

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

VPRIV 400 jedinica prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadržava 400 jedinica* velagluceraze alfa**.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadržava 100 jedinica velagluceraze alfa.

*Enzimska jedinica definirana je kao količina enzima koja je potrebna da bi se jedan mikromol p-nitrofenil β -D-glukopiranozida pretvorio u p-nitrofenol po minuti na 37 °C.

**Proizvedena tehnologijom rekombinantne DNK u staničnoj liniji humanih fibroblasta HT-1080.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadržava 12,15 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

VPRIV je indiciran za dugotrajno enzimsko nadomjesno liječenje bolesnika s Gaucherovom bolešću tipa 1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje VPRIV-om treba nadgledati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s Gaucherovom bolešću.

Doziranje

Preporučena doza je 60 jedinica/kg primijenjena svaki drugi tjedan.

Doza se može individualno prilagoditi na temelju uspjeha i održavanja terapijskih ciljeva. Klinička ispitivanja ocijenila su doze u rasponu od 15 do 60 jedinica/kg svaki drugi tjedan. Doze više od 60 jedinica/kg nisu proučavane.

Bolesnici koji trenutno primaju enzimsku nadomjesnu terapiju za Gaucherovu bolest tipa 1 u obliku imigluceraze, mogu se prebaciti na terapiju sa VPRIV-om, u istoj dozi i s istom učestalošću.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (u dobi ≥ 65 godina)

Stariji bolesnici mogu se liječiti u istom rasponu doze (od 15 do 60 jedinica/kg) kao drugi odrasli bolesnici (vidjeti dio 5.1).

Poremećaj funkcije bubrega

Na temelju trenutnih saznanja o farmakokinetici i farmakodinamici velagluceraze alfa nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Poremećaj funkcije jetre

Na temelju trenutnih saznanja o farmakokinetici i farmakodinamici velagluceraze alfa nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Dvadeset od 94 bolesnika (21%) koji su primili velaglucerazu alfa tijekom kliničkih ispitivanja bili su u pedijatrijskom i adolescentskom rasponu dobi (od 4 do 17 godina). Profili sigurnosti i djelotvornosti bili su slični kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika (za dodatne informacije vidjeti dio 5.1).

Sigurnost i djelotvornost velagluceraze alfa u djece u dobi manjoj od 4 godine nisu još ustanovljene. Podaci nisu dostupni.

Način primjene

Samo za primjenu u obliku intravenske infuzije.
Primijeniti kao 60-minutnu intravensku infuziju.
Mora se primijeniti kroz filtar od 0,22 µm.

Primjena kod kuće pod nadzorom zdravstvenog radnika može se razmotriti samo u onih bolesnika koji su primili najmanje tri infuzije i dobro su ih podnosili. Tijekom primjene velagluceraze alfa treba biti brzo dostupna odgovarajuća medicinska potpora, uključujući osoblje koje je primjereno uvježbano u primjeni hitnih mjera. Ako nastupi anafilaktička ili druga akutna reakcija, infuzija se mora odmah prekinuti i uvesti odgovarajuće medicinsko liječenje (vidjeti dio 4.4).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Teška alergijska reakcija na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti, uključujući simptome koji odgovaraju anafilaksiji, zabilježene su kod bolesnika u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. Većina reakcija preosjetljivosti događa se do 12 sati nakon infuzije. Najčešće zabilježeni simptomi preosjetljivosti uključuju mučninu, osip, dispneju, bol u leđima, nelagodu u prsištu (uključujući stezanje u prsištu), urtikariju, artralgiiju i glavobolju.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcija povezana s infuzijom definirana je kao bilo koja nuspojava koja nastane unutar 24 sata od početka infuzije velagluceraze alfa. Reakcije povezane s infuzijom bile su najčešće opažene nuspojave kod bolesnika liječenih u kliničkim ispitivanjima. Reakcija povezana s infuzijom često izgleda kao reakcija preosjetljivosti. Najčešće zabilježeni simptomi preosjetljivosti uključuju mučninu, osip, dispneju, bol u leđima, nelagodu u prsištu (uključujući stezanje u prsištu), urtikariju, artralgiiju i glavobolju. U kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika su zabilježeni

simptomi koji se podudaraju s anafilaksijom. Osim simptoma povezanih s reakcijama preosjetljivosti, reakcije povezane s infuzijom mogu se očitovati kao umor, omaglica, pireksija, povišenje krvnog tlaka, pruritus ili zamagljen vid. Kod prethodno neliječenih bolesnika, većina reakcija povezanih s infuzijom dogodila se tijekom prvih 6 mjeseci liječenja.

Sprječavanje i zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom, uključujući reakcije preosjetljivosti

Zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom treba se temeljiti na težini reakcije te uključivati usporavanje brzine infuzije, terapiju lijekovima poput antihistaminika, antipiretika i/ili kortikosteroida, i/ili prekid te ponovno uvođenje liječenja s duljim vremenom infuzije.

Zbog rizika od reakcija preosjetljivosti uključujući anafilaksiju, tijekom primjene velagluceraze alfa treba biti brzo dostupna odgovarajuća medicinska potpora, uključujući osoblje koje je primjereno uvježbano u primjeni hitnih mjera. Ako anafilaktička ili druga akutna reakcija nastupi u kliničkom okruženju ili tijekom primjene kod kuće, infuzija se mora odmah prekinuti i uvesti odgovarajuće medicinsko liječenje. Za bolesnike koji razviju anafilaksiju prilikom primjene kod kuće, treba razmotriti nastavak liječenja u kliničkom okruženju.

