jedna lahvička bude obsahovat extrahovatelný objem 4,0 ml (100 jednotek/ml).
4. Před dalším naředěním je třeba roztok v lahvičkách vizuálně zkontrolovat; roztok má být čirý až lehce opalizující a bezbarvý; roztok se nemá používat, pokud má nežádoucí zbarvení nebo obsahuje cizí částice.
5. Vypočítaný objem léčivého přípravku se odebere z příslušného počtu lahviček a celkový požadovaný objem se naředí ve 100 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro infuzi. Naředěný roztok se má jemně promíchat. Nemá se protřepávat. Infuze má být zahájena do 24 hodin od doby rekonstituce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. srpna 2010  
Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

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

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### • **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### • **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

MAH musí s národním kompetentním orgánem odsouhlasit obsah a formát **edukačních materiálů o použití přípravku VPRIV k domácí infuzi**, včetně prostředků komunikace, způsoby distribuce a jakékoliv jiné aspekty programu.

Edukační materiály o použití přípravku VPRIV k domácí infuzi jsou zaměřeny na poskytnutí návodu, jak zvládnout riziko **reakcí souvisejících s infuzí včetně hypersenzitivních reakcí alergického typu** v domácím prostředí.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde se přípravek VPRIV prodává, budou mít všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, u nichž se předpokládá, že budou předepisovat, vydávat nebo používat přípravek VPRIV, k dispozici nebo jim bude poskytnut následující edukační balíček:

- manuál pro pacienty s Gaucherovou chorobou, kteří dostávají domácí infuzi;
- návod pro zdravotnické pracovníky ošetřující pacienty s Gaucherovou chorobou;
- infuzní diář;
- nouzový plán poskytnutý předepisujícím lékařem včetně jména osoby, kterou je třeba přivolat, a postupu, který je třeba dodržet v případě závažné hypersenzitivní reakce.

Manuál pro pacienty s Gaucherovou chorobou, kteří dostávají domácí infuzi, má obsahovat následující důležité informace:

- o onemocnění, léčbě a domácí infuzi;
- organizace: domácí prostředí/pečovatel/ošetřující lékař;
- popis, jak připravit a podat infuzi, včetně bezpečnostních informací;
- příloha: příbalová informace, infuzní diář, návod na rekonstituci pro pacienta, nouzový plán.

Návod pro zdravotnické pracovníky ošetřující pacienty s Gaucherovou chorobou má obsahovat následující důležité informace:

- hodnocení a výběr pacientů;
- požadavky na domácí infuzi (domácí podmínky, vyhodnocení pacienta, naléhavá léčba);
- organizace domácí infuze/příprava infuze;
- bezpečnostní informace;
- příloha: souhrn údajů o přípravku, návod na rekonstituci pro zdravotnické pracovníky, infuzní diář.



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – 400 JEDNOTEK (balení obsahující 1 injekční lahvičku)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VPRIV 400 U prášek pro infuzní roztok  
velaglucerasum alfa

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje velaglucerasum alfa 400 U.  
Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku velaglucerasum alfa 100 U.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také:  
Sacharózu  
Dihydrát natrium-citrátu  
Monohydrát kyseliny citronové  
Polysorbát 20  
Další informace viz příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok  
1 injekční lahvička

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/10/646/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – 400 JEDNOTEK (balení obsahující 5 injekčních lahviček)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VPRIV 400 U prášek pro infuzní roztok  
velaglucerasum alfa

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje velaglucerasum alfa 400 U.  
Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku velaglucerasum alfa 100 U.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také:  
Sacharózu  
Dihydrát natrium-citrátu  
Monohydrát kyseliny citronové  
Polysorbát 20  
Další informace viz příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok  
5 injekčních lahviček

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/10/646/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ KRABIČKA – 400 JEDNOTEK (balení obsahující 25 injekčních lahviček)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VPRIV 400 U prášek pro infuzní roztok  
velaglucerasum alfa

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje velaglucerasum alfa 400 U.  
Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku velaglucerasum alfa 100 U.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také:  
Sacharózu  
Dihydrát natrium-citrátu  
Monohydrát kyseliny citronové  
Polysorbát 20  
Další informace viz příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok  
25 injekčních lahviček

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/10/646/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA – 400 JEDNOTEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

VPRIV 400 U prášek pro infuzní roztok  
velagluccerasum alfa  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **VPRIV 400 jednotek prášek pro infuzní roztok** velaglucerasum alfa

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek VPRIV a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než použijete přípravek VPRIV
3. Jak se přípravek VPRIV používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek VPRIV uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek VPRIV a k čemu se používá**

VPRIV je dlouhodobá enzymová substituční terapie (ERT) pro pacienty s Gaucherovou chorobou typu 1.

