

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VPRIV 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 400 jednostek\* welaglucerazy alfa\*\*.

Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek welaglucerazy alfa.

\*Jednostka aktywności enzymu definiowana jest jako ilość enzymu potrzebna do przetworzenia jednego mikromola p-nitrofenylo  $\beta$ -D-glukopiranozydu w p-nitrofenol w ciągu jednej minuty w temperaturze 37°C.

\*\*wytwarzana w linii komórek ludzkiego fibroblastu HT-1080 za pomocą technologii rekombinacji DNA.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 12,15 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub białawy proszek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy VPRIV jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem VPRIV powinna być nadzorowana przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu wynosi 60 jednostek/kg mc. i jest podawana co dwa tygodnie.

Dawka może być zmodyfikowana indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o osiągnięte i utrzymane cele terapeutyczne. W badaniach klinicznych przetestowano dawki od 15 do 60 jednostek/kg mc., podawane co dwa tygodnie. Dawek większych niż 60 jednostek/kg mc. nie badano.

Pacjenci aktualnie leczeni w związku z chorobą Gauchera typu I za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imiglucerazy mogą przejść na terapię produktem VPRIV stosując taką samą dawkę i taką samą częstość dawkowania.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni taką samą dawką (od 15 do 60 jednostek/kg mc.), jak inni dorośli pacjenci (patrz punkt 5.1).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Na podstawie aktualnej wiedzy dotyczącej farmakokinetyki i farmakodynamiki welagluceraży alfa, nie zaleca się dostosowania dawki produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Na podstawie aktualnej wiedzy dotyczącej farmakokinetyki i farmakodynamiki welagluceraży alfa, nie zaleca się dostosowania dawki produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Dwudziestu spośród 94 pacjentów (21%), którzy otrzymywali welaglucerażę alfa podczas badań klinicznych było w wieku dziecięcym lub młodzieńczym (od 4 do 17 lat). Profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów pediatrycznych i dorosłych były podobne (więcej informacji, patrz punkt 5.1).

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności welagluceraży alfa u dzieci w wieku do 4 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Do stosowania wyłącznie w infuzji dożylniej.

Należy podawać w postaci 60-minutowej infuzji dożylniej.

Należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,2 lub 0,22  $\mu\text{m}$ .

Podawanie produktu leczniczego w warunkach domowych pod nadzorem pracownika służby zdrowia może być rozważane wyłącznie u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej trzy infuzje i dobrze je tolerowali. Podczas podawania welagluceraży alfa należy zapewnić odpowiednie zaplecze medyczne, w tym obecność personelu odpowiednio przeszkolonego w zakresie czynności ratunkowych. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ostra reakcja, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

U pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym objawy reakcji anafilaktycznej. Większość reakcji

nadwrażliwości zwykle występuje w ciągu 12 godzin od infuzji. Najczęściej zgłaszanymi objawami reakcji nadwrażliwości są nudności, wysypka, duszność, ból pleców, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej (w tym uczucie ucisku w klatce piersiowej), pokrzywka, ból stawów oraz ból głowy.

### Reakcje związane z podaniem infuzji

Reakcję związaną z podaniem infuzji definiuje się jako każde działanie niepożądane występujące w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia infuzji welagluceraży alfa. Reakcje związane z podaniem infuzji (ang. *infusion related reactions*, IRR) były najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi u pacjentów leczonych podczas badań klinicznych. Reakcje IRR mają zazwyczaj charakter nadwrażliwości. Najczęściej zgłaszanymi objawami reakcji nadwrażliwości są nudności, wysypka, duszność, ból pleców, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej (w tym uczucie ucisku w klatce piersiowej), pokrzywka, ból stawów oraz ból głowy. U pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano objawy reakcji anafilaktycznej. Oprócz objawów charakterystycznych dla reakcji nadwrażliwości, IRR może objawiać się zmęczeniem, zawrotami głowy, gorączką, podwyższonym ciśnieniem krwi, świądem, niewyraźnym widzeniem lub wymiotami. U pacjentów uprzednio nieleczonych, większość reakcji związanych z podaniem infuzji występowała w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii.

### Zapobieganie reakcjom związanym z podaniem infuzji, w tym reakcjom nadwrażliwości i ich leczenie

Leczenie reakcji związanych z podaniem infuzji powinno być uzależnione od ciężkości danej reakcji i składać się ze spowolnienia szybkości wlewu, terapii produktami leczniczymi, takimi jak leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i (lub) kortykosteroidy, i (lub) przerwania i ponownego rozpoczęcia leczenia z wydłużonym czasem podawania infuzji.

Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych, podczas podawania welagluceraży alfa należy zapewnić odpowiednie zaplecze medyczne, w tym obecność personelu odpowiednio przeszkolonego w zakresie czynności ratunkowych. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ostra reakcja, w szpitalu lub w domu, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie. Jeśli reakcja anafilaktyczna wystąpiła podczas podawania produktu leczniczego w domu, należy rozważyć możliwość kontynuowania leczenia w szpitalu.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których wcześniej wystąpiły objawy nadwrażliwości podczas stosowania welagluceraży alfa lub innej enzymatycznej terapii zastępczej.

Leczenie zapobiegawcze lekami antyhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami może zapobiec kolejnym reakcjom w przypadkach, w których konieczne było zastosowanie leczenia objawowego.

### Immunogenność

Przy występowaniu reakcji spowodowanych leczeniem z stosowaniem welagluceraży alfa mogą odgrywać rolę przeciwciała. W celu dalszej oceny tej zależności, w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z podaniem infuzji oraz w przypadku braku lub zaniku działania leku należy wykonać badania na obecność przeciwciał u danego pacjenta, a wyniki zgłosić do podmiotu odpowiedzialnego.

Podczas badań klinicznych przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu u jednego spośród 94 pacjentów (1%) wykształciły się przeciwciała klasy IgG przeciw welaglucerażom alfa. W tym pojedynczym przypadku, przeciwciała te zostały określone jako neutralizujące w badaniu *in vitro*.

U żadnego z pacjentów nie wykształciły się przeciwciała klasy IgE przeciw welaglucerażom alfa.

Nie zgłaszano żadnych reakcji związanych z podaniem infuzji.