Liječenju treba pristupiti s oprezom u bolesnika koji su pokazali simptome preosjetljivosti na velaglucerazu alfa ili drugu enzimsku nadomjesnu terapiju.

Premedikacija antihistaminicima i/ili kortikosteroidima može spriječiti daljnje reakcije u slučajevima u kojima je bilo potrebno simptomatsko liječenje.

Imunogenost

Protutijela mogu igrati ulogu u reakcijama u vezi s liječenjem koje su zabilježene u primjeni velagluceraze alfa. Kako bi se dodatno procijenila povezanost, u slučajevima teških reakcija povezanih s infuzijom te u slučajevima gubitka ili smanjenja učinka lijeka, bolesnike treba testirati na prisutnost protutijela, a rezultate prijaviti tvrtki.

U kliničkim ispitivanjima, jedan od 94 (1%) bolesnika razvio je protutijela IgG razreda na velaglucerazu alfa. U ovom jednom slučaju, pomoću *in vitro* analize utvrđena su neutralizirajuća protutijela. Kod ovog bolesnika nisu utvrđene reakcije u vezi s infuzijom. Ni jedan bolesnik nije razvio IgE protutijela na velaglucerazu alfa.

Natrij

Ovaj lijek sadržava 12,15 mg natrija po bočici. To odgovara 0,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Bolesnice koje imaju Gaucherovu bolest i ostanu trudne mogu ući u razdoblje pojačane aktivnosti bolesti tijekom trudnoće i babinja. Procjena rizika i koristi nužna je za žene s Gaucherovom bolesti koje planiraju trudnoću.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni velagluceraze alfa u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama nisu uputila na direktne ili indirektne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni

razvoj, porod ili postnatalni razvoj. Da bi terapija bila prilagođena pojedinoj bolesnici, potrebno je pažljivo pratiti trudnoću i kliničke manifestacije Gaucherove bolesti. Treba biti oprezan prilikom propisivanja lijeka trudnicama.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju velagluceraze alfa ili njenih metabolita u majčino mlijeko. Velagluceraza je sintetički oblik beta-glukocerebrozidaze koja je sastavni dio ljudskog mlijeka. Istraživanja s drugim oblicima enzima pokazala su vrlo niske razine enzima u majčinom mlijeku. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom VPRIV uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pružila dokaz o poremećaju plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

VPRIV ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave kod bolesnika u kliničkim ispitivanjima bile su reakcije preosjetljivosti (2,1 %).

Najčešće nuspojave bile su reakcije u vezi s infuzijom (39,4 %). Najčešće zabilježeni simptomi reakcija u vezi s infuzijom bili su: glavobolja, omaglica, hipotenzija, hipertenzija, mučnina, umor/astenija te vrućica/povišena tjelesna temperatura (dodatne informacije potražite u dijelu 4.4). Jedina nuspojava koja je dovela do prekida liječenja bila je reakcija povezana s infuzijom.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene kod bolesnika s Gaucherovom bolešću tipa 1 navedene su u tablici 1. Podaci su navedeni prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u skladu s MedDRA konvencijom. Učestalost je definirana kao vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje česta ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadanju ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave zabilježene kod primjene VPRIV-a u bolesnika s Gaucherovom bolešću tipa 1.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava		
	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji imunološkog sustava		reakcije preosjetljivosti (uključuju alergijski dermatitis i anafilaktičke*/anafilaktoidne reakcije)	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica		
Poremećaji oka			zamagljen vid*
Srčani poremećaji		tahikardija	

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		dispneja*	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija, hipotenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine	
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu/ bol u gornjem dijelu abdomena	mučnina	povraćanje*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija, pruritus*	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u kostima, bol u zglobovima, bol u leđima		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcija povezana s infuzijom, astenija/umor, vrućica/povišena tjelesna temperatura	nelagoda u prsištu*	
Pretrage		produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, pozitivna neutralizirajuća protutijela	

* Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Povraćanje

U nekim slučajevima povraćanje može biti ozbiljno i teško. Do povraćanja najčešće dolazi tijekom infuzije i do 24 sata nakon infuzije.

Druge posebne populacije

Starija populacija (≥65 godina)

Profil sigurnosti VPRIV-a u kliničkim ispitivanjima koja su obuhvaćala bolesnike starosti 65 godina i više bio je sličan onome u drugih odraslih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Profil sigurnosti VPRIV-a u kliničkim ispitivanjima koja su obuhvaćala djecu i adolescente u dobi od 4 do 17 godina bio je sličan onom zabilježenom kod odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci u vezi s predoziranje velaglucerozom alfa. U većini prijavljenih slučajeva predoziranja nisu uočeni dodatni štetni događaji. No u slučaju nehotičnog ili namjernog predoziranja bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati te liječiti simptomatski i potpuno. Nije dostupan

protuotrov. Maksimalna doza velagluceraze alfa u kliničkim ispitivanjima bila je 60 jedinica/kg (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, enzimi, ATK oznaka: A16AB10.

Gaucherova bolest je autosomno recesivni poremećaj izazvan mutacijama u genu GBA koji dovodi do manjka lizosomalnog enzima beta-glukocerebrozidaze. Taj manjak enzima dovodi do nakupljanja glukocerebrozida prvenstveno u makrofagima, zbog čega nastaju pjenaste stanice ili „Gaucherove stanice“. U ovom lizosomalnom poremećaju nakupljanja, kliničke značajke odraz su distribucije Gaucherovih stanica u jetri, slezeni, koštanoj srži, kostima i plućima. Nakupljanje glukocerebrozida u jetri i slezeni dovodi do organomegalije. Zahvaćanje kostiju dovodi do abnormalnosti skeleta te deformiteta kao i do kriza s bolovima u kostima. Nakupine u koštanoj srži te sekvestracija u slezeni dovode do klinički značajne anemije i trombocitopenije.

