

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VPRIV 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține velaglucereză alfa\*\* 400 unități\*.

După reconstituire, un ml de soluție conține velaglucereză alfa 100 unități.

\*O unitate enzimatică reprezintă cantitatea de enzimă necesară pentru transformarea unui micromol de p-nitrofenil beta-D-glucopiranosid în p-nitrofenol pe minut, la temperatura de 37 °C.

\*\*produsă prin tehnologia ADN-ului recombinat, într-o linie de celule fibroblaste umane de tip HT-1080.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 12,15 mg de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

VPRIV este indicat pentru terapia de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienți cu tipul 1 de boală Gaucher.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu VPRIV trebuie supravegheat de un medic cu experiență în managementul pacienților cu boală Gaucher.

#### Doze

Doza recomandată este de 60 unități/kg administrată o dată la două săptămâni.

Ajustarea dozei se poate face de la caz la caz, în funcție de performanțe și de menținerea obiectivelor terapeutice. Studiile clinice au evaluat doze cuprinse între 15 și 60 unități/kg o dată la două săptămâni. Nu au fost studiate doze mai mari de 60 unități/kg.

Pacienții în curs de tratament cu imiglucereză în cadrul terapiei de substituție enzimatică pentru boala Gaucher de tip 1 pot trece la VPRIV, folosind aceeași doză și aceeași frecvență.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici (≥65 ani)*

Pacienții vârstnici pot primi doze cuprinse între aceleași valori (15-60 unități/kg) ca și alți pacienți adulți (vezi pct. 5.1).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, pe baza cunoștințelor actuale privind farmacocinetica și farmacodinamica velaglucereză alfa (vezi pct. 5.2).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică, pe baza cunoștințelor actuale privind farmacocinetica și farmacodinamica velaglucereză alfa (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Douăzeci din cei 94 de pacienți (21%) care au primit velaglucereză alfa pe durata studiilor clinice au fost copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani). Profilul de siguranță și eficacitate a fost similar la copii și la adulți (vezi pct. 5.1 pentru informații suplimentare).

Siguranța și eficacitatea velaglucereză alfa la copiii cu vârsta mai mică de 4 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Numai pentru perfuzie intravenoasă.

A se administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 60 de minute.

Administrarea trebuie să se facă printr-un filtru de 0,22 μm.

Se poate avea în vedere administrarea la domiciliu, sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății, numai în cazul pacienților cărora li s-au administrat cel puțin trei perfuzii și care au tolerat bine perfuziile. Suportul medical adecvat, inclusiv personal cu instruire adecvată privind măsurile de urgență, trebuie să fie imediat disponibil atunci când se administrează velaglucereză alfa. În cazul apariției unor reacții anafilactice sau a altor reacții acute, se va întrerupe imediat perfuzia și se va începe administrarea tratamentului medical adecvat (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Reacție alergică severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate

În cadrul studiilor clinice, precum și în experiența după punerea pe piață, la pacienți au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv simptome concordante cu anafilaxia. Majoritatea reacțiilor de hipersensibilitate apar, de obicei, în decurs de până la 12 ore post-perfuzie. Cele mai frecvent raportate simptome de hipersensibilitate includ greață, erupție cutanată tranzitorie, dispnee, dursalgie, disconfort toracic (inclusiv constricție toracică), urticarie, artralgie și cefalee.

#### Reacții legate de perfuzie

O reacție legată de perfuzie este definită ca fiind orice reacție adversă la medicament care apare în decurs de 24 de ore după inițierea perfuziei cu velaglucereză alfa. Reacțiile legate de perfuzie (RLP) au fost cele mai frecvente reacții adverse la pacienții tratați în cadrul studiilor clinice. RLP apar

deseori sub forma unei reacții de hipersensibilitate. Cele mai frecvent raportate simptome de hipersensibilitate includ greață, erupție cutanată tranzitorie, dispnee, dorsiălgie, disconfort toracic (inclusiv constricție toracică), urticarie, artralgie și cefalee. În cadrul studiilor clinice, precum și în experiența după punerea pe piață, la pacienți au fost raportate simptome concordante cu anafilaxia. În afară de simptomele asociate reacțiilor de hipersensibilitate, RLP se pot prezenta sub formă de fatigabilitate, amețeală, febră cu valori mari, creștere a tensiunii arteriale, prurit sau vedere încețoșată. În cazul pacienților care nu au fost tratați anterior, majoritatea reacțiilor legate de perfuzie au apărut în primele 6 luni de tratament.