### *Po wprowadzeniu do obrotu*

W trakcie przedłużonego badania po wprowadzeniu do obrotu u jednego pacjenta wykształciły się przeciwciała IgG przeciwko produktowi leczniczemu VPRIV. Ponadto po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono kilka przypadków wykształcenia się przeciwciał neutralizujących i braku działania.

### Sód

Produkt leczniczy zawiera 12,15 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 0,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Pacjentki z chorobą Gauchera, które zajądą w ciążę mogą doświadczyć okresowego zwiększenia aktywności choroby podczas ciąży i porodu. W przypadku kobiet z chorobą Gauchera planujących ciążę, zaleca się przeprowadzenie analizy ryzyka i korzyści.

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania welaglucerazy alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny/zarodkowy, poród lub rozwój poporodowy. Dla zindywidualizowania terapii konieczne jest dokładne monitorowanie ciąży i obrazu klinicznego choroby Gauchera. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu leczniczego kobietom w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania welaglucerazy alfa lub jej metabolitów do mleka ludzkiego. Welagluceraza jest syntetyczną formą beta-glukocerebrozydazy, która jest naturalnym składnikiem mleka ludzkiego. Badania innych form tego enzymu wykazały ich bardzo niskie poziomy w mleku ludzkim. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu VPRIV, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

VPRIV nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi leku, które wystąpiły u pacjentów podczas badań klinicznych były reakcje nadwrażliwości (2,1%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z podaniem infuzji (39,4%). Najczęściej obserwowanymi objawami reakcji związanych z podaniem infuzji były: ból głowy, zawroty głowy, obniżone ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi, mdłości, zmęczenie/astenia, oraz gorączka/podwyższona temperatura ciała (więcej informacji, patrz punkt 4.4). Jedyne działanie niepożądane, które doprowadziło do przerwania leczenia było reakcją związaną z podaniem infuzji.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane, które zgłoszono u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Informacje przedstawione są według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z terminologią MedDRA. Częstość definiowana jest jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1: Zgłoszone działania niepożądane produktu VPRIV, które wystąpiły u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości (w tym alergiczne zapalenie skóry oraz reakcje anafilaktyczne*/ anafilaktoidalne)	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie*
Zaburzenia serca		częstoskurcz	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność*	
Zaburzenia naczyniowe		podwyższone ciśnienie krwi, obniżone ciśnienie krwi, zaczerwienienie twarzy	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha/ból nadbrzusza	mdłości	wymioty*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka, świąd*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kości, ból stawów, ból pleców		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcja związana z podaniem infuzji, astenia/zmęczenie, gorączka/ podwyższona temperatura ciała	uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej*	
Badania diagnostyczne		wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), obecność przeciwciał neutralizujących	

\*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Wymioty

W niektórych przypadkach wymioty mogą być nasilone lub ciężkie. Wymioty najczęściej występują podczas infuzji i do 24 godzin od jej zakończenia.

### Inne szczególne grupy pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu VPRIV w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w wieku 65 lat i starszych był podobny do profilu obserwowanego u innych pacjentów dorosłych.

#### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu VPRIV w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów dorosłych.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące przedawkowania welaglucerazy alfa. W większości przypadków, gdy zostało zgłoszone przedawkowanie, nie obserwowano żadnych dodatkowych działań niepożądanych. Jednak w razie przypadkowego lub celowego przedawkowania pacjenci powinni być uważnie obserwowani, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Antidotum nie jest dostępne. Maksymalna dawka welaglucerazy alfa stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 60 jednostek/kg mc. (patrz punkt 4.4).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy, kod ATC: A16AB10.

Choroba Gauchera jest zaburzeniem dziedzicznym autosomalnie recesywnie spowodowanym mutacjami w genie GBA, powodującym niedobór enzymu lizosomalnego, beta-glukocerebrozydazy. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia się glukocerebrozydu głównie w makrofagach, powodując powstawanie komórek piankowatych zwanych „komórkami Gauchera”. Jest to lizosomalna choroba spichrzeniowa (ang. *lysosomal storage disorder*, LSD), której objawy kliniczne są odzwierciedleniem występowania komórek Gauchera w wątrobie, śledzionie, szpiku kostnym, kośćcu oraz płucach. Nagromadzenie glukocerebrozydu w wątrobie i śledzionie prowadzi do organomegalii. Zajęcie kości przez proces chorobowy powoduje anomalie i deformacje szkieletu, a także napadowe bóle kostne. Złogi w szpiku kostnym i sekwestracja śledziony prowadzą do istotnej klinicznie niedokrwistości i małopłytkowości.

Substancją czynną produktu leczniczego VPRIV jest welagluceraza alfa, która jest wytwarzana przy pomocy technologii aktywacji genów w ludzkiej linii komórkowej. Welagluceraza alfa jest

glikoproteina. Monomer ma masę około 63 kDa, posiada 497 aminokwasów i taką samą sekwencję aminokwasów co występujący naturalnie ludzki enzym - glukocerebrozydaza. Istnieje 5 potencjalnych miejsc N-glikozylacji, z których cztery są zajęte. Welagluceraza alfa jest wytwarzana tak, aby zawierała głównie glikany bogate w mannozę i wspomagała internalizację enzymu przez docelowe komórki fagocytarne za pośrednictwem receptora mannozy.

Welagluceraza alfa uzupełnia niedobór lub zastępuje beta-glukocerebrozydazę, enzym, który jest katalizatorem hydrolizy glukocerebrozydu do glukozy i ceramidu w lizosomie, obniżając w ten sposób ilość nagromadzonego glukocerebrozydu i korygując patofizjologię leżącą u podstaw choroby Gauchera. Welagluceraza alfa podwyższa stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi, oraz zmniejsza objętość wątroby i śledziony u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

Pacjentom włączonym do badań 025EXT i 034 zaproponowano terapię w warunkach domowych. W badaniu 025EXT, 7 spośród 10 pacjentów co najmniej raz otrzymało terapię w warunkach domowych w trakcie leczenia trwającego 60 miesięcy. W badaniu 034, 25 spośród 40 pacjentów co najmniej raz otrzymało terapię w warunkach domowych w trakcie badania trwającego 12 miesięcy.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Badania u pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie 025 było trwającym 9 miesięcy otwartym badaniem na grupie 12 dorosłych ( $\geq 18$  lat) pacjentów uprzednio nieleczonych enzymatyczną terapią zastępczą (definiowanych, jako pacjenci, którzy nie byli leczeni tą terapią przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem badania). Welaglucerazę alfa początkowo podawano w dawkach rosnących u 3 pierwszych pacjentów (15, 30, 60 jednostek/kg mc.), natomiast pozostałych 9 pacjentów rozpoczęło leczenie dawką 60 jednostek/kg mc.