Djelatna tvar VPRIV-a je velagluceraza alfa, koja se proizvodi tehnologijom aktivacije gena u ljudskoj staničnoj liniji. Velagluceraza alfa je glikoprotein. Monomer ima oko 63 kDa, 497 aminokiselina, te isti slijed aminokiselina kao i glukocerebrozidaza, ljudski enzim koji se pojavljuje u prirodi. Postoji 5 potencijalno N-veznih mjesta glikozilacije, od kojih su 4 zauzeta. Velagluceraza alfa se proizvodi tako da sadržava prvenstveno glikane visoko manoznog tipa kako bi se olakšala internalizacija enzima od strane ciljanih fagocitnih stanica putem receptora za manozu.

Velagluceraza alfa nadomješta ili zamjenjuje beta-glukocerebrozidazu, enzim koji katalizira hidrolizu glukocerebrozida do glukoze i ceramida u lizosomu, smanjujući količinu nakupljenog glukocerebrozida i ispravljajući patofiziologiju Gaucherove bolesti. Velagluceraza alfa povećava koncentraciju hemoglobina i broj trombocita te smanjuje volumen jetre i slezene kod bolesnika s Gaucherovom bolešću tipa 1.

U ispitivanjima 025EXT i 034, bolesnicima se nudila terapija kod kuće. U ispitivanju 025EXT, 7 od 10 bolesnika primilo je terapiju kod kuće najmanje jednom tijekom 60 mjeseci liječenja. U ispitivanju 034, 25 od 40 bolesnika primilo je terapiju kod kuće barem jednom tijekom 12-mjesečnog ispitivanja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja na prethodno neliječenim bolesnicima

Ispitivanje 025 bilo je devetomjesečno, otvoreno ispitivanje na 12 odraslih bolesnika (≥ 18 godina) koji nisu bili liječeni enzimskom nadomjesnom terapijom (što je bilo definirano tako da nisu bili liječeni enzimskom nadomjesnom terapijom barem 12 mjeseci prije ulaska u ispitivanje). Velagluceraza alfa je u početku primjenjivan postupnim povećanjem doze kod prva 3 bolesnika (15, 30, 60 jedinica/kg) te sa 60 jedinica/kg kod preostalih 9 bolesnika.

Klinički značajno poboljšanje u odnosu na početno stanje bilo je zabilježeno u koncentraciji hemoglobina i broju trombocita već nakon 3 mjeseca, a u volumenu jetre i slezene nakon 6 i 9 mjeseci od početka liječenja velaglucerazom alfa.

Deset bolesnika koji su završili ispitivanje 025 bilo je uključeno u otvoreni produžetak ispitivanja (025EXT), te je njih 8 dovršilo ispitivanje. Nakon najmanje 12 mjeseci kontinuiranog liječenja velaglucerazom alfa, svi su se bolesnici kvalificirali za postupno smanjenje doze velagluceraze alfa sa 60 na 30 jedinica/kg nakon postizanja najmanje 2 od 4 terapijska cilja enzimskog nadomjesnog liječenja za Gaucherovu bolest tipa 1 za „prvu godinu“. Bolesnici su primili doze u rasponu od 30 do 60 jedinica/kg (medijan doze od 35 jedinica/kg) svaki drugi tjedan kroz najviše 84 mjeseca (7 godina).

Održana klinička aktivnost nastavila se pokazivati tijekom liječenja, a primijećena je na temelju poboljšanja koncentracije hemoglobina i broja trombocita te smanjenja volumena jetre i slezene.

Do 57. mjeseca, 8 od 8 bolesnika postiglo je redukciju od najmanje 2 točke u rezultatu opterećenja koštane srži (BMB, engl. *Bone Marrow Burden*) lumbalnog dijela kralježnice prema procjenama s MR snimki. Poboljšanja u odnosu na početnu vrijednost u srednjim Z-rezultatima mineralne gustoće kostiju (BMD, engl. *bone mineral density*) lumbalne kralježnice uočena su u 24. mjesecu (0,4; 95% CI 0,1; 0,7), odnosno vrata femura u 33. mjesecu (0,4; 95% CI 0,2; 0,6). Nakon sedam godina liječenja srednje povećanje Z-rezultata u odnosu na početnu vrijednost iznosilo je 0,7 (95% CI 0,4; 1,0) za lumbalnu kralježnicu i 0,5 (95% CI 0,2; 0,7) za vrat femura. Nijedan od bolesnika nije bio klasificiran po strožoj klasifikaciji SZO za gustoću kostiju u usporedbi s početnim vrijednostima.

Ispitivanje 032 bilo je 12-mjesečno, randomizirano, dvostruko slijepo, ispitivanje djelotvornosti s paralelnim skupinama od 25 bolesnika u dobi od 2 godine i starijim koji nisu bili liječeni enzimskom nadomjesnom terapijom (definirano kao neuzimanje enzimske nadomjesne terapije barem 30 mjeseci prije uključanja u ispitivanje). Zahtijevalo se da bolesnici imaju anemiju povezanu s Gaucherovom bolešću te trombocitopeniju ili organomegaliju. Bolesnici su bili randomizirani na primanje velagluceraze alfa u dozi od 45 jedinica/kg (N=13) ili 60 jedinica/kg (N=12) svaki drugi tjedan.