#### Profilaxia și abordarea terapeutică a reacțiilor legate de perfuzie, inclusiv reacții de hipersensibilitate

Abordarea terapeutică a reacțiilor legate de perfuzie trebuie adaptată în funcție de severitatea reacției și include încetinirea injectării, tratamentul cu medicamente cum sunt antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi și/sau întreruperea tratamentului și reluarea acestuia cu un timp mai îndelungat de administrare a perfuziei.

Ținând cont de riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, suportul medical adecvat, inclusiv personal cu instruire adecvată privind măsurile de urgență, trebuie să fie imediat disponibil atunci când se administrează velaglucereză alfa. În cazul apariției unor reacții anafilactice sau a altor reacții acute, într-un cadru clinic sau la domiciliu, se întrerupe imediat perfuzia și se începe administrarea tratamentului medical adecvat. În cazul pacienților care dezvoltă anafilaxie la domiciliu, trebuie luată în considerare continuarea tratamentului într-un cadru clinic.

Tratamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții care au prezentat simptome de hipersensibilitate la velaglucereză alfa sau la alte terapii de substituție enzimatică.

Pretratamentul cu antihistaminice și/sau corticosteroizi poate preveni reacțiile ulterioare în cazurile în care a fost necesar tratament simptomatic.

#### Imunogenitatea

Este posibil ca anticorpii să joace un rol în reacțiile la tratamentul cu velaglucereză alfa. Pentru evaluarea acestei relații, în cazurile de reacții severe legate de perfuzie și de lipsa sau pierderea efectului la tratament, pacienții trebuie testați pentru a se identifica prezența anticorpilor, iar rezultatele trebuie raportate companiei.

În timpul studiilor clinice, unul dintre cei 94 de pacienți (1%) a dezvoltat anticorpi din clasa IgG la velaglucereză alfa. În acest unic caz, s-a stabilit în urma analizei *in vitro* că anticorpii s-au neutralizat. La acest pacient nu s-au raportat reacții legate de perfuzie. Nici un pacient nu a dezvoltat anticorpi IgE la velaglucereză alfa.

#### Sodiu

Acest medicament conține sodiu 12,15 mg pe flacon. Această cantitate este echivalentă cu 0,6% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Pacientele cu boala Gaucher care rămân gravide pot prezenta o perioadă de accentuare a bolii pe durata sarcinii și a perioadei puerperale. Evaluarea riscurilor și beneficiilor trebuie să se realizeze la femeile cu boala Gaucher care intenționează să rămână gravide.

## Sarcina

Datele provenite din utilizarea de velaglucerază alfa la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Pentru adaptarea individualizată a tratamentului este necesară monitorizarea strictă a sarcinii și a manifestărilor clinice ale bolii Gaucher. Este necesară prudență atunci când medicamentul este prescris femeilor gravide.

## Alăptarea

Informațiile cu privire la excreția velaglucerazei alfa sau a metaboliților săi în laptele uman sunt insuficiente. Velagluceraza este o formă sintetică a beta-glucoocerebrozidazei, o componentă normală a laptelui uman. Studiile pe alte forme ale acestei enzime au demonstrat niveluri foarte scăzute ale enzimei în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la VPRIV, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

## Fertilitatea

Studiile la animale nu au indicat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

VPRIV nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse prezentate de pacienți în timpul studiilor clinice au fost reacțiile de hipersensibilitate (2,1%).

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost reacțiile legate de perfuzie (39,4%). Simptomele cele mai frecvente ale reacțiilor legate de perfuzie au fost: cefalee, amețală, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, greață, oboseală/astenie și pirexie/creșterea temperaturii corporale (vezi pct. 4.4 pentru informații suplimentare). Singura reacție adversă care a dus la întreruperea tratamentului a fost reacția legată de perfuzie.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienți cu tipul I de boală Gaucher sunt prezentate în Tabelul 1. Informațiile sunt prezentate în funcție de clasificarea pe organe și sisteme și în funcție de frecvență, potrivit convenției MedDRA. Frecvența se definește ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) și mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1: Reacții adverse raportate la VPRIV la pacienți cu tipul 1 de boală Gaucher.**

Aparate, sisteme, organe	Reacții adverse		
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar		reacții de hipersensibilitate (inclusiv dermatită alergică și reacții anafilactice*/anafilactoides)	

Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeli		
Tulburări oculare			vedere încețoșată*
Tulburări cardiace		tahicardie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		dispnee*	
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, bufeuri	
Tulburări gastro-intestinale	dureri abdominale/dureri în zona abdominală superioară	greață	vărsături*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit*	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	dureri osoase, artralгии, dureri de spate		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	reacție la locul de administrare a perfuziei, astenie/oboseală, pirexie/creșterea temperaturii corporale	disconfort toracic*	
Investigații		prelungirea timpului parțial de tromboplastină activată, reacție pozitivă de neutralizare a anticorpilor	

\* Reacții adverse apărute după punerea pe piață

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Vărsături

În unele cazuri, vărsăturile pot fi grave și severe. Vărsăturile apar cel mai frecvent în timpul perfuzării și până la 24 de ore după perfuzare.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți vârstnici ( $\geq 65$ ani)

Profilul de siguranță al VPRIV în cadrul studiilor clinice la pacienți în vârstă de 65 de ani și peste 65 de ani a fost similar cu cel observat la alți pacienți adulți.

##### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al VPRIV în cadrul studiilor clinice la copii și adolescenți cu vârsta între 4 și 17 ani a fost similar cu cel observat la adulți.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Informațiile disponibile privind supradozajul cu velaglucereză alfa sunt limitate. La majoritatea cazurilor care au raportat supradozaj nu s-au observat alte reacții adverse. Cu toate acestea, în cazul unui supradozaj accidental sau intenționat, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Nu este disponibil niciun antidot. Doza maximă de velaglucereză alfa în studiile clinice a fost de 60 unități/kg (vezi pct. 4.4.).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, enzime, codul ATC: A16AB10.

Boala Gaucher este o boală autozomal recesivă, determinată de mutațiile din gena GBA, care au ca efect un deficit al enzimei lizozomale beta-glucocerebrozidaza. Acest deficit enzimatic duce la o acumulare a glucocerebrozidelor în special în celulele macrofage, ducând la apariția de celule spumoase sau “celule Gaucher”. În cazul acestei tulburări de depozitare lizozomală (TDZ), caracteristicile clinice indică distribuția celulelor Gaucher în ficat, splină, măduva spinării, scheletul osos și plămâni. Acumularea de glucocerebrozidă în ficat și splină duce la organomegalie. Afectarea sistemului osos duce la anomalii și deformări scheletice, precum și la crize de dureri osoase. Depunerile în măduva spinării și sechestrarea splenică duc la anemie și trombocitopenie, semnificative din punct de vedere clinic.

Substanța activă a VPRIV este velaglucereză alfa, produsă prin tehnologia de activare genetică într-o linie celulară umană. Velaglucereză alfa este o glicoproteină. Monomerul are aproximativ 63 kDa, conține 497 aminoacizi și aceeași secvență de aminoacid ca și enzima umană produsă natural, glucocerebrozidaza. Potențial, există 5 situsuri de N-glicozilare, dintre care patru sunt ocupate. Velaglucereză alfa este produs în așa fel încât să conțină în principal glicani cu conținut mare de manoză pentru a facilita internalizarea enzimei de către celulele fagocitice vizate, prin intermediul receptorului manoză.

Velaglucereză alfa suplimentează sau înlocuiește beta-glucocerebrozidaza, enzima care catalizează hidroliza glucocebrozidei în glucoză și ceramidă în interiorul lizozomului, scăzând astfel cantitatea de glucocerebrozidă acumulată și corectând patofiziologia bolii Gaucher. Velaglucereză alfa duce la creșterea concentrației hemoglobinei și a numărului de plachete sangvine și reduce volumul ficatului și splinei la pacienții cu tipul 1 de boală Gaucher.

În studiile 025EXT și 034, pacienților li s-a oferit tratament la domiciliu. În studiul 025EXT, 7 din 10 pacienți au primit tratament la domiciliu cel puțin o dată în timpul celor 60 de luni de tratament. În studiul 034, 25 din 40 pacienți au primit tratament la domiciliu cel puțin o dată în timpul studiului ce a durat 12 luni.

## Eficacitate și siguranță clinică

### Studiile privind pacienții naivi la tratament

Studiul 025 a fost un studiu deschis, cu durata de 9 luni și a inclus 12 pacienți adulți ( $\geq 18$  ani) naivi la TSE (definiți ca nefiind tratați cu TSE timp de cel puțin 12 luni înainte de participarea la studiu). Velaglucereză alfa a fost administrat inițial în doze crescătoare primilor 3 pacienți (15, 30, 60 unități/kg), iar ceilalți 9 pacienți au început tratamentul cu 60 unități/kg.

