

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 β -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

Lek 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 lekiem VPRIV powinna być nadzorowana przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera.

Dawkowanie

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

Dawka leku 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 podawane co dwa tygodnie. Dawek większych niż 60 jednostek/kg nie badano.

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 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 leku 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 leku 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 ani skuteczności stosowania welagluceraży alfa u dzieci w wieku do 4 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Do stosowania wyłącznie w infuzji dożylniej

Należy podawać w postaci 60-minutowej infuzji dożylniej

Należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,22 μm

Podawanie leku 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 rekonstrukcji i rozcieńczania 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 wywołane podaniem infuzji

Reakcję wywołaną podaniem infuzji definiuje się jako każde działanie niepożądane występujące w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia infuzji welagluceraży alfa. Reakcje wywołane 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 lub niewyraźnym widzeniem. U pacjentów uprzednio nieleczonych, większość reakcji wywołanych podaniem infuzji występowała w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii.

Zapobieganie reakcjom wywołanym podaniem infuzji, w tym reakcjom nadwrażliwości i ich leczenie

Leczenie reakcji wywołanych 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 wywołanej podaniem infuzji oraz w przypadku braku lub zaniku działania leku należy wykonać badania na obecność przeciwciał u danego pacjenta, a wyniki zgłosić firmie.

Podczas badań klinicznych, u jednego spośród 94 pacjentów (1%) wykształciły się przeciwciała klasy IgG przeciw welagluceraży alfa. W tym pojedynczym przypadku, przeciwciała te zostały określone jako neutralizujące w badaniu *in vitro*. Nie zgłoszono dla tego pacjenta żadnych reakcji wywołanych podaniem infuzji. U żadnego z pacjentów nie wykształciły się przeciwciała klasy IgE przeciw welagluceraży alfa.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 12,15 mg sodu na fiolkę. Ta ilość jest równoważna 0,6% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

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 zajdą 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 leku 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 wynikające z leczenia dla kobiety.

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 wywołane podaniem infuzji (39,4%). Najczęściej obserwowanymi objawami reakcji wywołanych 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). Jedyna reakcja niepożądana, która doprowadziła do przerwania terapii była reakcją wywołaną 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 zgodnie z konwencją 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 leku 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 górnej partii brzucha	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 wywołana podaniem infuzji, astenia/zmęczenie, gorączka/podwyższo na 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 populacje specjalne

Populacja pacjentów w podeszłym wieku (≥ 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 leku 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 (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Choroba Gauchera jest zaburzeniem dziedzicznym autosomalnie recesywnie spowodowanym mutacjami w genie GBA, powodującym niedobór enzymu lizosomalnego, beta-glukocerebrydazy. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia się glukocerebrydu 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 glukocerebrydu 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 leku VPRIV jest welagluceraza alfa, która jest wytwarzana przy pomocy technologii aktywacji genów w ludzkiej linii komórkowej. Welagluceraza alfa jest glikoproteiną. Monomer ma masę około 63 kDa, posiada 497 aminokwasów i taką samą sekwencję aminokwasów co występujący naturalnie ludzki enzym - glukocerebrydaza. Istnieje 5 potencjalnych miejsc N-glikozytacji, 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-glukocerebrydazę, enzym, który jest katalizatorem hydrolizy glukocerebrydu do glukozy i ceramidu w lizosomie, obniżając w ten sposób ilość nagromadzonego glukocerebrydu 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 (≥ 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), natomiast pozostałych 9 pacjentów rozpoczęło leczenie dawką 60 jednostek/kg.

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, 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 (mediana dawki wynosiła 35 jednostek/kg) 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, wśród 25 pacjentów w wieku od 2 lat wzwyż, 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 małopłytkowości bądź organomegalii. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących welaglucerażą alfa w dawce 45 jednostek/kg (N=13) lub 60 jednostek/kg (N=12), co drugi tydzień.