Velagluceraza alfa od 60 jedinica/kg dana intravenski svaki drugi tjedan pokazala je klinički značajan porast u odnosu na početnu vrijednost srednje vrijednosti koncentracije hemoglobina (+2,4 g/dl) i broja trombocita (+50,9 x 10⁹/l), volumen jetre bio je smanjen s 1,46 na 1,22 puta normalnu vrijednost (srednja vrijednost smanjenja od 17%), a volumen slezene bio je smanjen s 14,0 na 5,75 puta normalnu vrijednost (srednja vrijednost smanjenja od 50%). Značajan porast od početne vrijednosti bio je primijećen u skupini koja je primala dozu od 45 jedinica/kg u koncentraciji hemoglobina (+2,4 g/dl) i broju trombocita (+40,9 x 10⁹/l), volumen jetre bio je smanjen s 1,40 na 1,24 puta normalnu vrijednost (srednja vrijednost smanjenja od 6%), a volumen slezene bio je smanjen s 14,5 na 9,50 puta normalnu vrijednost (srednja vrijednost smanjenja od 40%).

Ispitivanje 039 bilo je 9-mjesečno, randomizirano, dvostruko slijepo, neinferiornog dizajna, aktivno-kontrolirano (imiglucerazom) ispitivanje djelotvornosti na paralelnim skupinama od 34 bolesnika u dobi od 2 godine i starijim koji nisu bili liječeni enzimskom nadomjesnom terapijom (definirano kao neuzimanje enzimske nadomjesne terapije barem 12 mjeseci prije uključanja u ispitivanje). Zahtijevalo se da bolesnici imaju anemiju povezanu s Gaucherovom bolešću te trombocitopeniju ili organomegaliju. Bolesnici su primili ili velaglucerazu alfa od 60 jedinica/kg (N=17) ili imiglucerazu od 60 jedinica/kg (N=17) svaki drugi tjedan.

Srednja vrijednost apsolutnog porasta u odnosu na početnu vrijednost koncentracije hemoglobina nakon 9 mjeseci liječenja velaglucerazom alfa bila je 1,624 g/dl (±0,223 SE). Taj se porast koncentracije hemoglobina pokazao klinički i statistički neinferioran u odnosu na imiglucerazu (srednja vrijednost razlike liječenja u promjeni od početne vrijednosti do 9 mjeseci [velagluceraza alfa – imigluceraza]: 0,135 g/dl). Nije bilo statistički značajnih razlika između velagluceraze alfa i imigluceraze u promjeni broja trombocita i volumena jetre i slezene nakon 9 mjeseci liječenja velaglucerazom alfa te u vremenu do prvog odgovora hemoglobina (definiranog kao porast od 1 g/dl u odnosu na početnu vrijednost).

Ispitivanje na bolesnicima koji su prešli s liječenja imiglucerazom na VPRIV

Ispitivanje 034 bilo je 12-mjesečno, otvoreno ispitivanje sigurnosti na 40 bolesnika u dobi od 2 godine i starijim koji su primali terapiju imiglucerazom u dozama u rasponu od 15 do 60 jedinica/kg kroz najmanje 30 mjeseci zaredom. Zahtijevalo se da bolesnici imaju stabilnu dozu imigluceraze kroz najmanje 6 mjeseci prije uključanja u ispitivanje. Liječenje velaglucerazom alfa bilo je primijenjeno u istom broju jedinica te režimu liječenja kao što je bila njihova doza imigluceraze. Koncentracija hemoglobina i broj trombocita procijenjeni su kao promjene u odnosu na početnu vrijednost, koja je bila definirana kao kraj bolesnikova liječenja imiglucerazom.

Kod bolesnika koji su prešli s imigluceraze na velaglucerazu alfa, održani su koncentracija hemoglobina i broj trombocita na terapijskoj razini kroz 12 mjeseci liječenja.

Ispitivanje 058 bilo je otvoreno kliničko ispitivanje sigurnosti na 211 bolesnika uključujući 205 bolesnika koji su ranije primali terapiju imiglucerazom, 6 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i 57 bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih (56/57 je prešlo s imigluceraze na velaglucerazu alfa). Bolesnici koji su prešli s imigluceraze primili su infuzije velagluceraze alfa svakog drugog tjedna s istim brojem jedinica kao i imigluceraze u rasponu od 15 do 60 jedinica/kg. Bolesnici koji su prešli s doze od <15 jedinica/kg imigluceraze primili su 15 jedinica/kg velagluceraze alfa.

Bolesnici koji su prije bili liječeni imiglucerazom primili su medijan od 8 infuzija velagluceraze alfa s medijanom trajanja liječenja od 15,1 tjedana. Profil sigurnosti je u tih bolesnika bio sličan onome zabilježenom u drugim kliničkim ispitivanjima. Samo je 1 od 163 bolesnika koji su bili ocjenjivani razvio anti-velagluceraza alfa protutijela tijekom ispitivanja.

Srednja koncentracija hemoglobina i broj trombocita u bolesnika koji su prethodno bili liječeni imiglucerazom održavali su se tijekom cijelog ispitivanja i ostali su u referentnim intervalima.

Produžetak ispitivanja 044

Ukupno 95 bolesnika (73 odraslih i 22 pedijatrijska) koji su sudjelovali u ispitivanjima 032, 034 i 039 bili su uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja i liječeni velaglucerazom alfa. 57 bolesnika nije prethodno bilo liječeno. Svi su bolesnici primali najmanje 2 godine enzimsko nadomjesno liječenje i bili su praćeni prosječno 4,5 godina (min. 2,3 godine, maks. 5,8 godina).