Klinicznie istotne poprawy parametrów od poziomu wyjściowego obserwowano w stężeniu hemoglobiny i liczbie płytek krwi już w 3 miesiącu, a w objętości wątroby i śledziony zarówno w 6, jak i w 9 miesiącu od rozpoczęcia terapii welaglucerażą alfa.

Dziesięciu pacjentów, którzy zakończyli badanie 025, zostało włączonych do otwartego badania będącego przedłużeniem badania głównego (025EXT). Ośmiu z nich ukończyło badanie. Po co najmniej 12 miesiącach nieprzerwanej terapii welaglucerażą alfa, wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani do stopniowanego zmniejszenia dawki welagluceraży alfa z 60 do 30 jednostek/kg mc., po osiągnięciu co najmniej 2 z 4 celów terapeutycznych wyznaczonych na „rok 1” enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu choroby Gauchera typu I. Pacjenci otrzymywali dawki w zakresie od 30 do 60 jednostek/kg mc. (mediana dawki wynosiła 35 jednostek/kg mc.) co drugi tydzień przez okres do 84 miesięcy (7 lat). Wykazywano długotrwałą aktywność kliniczną leku podczas trwania leczenia, objawiającą się zwiększeniem stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi oraz zmniejszeniem objętości wątroby i śledziony.

Do 57 miesiąca u 8 na 8 pacjentów osiągnięto zmniejszenie obciążenia szpiku kostnego (ang. *Bone Marrow Burden*, BMB) o co najmniej 2 punkty w ocenie kręgosłupa lędźwiowego przeprowadzonej za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Poprawę w stosunku do pomiaru wyjściowego w zakresie ocen wskaźnika punktowego Z średniej gęstości mineralnej kości (BMD) kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej obserwowano odpowiednio po 24 miesiącu (0,4; 95% przedział ufności 0,1, 0,7) i po 33 miesiącu (0,4; 95% przedział ufności 0,2, 0,6). Po siedmiu latach leczenia średnie zwiększenie w stosunku do pomiaru wyjściowego w zakresie ocen wskaźnika punktowego Z wynosiło 0,7 (95% przedział ufności 0,4, 1,0) dla kręgosłupa lędźwiowego i 0,5 (95% przedział ufności 0,2, 0,7) dla szyjki kości udowej. U żadnego z pacjentów nie pogorszyła się gęstość kości wg klasyfikacji WHO w porównaniu do pomiaru wyjściowego.

Badanie 032 było trwającym 12 miesięcy randomizowanym badaniem skuteczności prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w równoległych grupach, do którego włączono 25 pacjentów w wieku 4 lat i starszych, którzy nie byli uprzednio leczeni enzymatyczną terapią zastępczą (definiowanych,



jako pacjenci, którzy nie byli leczeni tą terapią przez co najmniej 30 miesięcy przed włączeniem do badania). Warunkiem włączenia do badania było wystąpienie niedokrwistości spowodowanej chorobą Gauchera oraz małopłytkowością bądź organomegalii. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących welaglucerazę alfa w dawce 45 jednostek/kg mc. (N=13) lub 60 jednostek/kg mc. (N=12), co drugi tydzień.

Welagluceraza alfa podawana dożylnie w dawce 60 jednostek/kg mc. co drugi tydzień wykazała klinicznie znaczący wzrost parametrów od poziomu wyjściowego w odniesieniu do średniego stężenia hemoglobiny (+2,4 g/dl) i liczby płytek krwi (+50,9 x10<sup>9</sup>/l), objętość wątroby zmniejszyła się z 1,46 do 1,22 razy większej niż normalna (średnie zmniejszenie o 17%), a objętość śledziony zmniejszyła się z 14,0 do 5,75 razy większej niż normalna (średnie zmniejszenie o 50%). Znaczący wzrost parametrów od poziomu wyjściowego obserwowano w grupie otrzymującej lek w dawce 45 jednostek/kg mc. w odniesieniu do stężenia hemoglobiny (+2,4 g/dl) i liczby płytek krwi (+40,9 x10<sup>9</sup>/l), objętość wątroby spadła z 1,40 do 1,24 razy większej niż normalna (średnie zmniejszenie o 6%), a objętość śledziony spadła z 14,5 do 9,50 razy większej niż normalna (średnie zmniejszenie o 40%).

Badanie 039 było trwającym 9 miesięcy randomizowanym badaniem równoważności skuteczności, kontrolowane lekiem aktywnym (imigluceraza), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w równoległych grupach, do którego włączono 34 pacjentów w wieku 4 lat i starszych, którzy nie byli uprzednio leczeni enzymatyczną terapią zastępczą (definiowanych, jako pacjenci, którzy nie byli leczeni tą terapią przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania). Warunkiem włączenia do badania było wystąpienie niedokrwistości spowodowanej chorobą Gauchera oraz małopłytkowością bądź organomegalii. Pacjenci otrzymywali welaglucerazę alfa w dawce 60 jednostek/kg mc. (N=17) lub imiglucerazę w dawce 60 jednostek/kg mc. (N=17), co drugi tydzień.

Średni całkowity wzrost stężenia hemoglobiny od poziomu wyjściowego wynosił 1,624 g/dl ( $\pm$ SE 0,223) po 9 miesiącach terapii welaglucerażą alfa. Wykazano, że taki wzrost stężenia hemoglobiny jest klinicznie i statystycznie równoważny z wynikami dla imiglucerazy (średnia różnica w leczeniu na podstawie zmiany od poziomu wyjściowego do 9 miesięcy [welagluceraza alfa – imigluceraza]: 0,135 g/dl). Nie było statystycznie znaczących różnic pomiędzy welaglucerażą alfa a imiglucerażą, ani w kwestii zmiany w liczbie płytek krwi czy objętości wątroby i śledziony po 9 miesiącach terapii welaglucerażą alfa, ani w kwestii szybkości pierwszej zmiany stężenia hemoglobiny (definiowanej, jako wzrost o 1 g/dl od poziomu wyjściowego).