Gaucherova choroba je genetická porucha způsobená nepřítomností nebo defektem enzymu nazývaného glukocerebrosidáza. Když tento enzym chybí nebo nefunguje správně, látka zvaná glukocerebrosid se hromadí uvnitř buněk v těle. Hromadění této látky vede ke známkám a příznakům vyskytujícím se při Gaucherově chorobě.

Přípravek VPRIV obsahuje látku označovanou jako velaglucerasum alfa, která je určena k náhradě chybějícího nebo defektního enzymu, glukocerebrosidázy, u pacientů s Gaucherovou chorobou.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek VPRIV používat**

##### **Nepoužívejte přípravek VPRIV**

- Jestliže jste alergický(á) na velaglucerasum alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku VPRIV se poradte se svým lékařem

- Jestliže jste léčen(a) přípravkem VPRIV, mohou se u Vás během infuze nebo po ní vyskytnout nežádoucí účinky (viz bod 4, Možné nežádoucí účinky). Ty se označují jako reakce spojené s infuzí a mohou se objevit ve formě hypersenzitivní reakce (přecitlivělost) projevující se např. pocitem na zvracení, vyrážkou, potížemi s dýcháním, bolestí zad, nepříjemným pocitem na hrudi (tísni na hrudi), kopřivkou, bolestí kloubů nebo bolestí hlavy.
- Kromě projevů hypersenzitivity se reakce spojené s infuzí mohou projevit jako závrať, vysoký krevní tlak, únava, horečka, svědění nebo rozmazané vidění.
- Jestliže zaznamenáte jakýkoli z projevů, **musíte to ihned sdělit svému lékaři.**
- Můžete dostat další léky k léčbě nebo předcházení budoucích reakcí. Tyto léky mohou zahrnovat antihistaminika, antipyretika a kortikosteroidy.
- V případě závažné reakce lékař intravenózní infuzi ihned přeruší a zahájí příslušnou léčbu.

- Pokud budou reakce závažné a/nebo pokud dojde ke ztrátě účinku tohoto léku, lékař provede krevní test ke kontrole protilátek, které by mohly ovlivnit výsledky Vaší léčby.
- Lékař nebo sestra mohou rozhodnout o tom, aby Vám byl přípravek VPRIV nadále podáván, i když se u Vás vyskytla některá z reakcí spojených s infuzí. Váš stav bude důkladně sledován.

Informujte svého lékaře, jestliže se u Vás v minulosti vyskytla reakce spojená s infuzí při léčbě jinými ERT pro Gaucherovu chorobu.

### **Děti**

VPRIV se nemá používat u dětí mladších 4 let, protože s používáním přípravku v této věkové skupině nejsou žádné zkušenosti.

### **Další léčivé přípravky a přípravek VPRIV**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

### **Těhotenství**

Během těhotenství a několika týdnů po porodu může u žen dojít ke zvýšení aktivity Gaucherovy choroby. Ženy s Gaucherovou chorobou, které jsou těhotné nebo uvažují o těhotenství, se mají před použitím tohoto léku poradit se svým lékařem.

### **Kojení**

Není známo, zda přípravek VPRIV může procházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo uvažujete o kojení, máte si promluvit se svým lékařem před použitím tohoto léku. Lékař Vám poté pomůže rozhodnout se, zda kojení ukončit nebo přestat s používáním přípravku VPRIV, a to na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti přípravku VPRIV pro matku.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek VPRIV nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek VPRIV obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje 12,15 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

## **3. Jak se přípravek VPRIV používá**

Tento lék lze používat pouze pod náležitým dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou Gaucherovy choroby. Podává se jako intravenózní (nitrožilní) infuze lékařem nebo zdravotní sestrou.

### **Dávka**

Doporučená dávka přípravku je 60 jednotek (U)/kg podávaná každý druhý týden.

Jestliže jste v současné době léčen(a) pro Gaucherovu chorobu jinou ERT a lékař si přeje Vaši léčbu změnit na VPRIV, může Vám být VPRIV zpočátku podáván ve stejné dávce a stejných intervalech, v jakých jste dostával(a) Vaši předchozí ERT.

### **Použití u dětí a dospívajících**

VPRIV je možné podávat dětem a dospívajícím (ve věku 4 až 17 let) ve stejné dávce a stejných časových intervalech jako u dospělých.

### **Použití u starších pacientů**

VPRIV může být podáván starším pacientům (ve věku nad 65 let) ve stejné dávce a stejných časových intervalech jako u dospělých.

## **Odpověď na léčbu**

Lékař bude sledovat Vaši odpověď na léčbu a bude moci Vaši dávku změnit (zvýšit nebo snížit) v průběhu času.

Jestliže infuze ve zdravotnickém zařízení snášíte dobře, lékař nebo zdravotní sestra Vám mohou infuze podávat v domácím prostředí.