U tom ispitivanju procijenjene su koncentracija hemoglobina, broj trombocita, volumen jetre i slezene nakon 24 mjeseca liječenja u bolesnika koji nisu prethodno bili liječeni. Rezultati su predstavljeni u Tablici 2.

Tablica 2: Rezultati nakon 24 mjeseca – promjena u odnosu na početnu vrijednost – ispitivanje 044 - ITT populacija

Klinički parametri	Ukupna skupina velagluceraze alfa (N=39) Srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost (95% CI)	Bolesnici liječeni imiglucerazom 9 mjeseci i zatim velaglucerazom alfa 15 mjeseci (N=16) Srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost (95% CI)	Bolesnici koji su prešli s dugotrajnog liječenja imiglucerazom na velaglucerazu alfa (N=38) Srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost (95% CI)
Koncentracija hemoglobina (g/dl)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Broj trombocita (x 10 ⁹ /l)	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Normalizirani volumen jetre* (%TT)	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)
Normalizirani volumen slezene* (%TT) [§]	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; -0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)

[§] Isključuje bolesnike sa splenektomijom. N=30, 6 i 34 za gornje 3 skupine.

*Volumen jetre i slezene normalizira se kao postotak tjelesne težine. Normalna slezena definira se kao 0,2 % tjelesne težine; normalna jetra kao 2,5 % tjelesne težine

Napomena: Za podatke koji ponegdje nedostaju primijenjena je imputacija.

U tom je ispitivanju BMD procijenjen primjenom denzitometrije kostiju lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti. Od 31 odraslih bolesnika liječenih velaglucerozom alfa koji nisu bili prethodno liječeni, srednji Z-rezultat BMD-a lumbalne kralježnice na početku ispitivanja bio je -1,820 (95% CI: -2,21, -1,43) i povećao se za 0,62 (95% CI: 0,39, 0,84) u odnosu na početnu vrijednost nakon 24 mjeseca liječenja velaglucerozom alfa. Slični rezultati primijećeni su u bolesnika koji nisu prethodno bili liječeni, a koji su dobivali imiglucerozu tijekom 9 mjeseci, a nakon toga velaglucerozu alfa tijekom 15 mjeseci. Kod bolesnika koji su prešli s dugotrajnog liječenja imiglucerozom na velaglucerozu alfa, održan je BMD lumbalne kralježnice nakon 24 mjeseca. Za razliku od toga, nije zapažena značajna promjena u BMD-u vrata bedrene kosti.

U pedijatrijskoj populaciji (ispitana je dob od 4 do 17 godina), porast u srednjem Z-rezultatu visine primijećen je tijekom 60 mjeseci liječenja u ukupnoj populaciji koja nije prethodno liječena, što ukazuje na koristan učinak liječenja velaglucerozom alfa na linearni rast. Slični učinci liječenja primijećeni su tijekom 48 mjeseci u pedijatrijskoj populaciji koja je dobivala imiglucerozu tijekom 9 mjeseci, a nakon toga velaglucerozu alfa. Pedijatrijski ispitanici koji su prešli s dugotrajnog liječenja imiglucerozom na velaglucerozu alfa u ispitivanju 034 imali su veći srednji Z-rezultat visine na početku ispitivanja i njihovi srednji Z-rezultati visine ostali su stabilni tijekom vremena.

Ti su učinci liječenja na hemoglobin, broj trombocita, volumen organa, mineralnu gustoću kostiju i visinu održani do kraja liječenja.

Pedijatrijska populacija

Primjena u dobnoj skupini od 4 do 17 godina podržana je dokazima iz kontroliranih ispitivanja na odraslim i pedijatrijskim bolesnicima [20 od 94 (21%)]. Profili sigurnosti i djelotvornosti bili su slični kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Ispitivanja su dopuštala uključivanje bolesnika u dobi od 2 ili više godina te se očekivalo da će profili sigurnosti i djelotvornosti biti slični sve do dobi od 2 godine. Međutim, ne postoje dostupni podaci za djecu mlađu od 4 godine. Učinak na visinu procijenjen je u ispitivanju 044 (vidjeti dio 5.1, Produžetak ispitivanja 044).

Ispitivanje faze I/II, HGT-GCB-068, provedeno je da bi se istražile djelotvornost i sigurnost primjene velagluceroze alfa kao enzimskog nadomjesnog liječenja djece i adolescenata s Gaucherovom bolešću tipa 3, koji prethodno nisu bili liječeni. To je bilo multicentrično, otvoreno ispitivanje u kojem se 60 jedinica/kg velagluceroze alfa primjenjivalo intravenskom infuzijom svaki drugi tjedan tijekom 12 mjeseci u 6 bolesnika (u dobi od 2 do 17 godina u vrijeme uključivanja) s potvrđenom dijagnozom Gaucherove bolesti tipa 3.

Podaci o djelotvornosti izvan neuroloških manifestacija i sigurnosni profil intravenski primijenjene velagluceroze alfa u bolesnika s Gaucherovom bolešću tipa 3 dobiveni u tom malom eksplorativnom ispitivanju podudarali su se s onima opaženima u bolesnika s Gaucherovom bolešću tipa 1. U tom ispitivanju nije bilo pokazatelja značajnih poboljšanja neuroloških manifestacija Gaucherove bolesti tipa 3, osim u jednog bolesnika.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka VPRIV u svim podskupinama pedijatrijske populacije s Gaucherovom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije bilo očitih farmakokinetičkih razlika između muških i ženskih bolesnika s Gaucherovom bolešću tipa 1. Ni jedan od ispitanika u farmakokinetičkim ispitivanjima nije bio pozitivan na protutijela anti-velagluceroza alfa na dane farmakokinetičke evaluacije. Stoga nije bilo moguće procijeniti učinak odgovora protutijela na farmakokinetički profil velagluceroze alfa.