#### *Badanie przeprowadzone wśród pacjentów, u których terapię imiglucerażą zastąpiono terapią produktem leczniczym VPRIV*

Badanie 034 było trwającym 12 miesięcy otwartym badaniem nad bezpieczeństwem stosowania leku, do którego włączono 40 pacjentów w wieku 4 lat i starszych, którzy otrzymywali terapię imiglucerażą w dawkach od 15 do 60 jednostek/kg mc. przez okres co najmniej 30 kolejnych miesięcy. Warunkiem przystąpienia do badania było otrzymywanie przez pacjenta stałej dawki imiglucerazy przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Terapię welaglucerażą alfa była podawana według tej samej liczby jednostek i schematu dawkowania co terapia imiglucerażą. Stężenie hemoglobiny i liczba płytek krwi były oceniane, jako zmiany od poziomu wyjściowego, definiowanego jako moment zakończenia przez pacjenta terapii imiglucerażą.

U pacjentów, u których imiglucerażą zastąpiono terapię welaglucerażą alfa, stężenie hemoglobiny oraz liczba płytek krwi utrzymywały się na poziomach terapeutycznych przez okres 12 miesięcy leczenia.

Badanie 058 było otwartym badaniem klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania przeprowadzonym u 211 pacjentów, w tym u 205 pacjentów wcześniej leczonych imiglucerażą i 6 nieleczonych wcześniej pacjentów i 57 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (imiglucerażą zmieniono na welaglucerażą alfa u 56/57 pacjentów). Pacjenci wcześniej leczeni imiglucerażą otrzymywali infuzję welaglucerazy alfa co drugi tydzień w takiej samej ilości jednostek jak imigluceraza w zakresie od 15 do 60 jednostek/kg mc. Pacjenci otrzymujący wcześniej dawkę <15 jednostek/kg mc. imiglucerazy otrzymywali 15 jednostek/kg mc. welaglucerazy alfa.

Pacjenci wcześniej leczeni imiglucerażą otrzymywali medianę 8 infuzji welagluceraży alfa z medianą czasu leczenia wynoszącą 15,1 tygodnia. Profil bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów był podobny do obserwowanego w innych badaniach klinicznych. Podczas badania tylko u jednego pacjenta na 163 ocenianych pojawiły się przeciwciała przeciwko welaglucerażom alfa.

Średnie stężenie hemoglobiny i liczba płytek u pacjentów wcześniej leczonych imiglucerażą utrzymywały się podczas całego badania i pozostawały w zakresie prawidłowych wartości.

#### Badanie uzupełniające 044

Łącznie 95 pacjentów (73 dorosłych i 22 dzieci), którzy uczestniczyli w badaniach 032, 034 i 039 zostało włączonych do otwartego badania uzupełniającego i było leczonych welaglucerażą alfa. 57 pacjentów dotychczas było nieleczonych. Wszyscy pacjenci otrzymywali ETZ przez co najmniej 2 lata i byli objęci obserwacją średnio przez 4,5 roku (min. 2,3 roku, maksymalnie 5,8 roku).

Podczas tego badania u pacjentów wcześniej nieleczonych oceniano po 24 miesiącach leczenia stężenie hemoglobiny, liczbę płytek krwi, objętość wątroby i objętość śledziony. Wyniki przedstawiono w Tabeli 2.

**Tabela 2.: Wyniki po 24 miesiącach – zmiana od pomiaru wyjściowego – badanie 044 przeprowadzone na populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT)**

<b>Parametr kliniczny</b>	<b>Łączna grupa pacjentów otrzymujących welagluceraż alfa (N=39) - Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego (95% przedział ufności)</b>	<b>Pacjenci leczeni imiglucerażą przez 9 miesięcy, a następnie welaglucerażą alfa przez 15 miesięcy (N=16) - Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego (95% przedział ufności)</b>	<b>Pacjenci, którym zmieniono leczenie z długotrwałego leczenia imiglucerażą na leczenie welaglucerażą alfa (N=38) - Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego (95% przedział ufności)</b>
Stężenie hemoglobiny (g/dl)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Liczba płytek krwi ( $\times 10^9/l$ )	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Znormalizowana objętość wątroby* (%BW)	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)
Znormalizowana objętość śledziony* (%BW) <sup>§</sup>	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; - 0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)

<sup>§</sup> Z pominięciem pacjentów po usunięciu śledziony. N=30, 6 i 34 dla 3 powyższych grup.

\*Objętość wątroby i śledziony jest normalizowana jako procentowa wartość masy ciała. Zdrową śledzionę określa się jako stanowiącą 0,2% masy ciała; zdrową wątrobę określa się jako stanowiącą 2,5% masy ciała

Uwaga: Zastosowano imputację dla okresowo brakujących danych.

W tym badaniu BMD oceniano za pomocą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej. Wśród 31 wcześniej nieleczonych pacjentów dorosłych otrzymujących welagluceraż alfa, średni wskaźnik punktowy Z BMD kręgosłupa lędźwiowego w pomiarze wyjściowym wynosił -1,820 (95% przedział ufności: -2,21; -1,43) i zwiększył się o 0,62 (95% przedział ufności: 0,39; 0,84) od pomiaru wyjściowego po 24 miesiącach leczenia welaglucerażą alfa. Podobne wyniki obserwowano u pacjentów wcześniej nieleczonych,

którzy otrzymywali imiglucerażę przez 9 miesięcy, a następnie przez 15 miesięcy welaglucerażę alfa. U pacjentów, którym zmieniono długotrwałe leczenie imiglucerażą na leczenie welaglucerażą alfa, wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego utrzymywała się na niezmiennym poziomie po 24 miesiącach. Dla odróżnienia, nie zauważono żadnej istotnej różnicy w zakresie wartości BMD szyjki kości udowej.

U dzieci i młodzieży (objętych badaniem w wieku od 4 do 17 lat) zwiększenie średniego wskaźnika punktowego Z wzrostu obserwowano przez 60 miesięcy leczenia w łącznej populacji wcześniej nieleczonej, co sugeruje korzystne działanie leczenia welaglucerażą alfa na wzrost liniowy. Podobne wyniki leczenia obserwowano przez 48 miesięcy u dzieci i młodzieży, które przez 9 miesięcy otrzymywały imiglucerażę, a następnie welaglucerażę alfa. U dzieci i młodzieży, którym zmieniono długotrwałe leczenie imiglucerażą na welaglucerażę alfa podczas badania 034, obserwowano większe średnie wskaźniki punktowe Z wzrostu podczas pomiaru wyjściowego i w miarę upływu czasu średni wskaźnik punktowy Z wzrostu u tych dzieci pozostawał stabilny.