Welagluceraza alfa podawana dożylnie w dawce 60 jednostek/kg 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 ($+50,9 \times 10^9/l$), 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 w odniesieniu do stężenia hemoglobiny (+2,4 g/dl) i liczby płytek krwi ($+40,9 \times 10^9/l$), 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, wśród 34 pacjentów w wieku od 2 lat wzwyż, 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 małopłytkowości bądź organomegalii. Pacjenci otrzymywali welaglucerazę alfa w dawce 60 jednostek/kg (N=17) lub imiglucerazę w dawce 60 jednostek/kg (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 lekiem VPRIV

Badanie 034 było trwającym 12 miesięcy otwartym badaniem nad bezpieczeństwem stosowania leku, przeprowadzonym wśród 40 pacjentów w wieku od 2 lat wzwyż, którzy otrzymywali terapię imiglucerażą w dawkach od 15 do 60 jednostek/kg 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 terapią 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 nie leczonych 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 welaglucerazy 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 welaglucerazie 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)

Parametr kliniczny	Łączna grupa pacjentów otrzymujących welaglucerażę alfa (N=39) - Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego (95% przedział ufności)	Pacjenci leczeni imiglucerażą przez 9 miesięcy, a następnie welaglucerażą alfa przez 15 miesięcy (N=16) - Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego (95% przedział ufności)	Pacjenci, którym zmieniono leczenie z długotrwałego leczenia imiglucerażą na leczenie welaglucerażą alfa (N=38) - Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego (95% przedział ufności)
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 (x 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) [§]	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, - 0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)
<p>[§] 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.</p>			

W tym badaniu BMD oceniano za pomocą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej. Wśród 31 wcześniej nieleczonych pacjentów dorosłych otrzymujących welaglucerażę 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 nieleczonych, 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.

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 wielośrodkowe, badanie otwarte, w którym 6 pacjentom (w wieku od 2 do 17 lat w momencie włączenia do badania) z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 3 podawano co drugi tydzień przez ponad 12 miesięcy welaglucerazę alfa we wlewie dożylnym w dawce 60 U/kg.

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 3 były spójne z obserwacjami u pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. W tym badaniu, za wyjątkiem jednego pacjenta, nie obserwowano znaczącej poprawy w zakresie objawów neurologicznych choroby Gauchera typu 3.

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu VPRIV we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rozpoznaniem choroby Gauchera typu 2 (informacje o stosowaniu 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 1. 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 w ostatnich 20 minutach 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.

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. 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 makrocząstek 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 wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Rozpuszczony 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 rekonstytucji 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 zabezpieczeniem typu „flip off cap”.

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 obrotcie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Lek VPRIV wymaga rozpuszczenia i rozcieńczenia, i jest przeznaczony do podawania wyłącznie w infuzjach dożylnych. Lek przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku i podawany jest przez filtr o średnicy porów 0,22 µm.

Należy stosować technikę aseptyczną.

Lek VPRIV musi być przygotowywany w następujący sposób:

1. Liczbę fiolek przeznaczonych do rozpuszczenia 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 leku rozpuszczana jest w 4,3 ml sterylnej wody do wstrzykiwań.
3. Po rozpuszczeniu, 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 wizualnie sprawdzić wygląd roztworu w fiolkach; roztwór powinien być przejrzysty do lekko opalizującego i bezbarwny; nie należy używać roztworu, jeśli jest zabarwiony lub zawiera widoczne cząsteczki obcej materii.
5. Wyliczoną objętość produktu leczniczego pobiera się ze stosownej 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 rekonstytucji.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) 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/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY 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 WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY 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 wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza 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 media komunikacyjne, 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 wywołanych 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 oraz pacjentom/opiekunom, od których oczekuje się, że będą przepisywać, wydawać lub stosować produkt VPRIV, został udostępniony/dostarczony następujący zestaw edukacyjny:

- Instrukcja dla pacjentów z chorobą Gauchera, którzy otrzymują infuzję w warunkach domowych;
- Informator dla fachowego personelu medycznego, uczestniczącego w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera;
- Dziennik infuzji;
- Plan awaryjny, dostarczany przez lekarza zlecającego leczenie, zawierający informacje, z kim należy się skontaktować telefonicznie oraz jakie podjąć działania w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

Instrukcja dla pacjentów z chorobą Gauchera, którzy otrzymują infuzję w warunkach domowych, powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Informacje o chorobie, leczeniu i infuzji w warunkach domowych;
- Organizacja infuzji: warunki domowe/opiekun/lekarz prowadzący;
- Opis przygotowania i podania infuzji, w tym informacje dotyczące bezpieczeństwa;
- Załączniki: Ulotka dla pacjenta, Dziennik infuzji, Informator dla pacjenta dotyczący rekonstytucji, Plan awaryjny.