Apsorpcija

Koncentracija velagluceraze alfa u serumu naglo je porasla u prvih 20 minuta 60-minutne infuzije prije početka pada, a C_{max} se tipično postizao između 40 i 60 minuta nakon početka infuzije. Nakon završetka infuzije, koncentracija velagluceraze alfa u serumu naglo je pala, monofazično ili bifazično, sa srednjom vrijednošću $t_{1/2}$ u rasponu od 5 do 12 minuta pri dozama od 15, 30, 45 i 60 jedinica/kg.

Distribucija

Velagluceraza alfa pokazala je otprilike linearan (tj. prvog reda) farmakokinetički profil te su se C_{max} i AUC povećavali otprilike proporcionalno dozi unutar raspona doza od 15 do 60 jedinica/kg. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je oko 10% tjelesne težine. Visoki klirens velagluceraze alfa iz seruma (srednja vrijednost od 6,7 do 7,6 ml/min/kg) u skladu je s brzim unosom velagluceraze alfa u makrofage putem manoznih receptora.

Eliminacija

Raspon klirensa velagluceraze alfa kod pedijatrijskih bolesnika (N=7, raspon dobi od 4 do 17 godina) bio je unutar raspona vrijednosti klirensa kod odraslih bolesnika (N=15, raspon dobi od 19 do 62 godine).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne i razvojne toksičnosti (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev citrat dihidrat (E331)
citratna kiselina hidrat (E330)
polisorbat 20

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Pripremljena i razrijeđena otopina za infuziju:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni iznosi 24 sata pri 2 °C do 8 °C, zaštićeno od svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne smiju prijeći 24 sata pri 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 20 ml (staklo tipa I) s čepom (butilna guma obložena fluorosmolom), jednodijelnim zatvaračem i „flip-off“ poklopcem.

Veličine pakiranja od 1, 5 i 25 bočica. Jedna bočica sadrži 400 jedinica praška za otopinu za infuziju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

VPRIV zahtijeva rekonstituciju i razrjeđivanje i namijenjen je isključivo primjeni putem intravenske infuzije. Isključivo je za jednokratnu primjenu te se primjenjuje kroz filtar od 0,22 µm.

Mora se primijeniti aseptička tehnika.

VPRIV je potrebno pripremiti na sljedeći način:

1. Broj bočica za pripremu određuje se na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika te propisane doze.
2. Bočice potrebne za pripremu izvadite iz hladnjaka. Svaka bočica od 400 jedinica priprema se za primjenu s 4,3 ml sterilne vode za injekcije.
3. Nakon rekonstitucije, bočice je potrebno promiješati pažljivo. Bočice se ne smiju tresti. Svaka će bočica sadržavati volumen od 4,0 ml (100 jedinica/ml) koji se može izvući.
4. Prije dodatnog razrjeđivanja, potrebno je vizualno pregledati otopinu u bočicama; otopina treba biti bistra do lagano opalescentna i bezbojna; otopina se ne smije koristiti ako je promijenila boju ili ako su prisutne vidljive čestice.
5. Izračunati volumen lijeka izvlači se iz odgovarajućeg broja bočica te se ukupni potrebni volumen razrjeđuje u 100 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za infuziju. Razrijeđenu je otopinu potrebno promiješati pažljivo. Ne smije se tresti. Infuziju treba započeti unutar 24 sati od vremena rekonstitucije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/646/002

EU/1/10/646/005

EU/1/10/646/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog materijala za primjenu infuzije lijeka VPRIV kod kuće, uključujući medije komunikacije, načine distribucije i druge aspekte programa.

Edukacijski materijali za primjenu infuzije lijeka VPRIV kod kuće imaju za cilj pružiti upute za upravljanje rizikom od reakcija povezanih s infuzijom uključujući reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa koje se pojavljuju kod kućne primjene.

Nositelj odobrenja će u svakoj zemlji članici u kojoj će VPRIV biti stavljen u promet, svim zdravstvenim radnicima i bolesnicima/njegovateljima za koje se pretpostavlja da će propisivati, izdavati ili primjenjivati VPRIV osigurati pristup/dostavu sljedećeg edukacijskog paketa:

- priručnik za bolesnike s Gaucherovom bolešću koji primaju infuzije kod kuće;
- vodič za zdravstvene radnike koji liječe bolesnike s Gaucherovom bolešću;
- dnevnik infuzija;
- plan postupanja u hitnim situacijama koji će sastaviti liječnik koji je lijek propisao, uz uključene informacije o tome kome se obratiti i što poduzeti u slučaju ozbiljne reakcije preosjetljivosti.

Priručnik za bolesnike s Gaucherovom bolešću koji primaju infuzije kod kuće mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- o bolesti, liječenju i primjeni infuzije kod kuće;
- organizacijske uvjete liječenja: kućno okruženje/njegovatelj/nadležni liječnik;
- opis kako pripremiti i primijeniti infuziju uključujući sigurnosne informacije;
- prilog: uputa o lijeku, dnevnik infuzija, upute za pripremu lijeka namijenjene bolesniku, plan postupanja u hitnim situacijama.