Taki wpływ leczenia na stężenie hemoglobiny, liczbę płytek krwi, objętości narządów, gęstość mineralną kości i wzrost utrzymywał się do końca badania.

#### Badanie 402

Badanie 402 było otwartym, jednoramiennym badaniem Fazy IV, w którym oceniano wpływ produktu leczniczego VPRIV na patologiczne zmiany kostne u 21 nieleczonych wcześniej dorosłych osób z chorobą Gauchera typu 1. Analizę pierwotną skuteczności przeprowadzono u 16 osób, które ukończyły 24 miesięczne leczenie produktem leczniczym VPRIV, przy czym mediana wieku na wizycie początkowej wynosiła 46 lat, a średni (SD) wskaźnik punktowy Z BMD na wizycie początkowej wynosił -1,93 (0,876).

W tym badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności była zmiana wskaźnika punktowego Z LS BMD mierzona metodą DXA od wizyty początkowej do 24 miesięcy. Zaobserwowano pozytywny trend dla pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności [zmiana wskaźnika punktowego Z LS BMD na wizycie początkowej do średniej (SD) po 24 miesiącach 0,17 (0,394), 95% CI -0,04, 0,38; ale efekt nie był statystycznie istotny (wartość p = 0,1077). Po 1 roku leczenia nie zaobserwowano istotnego wpływu produktu leczniczego VPRIV na wskaźnik punktowy Z LS BMD.

Drugorzędowe punkty końcowe [populacja ITT: OC (przypadki obserwowane)], jak przedstawiono w Tabeli 3 poniżej, były zgodne z wcześniejszymi badaniami.

**Tabela 3: Drugorzędowe punkty końcowe w badaniu SHP-GCB-402 – średnia (SD) na wizycie początkowej, średnia zmiana od wizyty początkowej do miesiąca 24, 95% CI**

Parametry kliniczne	Średnia na wizycie początkowej (SD)	Średnia zmiana od wizyty początkowej do miesiąca 24 [95% CI]
Wskaźnik obciążenia szpiku kostnego (BMB) (n = 13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Stężenie hemoglobiny (g/dl) (n = 18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Liczba płytek krwi (x 10 <sup>9</sup> /l) (n = 16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Znormalizowana objętość wątroby (%BW) (n = 15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Znormalizowana objętość śledziony (%BW) (n = 15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]

CI = przedział ufności; SD = odchylenie standardowe

Profil bezpieczeństwa był również zgodny z danymi z poprzednich badań; nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

### Dzieci i młodzież

Stosowanie leku w grupie wiekowej od 4 do 17 lat jest poparte danymi z kontrolowanych badań przeprowadzonych wśród pacjentów dorosłych i pediatrycznych [20 spośród 94 (21%)]. Profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów pediatrycznych i dorosłych były podobne. W badaniach tych dopuszczono włączenie pacjentów w wieku 2 lata lub starszych, i przewiduje się, że profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności będą podobne u wszystkich pacjentów aż do najniższego wieku – 2 lat. Aczkolwiek nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 4 lat. Wpływ na wzrost oceniano w badaniu 044 (patrz punkt 5.1, badanie dodatkowe 044).

W celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania welaglucerazy alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u nieleczonych wcześniej dzieci i młodzieży z chorobą Gauchera typu III, przeprowadzono badanie HGT-GCB-068 fazy I/II. Było to wieloosrodkowe, badanie otwarte, w którym 6 pacjentom (w wieku od 2 do 17 lat w momencie włączenia do badania) z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu III podawano co drugi tydzień przez ponad 12 miesięcy welaglucerazę alfa we wlewie dożylnym w dawce 60 U/kg mc.

W tym niewielkim badaniu rozpoznawczym, obserwacje dotyczące skuteczności w zakresie parametrów nieneurologicznych i profilu bezpieczeństwa welaglucerazy alfa podawanej dożylnie u pacjentów z chorobą Gauchera typu III były spójne z obserwacjami u pacjentów z chorobą Gauchera typu I. W tym badaniu, za wyjątkiem jednego pacjenta, nie obserwowano znaczącej poprawy w zakresie objawów neurologicznych choroby Gauchera typu III.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego VPRIV we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rozpoznaniem choroby Gauchera typu II (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Nie występowały żadne widoczne różnice w zakresie parametrów farmakokinetycznych u mężczyzn i kobiet z chorobą Gauchera typu I. U żadnego z pacjentów biorących udział w badaniach farmakokinetyki nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa w dniach przeprowadzania oceny farmakokinetycznej. W związku z tym, nie była możliwa ocena wpływu reakcji przeciwciał na profil farmakokinetyczny welaglucerazy alfa.

### Wchłanianie

Stężenie welaglucerazy alfa w surowicy wzrastało gwałtownie przez pierwsze 20 minut 60-minutowej infuzji, a następnie osiągało poziom stały, natomiast stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) było zwykle osiągane między 40 a 60 minutą od rozpoczęcia infuzji. Po zakończeniu wlewu, stężenie welaglucerazy alfa w surowicy gwałtownie spadało według jednofazowego lub dwufazowego schematu, a średni okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) mieścił się w przedziale od 5 do 12 minut dla dawek 15, 30, 45 i 60 jednostek/kg mc.

### Dystrybucja

Welagluceraza alfa wykazywała prawie liniowy (tj. pierwszego rzędu) profil farmakokinetyczny, a stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) i pole pod krzywą (AUC) wzrastały prawie proporcjonalnie do dawki, w przedziale dawek od 15 do 60 jednostek/kg mc. Objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła około 10% masy ciała. Wysoki klirens welaglucerazy alfa z surowicy (średnio od 6,7 do 7,6 ml/min/kg) jest zgodny z gwałtownym wychwytem welaglucerazy alfa do makrofagów poprzez receptory mannozy.