## **Podání**

VPRIV se dodává v injekční lahvičce jako kompaktní prášek, který je před podáním nitrožilní infuzí mísen se sterilní vodou a dále ředěn infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Po přípravě Vám lékař nebo zdravotní sestra podá tento lék kapáním do žíly (nitrožilní infuzí) trvajícím 60 minut.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Často (může postihnout až 1 osobu z 10) se u pacientů vyskytla těžká alergická reakce s dýchacími potížemi, nepříjemným pocitem na hrudi (tíha na hrudi), nauzeou (pocitem na zvracení), otokem obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla (anafylaktická nebo anafylaktoidní reakce). Časté jsou rovněž alergické kožní reakce, jako je kopřivka, závažná vyrážka nebo svědění. Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto příznaků, sdělte to ihned svému lékaři.

Většina nežádoucích účinků se vyskytla během infuze nebo krátce po ní. Tyto nežádoucí účinky se nazývají reakce spojené s infuzí. Jiné reakce spojené s infuzí, které se vyskytly velmi často (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10) zahrnují bolest hlavy, závrať, horečku/zvýšenou tělesnou teplotu, bolest zad, bolest kloubů a únavu, stejně tak jako vysoký krevní tlak (hlášené často) a rozmazané vidění (hlášené méně často). Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto účinků, sdělte to ihned svému lékaři.

Mezi další nežádoucí účinky patří:

### **Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob) jsou:**

- bolest kostí
- slabost/ztráta síly
- bolest břicha

### **Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob) jsou:**

- prodloužení doby potřebné k zastavení krvácení, může vést k snadnému/spontánnímu krvácení /snadnému vzniku modřin
- zarudnutí kůže
- zrychlený srdeční tep
- tvorba protilátek proti přípravku VPRIV (viz bod 2)
- snížení krevního tlaku

### **Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob) jsou:**

- zvracení

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení**

nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek VPRIV uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte roztok, který je zabarvený nebo obsahuje cizí částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek VPRIV obsahuje

- Léčivou látkou je velaglucerasum alfa.  
Jedna injekční lahvička obsahuje velaglucerasum alfa 400 jednotek.  
Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku velaglucerasum alfa 100 U.
- Dalšími složkami jsou sacharóza, dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové a polysorbát 20 (viz bod 2 „VPRIV obsahuje sodík“).

### Jak přípravek VPRIV vypadá a co obsahuje toto balení

20ml skleněná injekční lahvička obsahující bílý až téměř bílý prášek pro infuzní roztok.

Balení 1, 5 nebo 25 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irsko

Tel: + 800 66838470

E-mail: [medinfoEMEA@shire.com](mailto:medinfoEMEA@shire.com)

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována .**

### Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky.

VPRIV je prášek pro infuzní roztok. Přípravek je nutno rekonstituovat a naředit a je určen pouze k intravenózní infuzi. VPRIV je určen pouze k jednorázovému použití a podává se přes 0,22 $\mu$ m filtr. Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte. VPRIV nesmí být podáván ve stejné infuzi spolu s dalšími léky, protože kompatibilita v roztoku s jinými léky nebyla hodnocena. Celkový objem infuze má být podán v průběhu 60 minut.

#### Dodržujte aseptické postupy.

VPRIV připravte následujícím způsobem:

1. Počet injekčních lahviček, které se mají použít k rekonstrukci, se určí individuálně na základě pacientovy tělesné hmotnosti a předepsané dávky.
2. Potřebné injekční lahvičky se vyjmou z chladničky. Každá injekční lahvička se rekonstruuje sterilní vodou pro injekci:

|                            |                  |
|----------------------------|------------------|
| Velikost injekční lahvičky | Voda pro injekci |
| 400 jednotek               | 4,3 ml           |

3. Po rekonstrukci obsah injekční lahvičky jemně promíchejte. Neprotřepávejte.
4. Před naředěním roztok v lahvičkách vizuálně zkontrolujte; roztok má být čirý až lehce opalizující a bezbarvý; nepoužívejte roztok, který má nežádoucí zbarvení nebo obsahuje cizí částice.
5. Vypočítaný objem léčivého přípravku se odebere z příslušného počtu injekčních lahviček. V lahvičce zůstane malé množství roztoku.

|                            |                      |
|----------------------------|----------------------|
| Velikost injekční lahvičky | Extrahovatelný objem |
| 400 jednotek               | 4,0 ml               |

6. Celkový požadovaný objem se naředí ve 100 ml infuzním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Jemně promíchejte. Neprotřepávejte. Infuze má být zahájena do 24 hodin od doby rekonstrukce.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím odpovědností uživatele a nesmí přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### **Provedení záznamu**

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.