Vodič za zdravstvene radnike koji liječe bolesnike s Gaucherovom bolešću mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- procjena i odabir bolesnika;
- uvjeti za primjenu infuzije kod kuće (uvjeti kod kuće, procjena bolesnika, liječenje u hitnim situacijama);
- organizacija primjene infuzije kod kuće/priprema infuzije;
- sigurnosne informacije;
- prilog: sažetak opisa svojstava lijeka; upute za pripremu lijeka namijenjene zdravstvenim radnicima, dnevnik infuzija.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE – 400 JEDINICA (pakiranje s 1 bočicom)

1. NAZIV LIJEKA

VPRIV 400 jedinica prašak za otopinu za infuziju
velagluceraza alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadržava 400 jedinica velagluceraze alfa.
Nakon pripreme, jedan ml otopine sadržava 100 jedinica velagluceraze alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadržava:
saharoza
natrijev citrat dihidrat
citratna kiselina hidrat
polisorbat 20
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/646/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE – 400 JEDINICA (pakiranje s 5 bočica)

1. NAZIV LIJEKA

VPRIV 400 jedinica prašak za otopinu za infuziju
velagluceraza alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadržava 400 jedinica velagluceraze alfa.
Nakon pripreme, jedan ml otopine sadržava 100 jedinica velagluceraze alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadržava:
saharoza
natrijev citrat dihidrat
citratna kiselina hidrat
polisorbat 20
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/646/005

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE – 400 JEDINICA (pakiranje s 25 bočica)

1. NAZIV LIJEKA

VPRIV 400 jedinica prašak za otopinu za infuziju
velagluceraza alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadržava 400 jedinica velagluceraze alfa.
Nakon pripreme, jedan ml otopine sadržava 100 jedinica velagluceraze alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadržava:
saharoza
natrijev citrat dihidrat
citratna kiselina hidrat
polisorbat 20
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
25 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/646/006

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA – 400 JEDINICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

VPRIV 400 jedinica prašak za otopinu za infuziju
velagluceraza alfa
za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

VPRIV 400 jedinica prašak za otopinu za infuziju velagluceraza alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je VPRIV i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati VPRIV
3. Kako primjenjivati VPRIV
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati VPRIV
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je VPRIV i za što se koristi

VPRIV je dugoročna nadomjesna enzimska terapija za bolesnike s Gaucherovom bolešću tipa 1.

Gaucherova bolest genetski je poremećaj izazvan nedostatkom ili oštećenjem enzima nazvanog glukocerebrozidaza. Kada ovaj enzim nedostaje ili ne funkcionira pravilno, u stanicama tijela se nakuplja tvar nazvana glukocerebrozid. Nakupljanje ove tvari dovodi do znakova i simptoma Gaucherove bolesti.

VPRIV sadrži tvar koja se naziva velagluceraza alfa koja je namijenjena zamjeni glukocerebrozidaze, enzima koji nedostaje ili je oštećen, kod bolesnika s Gaucherovom bolešću.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati VPRIV

Nemojte primjenjivati VPRIV

- ako ste jako alergični na velaglucerazu alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije primjene VPRIV-a

- Ako se liječite VPRIV-om, mogu Vam se pojaviti nuspojave tijekom ili nakon infuzije (pogledajte dio 4 za moguće nuspojave). Te se nuspojave nazivaju reakcije povezane s infuzijom, a mogu izgledati kao reakcije preosjetljivosti i imati simptome kao što su mučnina, osip, otežano disanje, bol u leđima, nelagoda u prsima (stezanje u prsima), koprivnjača, bol u zglobovima ili glavobolja.
- Osim simptoma reakcija preosjetljivosti, reakcije povezane s infuzijom mogu se očitovati kao omaglica, visok krvni tlak, umor, vrućica, svrbež ili zamagljen vid.
- Ako osjetite neki od tih simptoma, **morate odmah obavijestiti svog liječnika.**
- Možda ćete dobiti dodatne lijekove za liječenje ili sprečavanje budućih reakcija. Ti lijekovi mogu uključivati antihistaminike, antipiretike i kortikosteroide.
- Ako je reakcija teška, liječnik će odmah prekinuti intravensku infuziju te započeti odgovarajuće liječenje.

- U slučajevima teških reakcija i/ili gubitka učinka ovog lijeka, liječnik će obaviti pretragu krvi kako bi provjerio protutijela koja mogu utjecati na ishod Vašeg liječenja.
- Vaš liječnik ili medicinska sestra Vam može odlučiti nastaviti davati VPRIV čak i ako Vam se pojavi neka od reakcija povezanih s infuzijom. Vaše zdravstveno stanje će se pažljivo pratiti.

Obavijestite svog liječnika ako Vam se ranije pojavila reakcija povezana s infuzijom na drugu nadomjesnu enzimsku terapiju za Gaucherovu bolest.

Djeca

VPRIV se ne smije koristiti kod djece mlađe od 4 godine jer ne postoji odgovarajuće iskustvo s primjenom lijeka u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i VPRIV

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća

Gaucherova bolest može postati aktivnija kod žena tijekom trudnoće i nekoliko tjedana nakon poroda. Žene s Gaucherovom bolešću koje su trudne ili planiraju trudnoću trebaju porazgovarati sa svojim liječnikom prije primjene ovog lijeka.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se VPRIV u majčino mlijeko. Ako dojite ili razmatrate mogućnost dojenja, morate razgovarati sa svojim liječnikom prije primjene ovog lijeka. Liječnik će Vam pomoći odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom VPRIV, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Upravljanje vozilima i strojevima

VPRIV ne utječe ili zanemarivo utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

VPRIV sadržava natrij

Ovaj lijek sadržava 12,15 mg natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 0,6 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati VPRIV

Ovaj lijek se smije primjenjivati samo pod odgovarajućim medicinskim nadzorom liječnika koji je educiran za liječenje Gaucherove bolesti. Daje ga liječnik ili medicinska sestra putem intravenske infuzije.