S-au observat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic față de situația inițială în ceea ce privește concentrația hemoglobinei și numărul de plachete sangvine după numai 3 luni și privind volumul ficatului și splinei, atât la 6 luni, cât și la 9 luni după inițierea tratamentului cu velaglucereză alfa.

Zece pacienți care au participat la Studiul 025 s-au înscris într-un studiu extins, deschis (025EXT); dintre aceștia, 8 pacienți au rămas incluși până la încheierea studiului. După minimum 12 luni de tratament neîntrerupt cu velaglucereză alfa, toți pacienții s-au calificat pentru scăderea dozei de velaglucereză alfa redusă în mod progresiv, de la 60 la 30 unități/kg, după ce au atins cel puțin 2 din cele 4 obiective terapeutice ale "Anului 1" pentru TSE în cazul tipului 1 de boală Gaucher. Pacienții au primit velaglucereză alfa în doze cuprinse între 30 și 60 unități/kg (doza mediană 35 unități/kg) o dată la două săptămâni, timp de până la 84 luni (7 ani). Velaglucereză alfa a continuat să demonstreze o activitate clinică susținută pe durata tratamentului, după cum s-a observat din ameliorarea concentrației hemoglobinei și a numărului de plachete sangvine, precum și a volumului redus al ficatului și splinei.

Până în luna 57, toți cei 8 pacienți realizaseră o reducere cu cel puțin 2 puncte a scorului BMB (Bone Marrow Burden) la nivelul coloanei lombare, potrivit evaluării realizate prin scanarea IRM. Ameliorarea față de situația inițială a scorurilor medii Z privind densitatea minerală osoasă (DMO) la nivelul coloanei lombare și colului femural s-a observat în luna 24 (0,4; ÎI 95% 0,1, 0,7) și, respectiv, în luna 33 (0,4; ÎI 95% 0,2, 0,6). După 7 ani de tratament, creșterea medie a scorurilor Z față de situația inițială a fost de 0,7 (95% ÎI 0,4, 1,0) pentru coloana lombară și de 0,5 (95% ÎI 0,2, 0,7) pentru colul femural. Niciun pacient nu s-a încadrat într-o clasificare mai severă a OMS privind densitatea osoasă în comparație cu situația inițială.

Studiul 032 a avut durata de 12 luni, a fost randomizat, dublu-orb, pe grupuri paralele, pentru stabilirea eficacității la 25 de pacienți cu vârsta de 2 ani și peste 2 ani, naivi la TSE (definiți ca nefiind tratați cu TSE cel puțin 30 de luni înainte de participarea la studiu). Pacienții trebuiau să prezinte anemie legată de boala Gaucher și fie trombocitopenie, fie organomegalie. Pacienții au fost randomizați pentru a primi o doză de velaglucereză alfa de 45 unități/kg (N=13) sau de 60 unități/kg (N=12) o dată la două săptămâni.

Administrarea prin perfuzie intravenoasă a 60 unități/kg de velaglucereză alfa o dată la două săptămâni a dus la creșteri semnificative din punct de vedere clinic față de situația inițială a concentrației medii a hemoglobinei (+2,4 g/dl) și a numărului de plachete sangvine ( $+50.9 \times 10^9/l$ ), volumul ficatului s-a redus de la 1,46 la 1,22 de ori față de dimensiunea normală (o reducere medie de 17%) și volumul splinei s-a redus de la 14,0 la 5,75 de ori față de dimensiunea normală (o reducere medie de 50%). Creșteri semnificative față de nivelul de bază s-au observat la grupul care a primit 45 unități/kg în ceea ce privește concentrația hemoglobinei (+2,4 g/dl) și numărul de plachete sangvine ( $+40.9 \times 10^9/l$ ), volumul ficatului s-a redus de la 1,40 la 1,24 de ori față de dimensiunea normală (o reducere medie de 6%) și volumul splinei s-a redus de la 14,5 la 9,50 de ori față de dimensiunea normală (o reducere medie de 40%).