## Eliminacja

Zakres klirensu welaglucerazy alfa u pacjentów pediatrycznych (N=7, wiek od 4 do 17 lat) mieścił się w zakresie wartości klirensu u pacjentów dorosłych (N=15, wiek od 19 do 62 lat).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza  
Cytrynian sodu dwuwodny (E331)  
Kwas cytrynowy jednowodny (E330)  
Polisorbat 20

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

#### Rekonstruowany i rozcieńczony roztwór do infuzji:

Roztwór wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny, przy przechowywaniu w temperaturze od 2°C do 8°C chroniąc od światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik, a czas przechowywania nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).  
Nie zamrażać.  
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Szklana fiolka (szkło typu I) o pojemności 20 ml, zamykana korkiem (z gumy butylowej pokrytej warstwą polimerów fluorowych), jednoczęściowym kapslem i zdejmowanym wieczkiem.

Opakowania zawierające 1, 5 i 25 fiolek. Każda fiolka zawiera 400 jednostek proszku do sporządzenia roztworu do infuzji.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy VPRIV wymaga rekonstrukcji i rozcieńczenia, i jest przeznaczony do podawania wyłącznie w infuzji dożylniej. Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku i podawany jest przez filtr o średnicy porów 0,2 lub 0,22 µm.

Należy stosować technikę aseptyczną.

Produkt leczniczy VPRIV musi być przygotowywany w następujący sposób:

1. Liczbę fiolek przeznaczonych do rekonstrukcji ustala się na podstawie masy ciała danego pacjenta i jego indywidualnego schematu dawkowania.
2. Z lodówki wyjmuje się potrzebną ilość fiolek. Każda fiolka zawierająca 400 jednostek produktu rozpuszczana jest w 4,3 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
3. Po rekonstrukcji, fiolki należy delikatnie wymieszać. Nie należy wstrząsać fiolek. Każda fiolka będzie zawierać ekstrahowalną objętość 4,0 ml (100 jednostek/ml).
4. Przed dalszym rozcieńczeniem, należy wzrokowo ocenić wygląd roztworu w fiolkach; roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący i bezbarwny; nie należy stosować roztworu, jeśli nastąpiła zmiana zabarwienia lub widoczne są obce cząstki stałe.
5. Wyliczoną objętość produktu leczniczego pobiera się z odpowiedniej liczby fiolek i rozcieńcza całą wymaganą objętość w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczonego do infuzji. Rozcieńczony roztwór należy delikatnie wymieszać. Nie należy go wstrząsać. Wlew należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od momentu rekonstrukcji.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2010 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2020 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE  
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlandia

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

### **• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany uzgodnić treść oraz format materiałów edukacyjnych dotyczących infuzji produktu VPRIV w warunkach domowych, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie pozostałe aspekty programu, z właściwymi organami krajowymi.

Materiały edukacyjne dotyczące infuzji produktu VPRIV w warunkach domowych mają na celu przekazanie instrukcji w zakresie postępowania dotyczącego ryzyka reakcji związanych z podaniem infuzji, w tym alergicznych reakcji nadwrażliwości, w warunkach domowych.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym z krajów członkowskich, w których produkt VPRIV jest dopuszczony do obrotu, wszystkim osobom należącym do fachowego personelu medycznego, pielęgniarcom oraz pacjentom/opiekunom, od których oczekuje się, że będą przepisywać, wydawać lub stosować produkt VPRIV, został udostępniony/dostarczony następujący zestaw edukacyjny:

- Materiały edukacyjne dla pielęgniarek i dla pacjentów z chorobą Gauchera, którzy otrzymują infuzje w warunkach domowych;
- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego, uczestniczącego w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera.

Materiały edukacyjne dla pielęgniarek i dla pacjentów z chorobą Gauchera, którzy otrzymują infuzję w warunkach domowych, powinny zawierać następujące kluczowe elementy:

- Opis poprawnego sposobu przygotowania i techniki podania;
- Informacje na temat zagrożeń związanych z produktem, w szczególności reakcji nadwrażliwości;
- Dziennik infuzji powinien być używany jako narzędzie do komunikacji pomiędzy wszystkimi osobami zaangażowanymi w infuzję. Obejmuje to:
  - Plan infuzji z dawką, szybkością infuzji, itp. określony i wypełniony przez lekarza;
  - Informację na temat badań na obecność przeciwciał;
  - Dokumentację dotyczącą poszczególnych infuzji, działań nieporządanych i środków podjętych przez osobę wykonującą infuzję.
- W Planie awaryjnym lekarz określi, jak dany pacjent ma postępować w nagłych przypadkach.

Przewodnik dla fachowego personelu medycznego, uczestniczącego w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera powinien zawierać następujące, kluczowe elementy:

- Lista kontrolna do określenia kwalifikacji pacjenta przed rozpoczęciem infuzji w warunkach domowych:
  - Pacjent przeszedł co najmniej 3 kolejne dobrze tolerowane infuzje produktu VPRIV (brak reakcji związanych z infuzją) w ośrodku.
  - Pacjent został oceniony jako stabilny medycznie.
  - Przestrzeganie schematu infuzji w przeszłości.
  - Pielęgniarka opieki domowej, pacjent i (lub) opiekun zostali przeszkoleni w zakresie infuzji w warunkach domowych, powiązanych zagrożeń i postępowania w nagłych przypadkach.
  - Pielęgniarka opieki domowej, pacjent i (lub) opiekun otrzymali materiały edukacyjne dla pielęgniarek/pacjentów.
- Szczegółowy opis procedur podawania produktu VPRIV;
- Instrukcje wskazujące, kiedy należy powiadomić pielęgniarkę lub lekarza przepisującego lek w związku ze zgłaszaniem działań niepożądanych i badaniami na obecność przeciwciał;
- Informacje na temat badań na obecność przeciwciał nawet w przypadku infuzji w warunkach domowych w razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub zmniejszonej skuteczności. Informacje na temat tego, kiedy pobierać próbki, gdzie mogą być analizowane i jak przekazać wyniki badań;
- Dziennik infuzji to narzędzie do komunikacji dla wszystkich osób zaangażowanych w infuzję. Powinien zostać przekazany pacjentowi/opiekunowi. Powinien obejmować:
  - Plan infuzji określony przez lekarza prowadzącego obejmujący dawkę, szybkość infuzji, itp. oraz wszelkie zmiany;
  - Rejestr rzeczywistych infuzji podawanych przez osobę podającą infuzję, w tym stan zdrowia pacjenta przed, w trakcie i po infuzji oraz działania podjęte w odpowiedzi na działanie niepożądane;
- W planie awaryjnym lekarz prowadzący powinien podać szczegóły dotyczące tego, jak rozpoznać reakcje nadwrażliwości i postępować w razie ich wystąpienia. Plan awaryjny powinien być dostosowany do danego pacjenta.
- Lekarz odpowiada za to, aby pielęgniarka opieki domowej, pacjent i (lub) opiekun byli odpowiednio przeszkoleni w zakresie przygotowywania, podawania i dokumentowania infuzji oraz byli świadomi ryzyka i przeszkoleni w zakresie odpowiedniego postępowania w nagłych przypadkach, w tym przekazywania informacji o działaniach niepożądanych lekarzowi prowadzącemu.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – 400 JEDNOSTEK (opakowanie zawierające 1 fiolkę)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VPRIV 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
welagluceraza alfa