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

- Ocena oraz selekcja pacjentów;
- Wymagania dotyczące infuzji w warunkach domowych (warunki wymagane do przeprowadzenia infuzji w domu, ocena pacjenta, leczenie w nagłych przypadkach);
- Organizacja infuzji w warunkach domowych/przygotowania infuzji;
- Informacje dotyczące bezpieczeństwa;
- Załączniki: ChPL, Informator dla fachowego personelu medycznego dotyczący rekonstytucji, Dziennik infuzji.

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(YCH)

Każda fiolka zawiera 400 jednostek welaglucerazy alfa.
Po rozpuszczeniu, 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(I) PODAWANIA

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

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**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/646/002

13. NUMER SERII

Nr serii

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(YCH)

Każda fiołka zawiera 400 jednostek welaglucerazy alfa.
Po rozpuszczeniu, 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(I) PODAWANIA

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

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**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irlandia

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/646/005

13. NUMER SERII

Nr serii

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(YCH)

Każda fiołka zawiera 400 jednostek welaglucerazy alfa.
Po rozpuszczeniu, 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(I) PODAWANIA

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

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**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irlandia

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/646/006

13. NUMER SERII

Nr serii

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(I) 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.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w 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 stosowany jest 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 (ERT, ang. enzyme replacement therapy) 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 (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku VPRIV należy zwrócić się do lekarza.

- 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 wywołanymi 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 wywołane podaniem infuzji mogą objawiać się zawrotami głowy, wysokim ciśnieniem krwi, zmęczeniem, gorączką, świądem lub niewyraźnym widzeniem.
- Jeśli u pacjenta wystąpi jakiegokolwiek 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 wywołanych podaniem infuzji. Stan pacjenta będzie ściśle monitorowany.

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

Dzieci

Leku VPRIV nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 4 lat z powodu braku doświadczenia dotyczącego stosowania tego produktu leczniczego 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 ze swoim lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy 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 podawanie produktu 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 sól

Ten lek zawiera 12,15 mg sodu (główny składnik soli kuchennej/stołowej) w każdej fiolece. Ta ilość odpowiada 0,6% maksymalnego zalecanego dziennego spożycia sodu dla osoby dorosłej.

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, 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.

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 ze sterylną 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 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 wywołanymi podaniem infuzji. Do innych reakcji wywołanych 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) i nieostre widzenie (zgłaszane niezbyt często). Jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza.

Do innych działań niepożądanych należą:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- ból kości
- osłabienie/utrata siły
- ból brzucha

Często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć do 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
- wyształcenie się przeciwiał przeciw leкови VPRIV (patrz punkt 2)
- obniżone ciśnienie krwi

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób):

- wymioty

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować roztworu, jeśli jest zabarwiony lub znajdują się w nim obce cząsteczki.

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 rozpuszczeniu, 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek welaglucerazy alfa.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, cytrynian sodu dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny i polisorbit 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.

Opakowania zawierające 1, 5 lub 25 fiołek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

Lek VPRIV jest proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji. Lek wymaga rozpuszczenia i rozcieńczenia i jest przeznaczony wyłącznie do podawania w infuzji dożylniej. Lek VPRIV przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku i podawany jest przez filtr o średnicy porów 0,22 µm. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić. Leku 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.

Lek VPRIV przygotowywać w następujący sposób:

1. Liczbę fiolek przeznaczonych do rozpuszczenia ustala się na podstawie masy ciała danego pacjenta i jego indywidualnego schematu dawkowania.
2. Z lodówki wyjmuje się potrzebną ilość fiolek. Każdą fiolkę rozcieńcza się przy użyciu sterylnej wody do wstrzykiwań:

Rozmiar fiołki	Woda do wstrzykiwań
400 jednostek	4,3 ml

3. Po rozpuszczeniu, fiołki delikatnie wymieszać. Nie wstrząsać.
4. Przed dalszym rozcieńczeniem, należy wizualnie sprawdzić wygląd roztworu w fiołkach; roztwór powinien być przejrzysty do lekko opalizującego i bezbarwny; nie należy stosować roztworu, który jest zabarwiony, lub w którym obecne są cząsteczki obcej materii.
5. Wyliczoną objętość produktu leczniczego pobiera się z odpowiedniej ilości fiolek. Pewna ilość roztworu pozostanie we fiołce:

Rozmiar fiołki	Ekstrahowalna objętość
400 jednostek	4,0 ml

6. Całkowitą wymaganą objętość rozcieńcza jest w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczonego do infuzji. Delikatnie wymieszać. Nie wstrząsać. Infuzję należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od momentu rozpuszczenia.

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.

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

Identyfikowalność

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