Doza

Preporučena doza je 60 jedinica/kg koja se daje svaki drugi tjedan.

Ako trenutno liječite Gaucherovu bolest pomoću druge enzimске nadomjesne terapije, a Vaš je liječnik želi zamijeniti VPRIV-om, možete u početku primati VPRIV u istoj dozi i učestalosti u kojima ste primali drugu enzimsku nadomjesnu terapiju.

Primjena u djece i adolescenata

VPRIV se može davati djeci i adolescentima (u dobi od 4 do 17 godina) u istoj dozi i istom učestalosti kao kod odraslih.

Primjena u starijih

VPRIV se može davati starijima (u dobi preko 65 godina) u istoj dozi i učestalosti kao kod odraslih.

Odgovor na liječenje

Liječnik će pratiti Vaš odgovor na liječenje te može tijekom vremena promijeniti Vašu dozu (na veću ili manju).

Ako dobro podnosite infuzije u klinici, liječnik ili medicinska sestra mogu Vam davati infuzije i kod kuće.

Primjena

VPRIV se nalazi u bočici kao upakirani prašak koji se prije intravenske infuzije otapa u sterilnoj vodi i dalje razrjeđuje otopinom natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%).

Nakon pripreme, liječnik ili medicinska sestra će Vam dati lijek kapanjem infuzije u venu (intravenskom infuzijom) u trajanju od 60 minuta.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kod bolesnika obično (u manje od 1 na 10 osoba) dolazi do teške alergijske reakcije s otežanim disanjem, nelagodnom u prsnoj koži (stezanjem u prsnoj koži), mučninom, oticanjem lica, usnica, jezika ili grla (anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije), a uobičajene su i alergijske kožne reakcije, kao što su koprivnjača, teški osip ili svrbež. Ako se bilo što od ovoga dogodi, odmah obavijestite svog liječnika.

Većina se nuspojava, uključujući alergijske reakcije, javila tijekom infuzije ili neposredno nakon toga. To su takozvane reakcije povezane s infuzijom. Druge reakcije povezane s infuzijom koje se vrlo često javljaju (u više od 1 na 10 osoba) obuhvaćaju glavobolju, omaglicu, vrućicu/povišenu tjelesnu temperaturu, bol u leđima, bol u zglobovima i umor te visoki krvni tlak (često) i zamućen vid (manje često). Ako se bilo što od ovoga dogodi, odmah obavijestite svog liječnika.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) su:

- bol u kostima
- slabost/gubitak snage
- bol u trbuhu

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) su:

- produljenje vremena koje je potrebno za zaustavljanje krvarenja porezotine može dovesti do lakog/spontanog krvarenja/zadobivanja modrica
- crvenilo kože
- brzi otkucaji srca
- razvijanje protutijela na VPRIV (pogledajte dio 2)
- sniženi krvni tlak

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) su:

- povraćanje

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati VPRIV

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte koristiti ako otopina promijeni boju ili ako su prisutne vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što VPRIV sadrži

- Djelatna tvar je velagluceraza alfa.
Jedna bočica sadržava 400 jedinica velagluceraze alfa.
Nakon pripreme, jedan ml otopine sadržava 100 jedinica velagluceraze alfa.
- Drugi sastojci su saharoza, natrijev citrat dihidrat, citratna kiselina hidrat i polisorbitat 20 (pogledajte dio 2 „VPRIV sadržava natrij“).

Kako VPRIV izgleda i sadržaj pakiranja

Staklena bočica od 20 ml koja sadržava bijeli do gotovo bijeli prašak za otopinu za infuziju.

Pakiranja od 1, 5 ili 25 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irska

Tel: +800 66838470

E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.

VPRIV je prašak za otopinu za infuziju. Zahtijeva pripremu i razrjeđivanje i namijenjen je isključivo intravenskoj infuziji. VPRIV je isključivo za jednokratnu primjenu i primjenjuje se kroz filtar od 0,22 µm. Neiskorištenu otopinu odbacite. VPRIV se ne smije davati u infuziji s drugim lijekovima jer

kompatibilnost u otopini s drugim lijekovima nije ispitana. Ukupni volumen infuzije treba primijeniti kroz razdoblje od 60 minuta.

Koristite aseptičku tehniku.

Pripremite VPRIV na sljedeći način:

1. Broj bočica za pripremu određuje se na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika te propisane doze.
2. Bočice potrebne za pripremu izvadite iz hladnjaka. Svaka se bočica priprema za primjenu sa sterilnom vodom za injekcije:

Veličina bočice	Voda za injekcije
400 jedinica	4,3 ml

3. Nakon pripreme, pažljivo promiješajte bočicu. Nemojte tresti.
4. Prije razrjeđivanja, vizualno pregledajte otopinu u bočicama; otopina treba biti bistra do lagano opalescentna i bezbojna; nemojte koristiti ako je otopina promijenila boju ili ako su prisutne vidljive čestice.
5. Izračunati volumen lijeka izvlači se iz odgovarajućeg broja bočica. Dio će otopine ostati u bočici:

Veličina bočice	Volumen koji se može izvući
400 jedinica	4,0 ml

6. Ukupni potrebni volumen razrjeđuje se u 100 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za infuziju. Pažljivo promiješajte. Nemojte tresti. Infuziju treba započeti unutar 24 sata od vremena pripreme.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne smiju prijeći 24 sata pri 2 °C do 8 °C.

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Vođenje evidencije

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.