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 400 jednostek welaglucerazy alfa.  
Po rekonstytucji, jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek welaglucerazy alfa.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również:  
Sacharoza  
Cytrynian sodu dwuwodny  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Polisorbat 20  
Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
1 fiolka

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Wyłącznie do jednorazowego użycia.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu:

Zużyć natychmiast. Nie przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Nie stosować, jeśli nastąpiła zmiana zabarwienia lub widoczne są obce cząstki stałe.

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlandia

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/646/002

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot

#### **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – 400 JEDNOSTEK (opakowanie zawierające 5 fiolek)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VPRIV 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
welagluceraza alfa

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiołka zawiera 400 jednostek welaglucerazy alfa.  
Po rekonstytucji, jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek welaglucerazy alfa.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również:  
Sacharoza  
Cytrynian sodu dwuwodny  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Polisorbat 20  
Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
5 fiolek

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Wyłącznie do jednorazowego użycia.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu:

Zużyć natychmiast. Nie przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Niestosować, jeśli nastąpiła zmiana zabarwienia lub widoczne są obce cząstki stałe.

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlandia

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/646/005

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot

#### **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – 400 JEDNOSTEK (opakowanie zawierające 25 fiolek)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VPRIV 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
welagluceraza alfa

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 400 jednostek welaglucerazy alfa.  
Po rekonstytucji, jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek welaglucerazy alfa.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również:  
Sacharoza  
Cytrynian sodu dwuwodny  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Polisorbat 20  
Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
25 fiolek

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Wyłącznie do jednorazowego użycia.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu:

Zużyć natychmiast. Nie przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Niestosować, jeśli nastąpiła zmiana zabarwienia lub widoczne są obce cząstki stałe.

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlandia

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/646/006

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot

#### **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA – 400 JEDNOSTEK**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

VPRIV 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
welagluceraza alfa  
Podanie dożylnie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### VPRIV 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji welagluceraza alfa

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek VPRIV i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku VPRIV
3. Jak stosować lek VPRIV
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek VPRIV
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek VPRIV i w jakim celu się go stosuje

Lek VPRIV jest rodzajem długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. enzyme replacement therapy, ERT) dla pacjentów cierpiących na chorobę Gauchera typu I.

Choroba Gauchera jest zaburzeniem genetycznym powodowanym brakiem lub uszkodzeniem enzymu o nazwie glukocerebrozydaza. Brak tego enzymu lub jego niewłaściwe działanie prowadzi do gromadzenia się w komórkach organizmu substancji zwanej glukocerebrozydem. Nagromadzenie tego materiału powoduje objawy i dolegliwości występujące w chorobie Gauchera.

Lek VPRIV zawiera substancję zwaną welaglucerazą alfa, która ma za zadanie zastąpić brakujący lub wadliwy enzym - glukocerebrozydazę, u pacjentów z chorobą Gauchera.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku VPRIV

##### Kiedy nie stosować leku VPRIV

- jeśli pacjent ma ciężkie uczulenie na welaglucerazę alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku VPRIV należy omówić to z lekarzem.

- U pacjenta leczonego lekiem VPRIV, podczas podawania leku lub krótko po jego podaniu, mogą wystąpić działania niepożądane (patrz punkt 4, Możliwe działania niepożądane). Działania te, nazywane reakcjami związanymi z podaniem infuzji, mogą być podobne do reakcji nadwrażliwości i powodować wystąpienie objawów takich jak mdłości, wysypka, trudności z oddychaniem, ból pleców, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej (uczucie ucisku w klatce piersiowej), pokrzywka, ból stawów oraz ból głowy.
- Oprócz objawów reakcji nadwrażliwości, reakcje związane z podaniem infuzji mogą objawiać się zawrotami głowy, wysokim ciśnieniem krwi, zmęczeniem, gorączką, świądem, niewyraźnym widzeniem lub wymiotami. Jeśli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z wymienionych objawów, **należy o tym natychmiast poinformować lekarza.**

- Mogą zostać podane dodatkowe leki, w ramach leczenia lub aby zapobiec przyszłym reakcjom. Mogą to być leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i kortykosteroidy.
- Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, lekarz natychmiast przerwie podawanie infuzji dożylną i zastosuje odpowiednie leczenie.
- Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja i (lub) brak działania leku, lekarz wykona badanie krwi w celu sprawdzenia obecności przeciwciał, które mogą wpływać na wynik leczenia.
- Lekarz lub pielęgniarka może zdecydować o dalszym podawaniu leku VPRIV, nawet jeśli wystąpiła jedna z reakcji związanych z podaniem infuzji. Stan pacjenta będzie ściśle monitorowany.

Należy powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta w przeszłości wystąpiła reakcja związana z podaniem infuzji na inny lek podany w ramach terapii ERT na chorobę Gauchera.

### **Dzieci**

Nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 4 lat ze względu na brak doświadczenia dotyczącego stosowania leku w tej grupie wiekowej.

### **VPRIV a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Ciąża**

Choroba Gauchera może nasilić się u kobiet w okresie ciąży i przez kilka tygodni po porodzie. Kobiety z rozpoznaniem choroby Gauchera, które są w ciąży lub planują zajść w ciążę, powinny porozmawiać z lekarzem prowadzącym przed zastosowaniem tego leku.

### **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy lek VPRIV może przenikać do mleka ludzkiego. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lekarz pomoże w podjęciu decyzji, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie leku VPRIV, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści wynikające z przyjmowania leku VPRIV dla matki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

VPRIV nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Lek VPRIV zawiera sód**

Lek zawiera 12,15 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to 0,6% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

## **3. Jak stosować lek VPRIV**

Ten lek należy stosować wyłącznie pod odpowiednim nadzorem lekarza, posiadającego wiedzę na temat leczenia choroby Gauchera. Lek podawany jest w postaci infuzji dożylną przez lekarza lub pielęgniarkę.

### **Dawka**

Zalecana dawka to 60 jednostek/kg mc., która jest podawana co drugi tydzień.

Jeśli pacjent jest aktualnie leczony na chorobę Gauchera inną formą enzymatycznej terapii zastępczej, a lekarz chce zastąpić tę terapię lekiem VPRIV, lek VPRIV może być podawany początkowo w tej samej dawce i według tego samego schematu, co uprzednio stosowany lek enzymatycznej terapii zastępczej.

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Lek VPRIV może być stosowany u dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 17 lat) w takiej samej dawce i z taką samą częstością jak u dorosłych pacjentów.

### **Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku**

Lek VPRIV można podawać pacjentom w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starszych) w takiej samej dawce i z taką samą częstością jak u dorosłych pacjentów.

### **Reakcja na leczenie**

Lekarz będzie kontrolować reakcję pacjenta na leczenie i może z czasem zmienić dawkę leku (zwiększyć lub zmniejszyć).

Jeśli pacjent dobrze toleruje infuzje podawane w poradni, infuzje mogą być podawane przez lekarza lub pielęgniarkę w domu pacjenta.

### **Podawanie**

Lek VPRIV jest dostarczany w fiolce, w formie zbitego proszku, który przed podaniem w infuzji dożylny wymieszany jest z jałową wodą, a następnie rozcieńczany roztworem chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%).

Po przygotowaniu, lekarz lub pielęgniarka podaje lek przez kroplówkę podłączoną do żyły (infuzja dożylna), co trwa 60 minut.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często (może dotyczyć do 1 na 10 osób) u pacjentów występowała ciężka reakcja uczuleniowa, objawiająca się utrudnionym oddychaniem, uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej (uczucie ucisku w klatce piersiowej), mdłościami (nudnościami), opuchlizną twarzy, ust, języka lub gardła (reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne). Często jest także reakcja alergiczna na skórę, taka jak pokrzywka, ciężka postać wysypki lub świądu. Jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza.

Większość działań niepożądanych, w tym reakcje alergiczne, obserwowano podczas podawania infuzji lub krótko po jej zakończeniu. Takie reakcje nazywa się reakcjami związanymi z podaniem infuzji. Do innych reakcji związanych z podaniem infuzji, które występowały bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób), należą ból głowy, zawroty głowy, gorączka/podwyższona temperatura ciała, ból pleców, bóle stawów i zmęczenie, a także podwyższone ciśnienie krwi (zgłaszane często), nieostre widzenie i wymioty (zgłaszane niezbyt często). Jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza.

Do innych działań niepożądanych należą:

#### **Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):**

- ból kości;
- osłabienie/utrata siły;
- ból brzucha.

#### **Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):**

- wydłużenie czasu, po jakim następuje zatrzymanie krwawienia w przypadku zranienia, może prowadzić do łatwego/samoczynnego powstawania krwawień/krwawych wybroczyn;
- zaczerwienienie skóry;

- przyspieszone bicie serca;
- wykształcenie się przeciwciał przeciw leкови VPRIV (patrz punkt 2);
- obniżone ciśnienie krwi.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek VPRIV**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### Roztwór do infuzji po rekonstytucji i rozcieńczeniu:

Zużyć natychmiast. Nie przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Nie stosować, jeśli nastąpiła zmiana zabarwienia roztworu lub widoczne są obce cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek VPRIV**

- Substancją czynną jest welagluceraza alfa.  
Każda fiołka zawiera 400 jednostek welaglucerazy alfa.  
Po rekonstytucji, 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek welaglucerazy alfa.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, cytrynian sodu dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny i polisorbat 20 (patrz punkt 2 „Lek VPRIV zawiera sól”).

### **Jak wygląda lek VPRIV i co zawiera opakowanie**

Szklana fiołka o pojemności 20 ml zawiera biały lub białawy proszek, z którego wykonuje się roztwór do infuzji.

Opakowanie zawierające 1, 5 lub 25 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

### **Podmiot odpowiedzialny**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlandia

### **Wytwórca**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Malta**

Takeda HELLAS S.A.  
Tel: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: .**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt leczniczy VPRIV jest proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt wymaga rekonstytucji i rozcieńczenia, i jest przeznaczony do podawania wyłącznie w infuzji dożyłnej. Produkt VPRIV przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku i podawany jest przez filtr o średnicy porów 0,2 lub 0,22  $\mu\text{m}$ . Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić. Produktu leczniczego VPRIV nie należy podawać w tej samej infuzji z innymi lekami, ponieważ jego zgodność z innymi lekami nie została zbadana. Całkowita objętość infuzji powinna być podana w ciągu 60 minut.

#### Stosować technikę aseptyczną.

Produkt leczniczy VPRIV przygotowywać w następujący sposób:

1. Ustalić liczbę fiolek przeznaczonych do rekonstytucji na podstawie masy ciała danego pacjenta i jego indywidualnego schematu dawkowania.
2. Wyjąć z lodówki potrzebną liczbę fiolek. Rozcieńczyć każdą fiolkę przy użyciu jałowej wody do wstrzykiwań:

Wielkość fiołki	Woda do wstrzykiwań
400 jednostek	4,3 ml

3. Po rekonstytucji, zawartość fiolek należy delikatnie wymieszać poruszając je ruchem okrężnym. Nie wstrząsać.
4. Przed dalszym rozcieńczeniem, należy wzrokowo ocenić wygląd roztworu w fiolkach; roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący i bezbarwny; nie stosować jeśli nastąpiła zmiana zabarwienia roztworu lub widoczne są obce cząstki stałe.
5. Pobrać wyliczoną objętość leku z odpowiedniej liczby fiolek. Pewna ilość roztworu pozostanie w fiołce:

Wielkość fiołki	Pobieralna objętość
400 jednostek	4,0 ml

6. Rozcieńczyć całkowitą wymaganą objętość w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Delikatnie wymieszać. Nie wstrząsać. Rozpocząć infuzję w ciągu 24 godzin od momentu rozpuszczenia.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, lek musi zostać zużyty natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Nie przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **Identyfikowalność**

W celu poprawienia identyfikowalności leków biologicznych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego leku.