Studiul 039 a avut durata de 9 luni, a fost randomizat, dublu-orb, non-inferior, controlat cu comparator activ (imigluceraza), având drept scop evaluarea eficacității pe grupuri paralele și a inclus 34 de pacienți în vârstă de 2 ani și peste 2 ani, naivi la TSE (definiți ca nefiind tratați cu TSE cel puțin 12 luni înainte de participarea la studiu). Pacienții trebuiau să prezinte anemie legată de boala Gaucher



și fie trombocitopenie, fie organomegalie. Pacienții au primit fie 60 unități/kg de velaglucereză alfa (N=17), fie 60 unități/kg de imiglucereză (N=17) o dată la două săptămâni.

Creșterea medie absolută a concentrațiilor hemoglobinei de la situația inițială a fost de 1,624 g/dl ( $\pm 0,223$  SE) după 9 luni de tratament cu velaglucereză alfa. Această creștere a concentrației hemoglobinei s-a demonstrat a fi non-inferioară din punct de vedere clinic și statistic imiglucerei (diferența medie a schimbării dintre situația inițială și situația după 9 luni de tratament [velaglucereză alfa – imiglucereză]: 0,135 g/dl). Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între velaglucereză alfa și imiglucereză în ceea ce privește numărul de plachete sangvine și volumul ficatului și splinei după 9 luni de tratament cu velaglucereză alfa și nici în privința timpului în care s-a produs prima reacție a hemoglobinei (definit ca o creștere de 1 g/dl față de situația inițială).

#### Studiul cu pacienți care au trecut de la tratamentul cu imiglucereză la VPRIV

Studiul 034 a avut durata de 12 luni și a fost un studiu deschis privind siguranța, care a inclus 40 de pacienți cu vârsta de 2 ani și peste 2 ani care primiseră tratament cu imiglucereză în doze cuprinse între 15 și 60 unități/kg timp de cel puțin 30 de luni consecutiv. Pacienții trebuiau să fi primit o doză stabilă de imiglucereză timp de cel puțin 6 luni înainte de înscrierea în studiu. Tratamentul cu velaglucereză alfa a fost administrat cu același număr de unități și urmând același regim ca și în cazul imiglucerei primite. Concentrația hemoglobinei și numărul de plachete sangvine au fost evaluate ca schimbări față de vizita inițială, care a fost definită ca momentul final al tratamentului pacientului cu imiglucereză.

La pacienții care au trecut de la imiglucereză la velaglucereză alfa, concentrațiile hemoglobinei și numărul de plachete sangvine au fost menținute la niveluri terapeutice pe întreaga durată a celor 12 luni de tratament.

Studiul 058 a fost un studiu deschis privind siguranța clinică, în care au fost incluși 211 pacienți, dintre care 205 primiseră tratament cu imiglucereză, iar 6 erau naivi la tratament și 57 aveau vârsta de 65 de ani și peste 65 de ani (56/57 trecuseră de la imiglucereză la velaglucereză alfa). Pacienților care au trecut de la imiglucereză li s-au administrat perfuzii cu velaglucereză alfa o dată la două săptămâni cu același număr de unități ca și în cazul imiglucerei primite, respectiv doze cuprinse între 15 și 60 de unități/kg. Pacienții care au trecut de la o doză <15 unități/kg au primit o doză de 15 unități/kg de velaglucereză alfa.

Pacienții tratați anterior cu imiglucereză au primit în medie 8 perfuzii cu velaglucereză alfa, durata medie a tratamentului fiind de 15,1 săptămâni. Profilul de siguranță al acestor pacienți a fost similar cu cel observat în alte studii clinice. Numai unul dintre cei 163 de pacienți evaluați a produs anticorpi anti-velaglucereză alfa pe durata studiului.

La pacienții tratați anterior cu imiglucereză, concentrația medie de hemoglobină și numărul de plachete sanguine s-au menținut la același nivel pe toată durata studiului și au rămas în limite normale.

#### Studiul extins 044

În total 95 de pacienți (73 de adulți și 22 de copii) care au participat la studiile 032, 034 și 039 s-au înscris în studiul extins deschis și au fost tratați cu velaglucereză alfa. 57 de pacienți nu utilizaseră anterior tratamentul. Tuturor pacienților li se administrase TSE timp de cel puțin 2 ani și au fost urmăriți pe o durată medie de 4,5 ani (min. 2,3 ani, max. 5,8 ani).

În acest studiu, după 24 de luni de tratament, la pacienții care nu utilizaseră anterior tratamentul au fost evaluate concentrația de hemoglobină, numărul de plachete sanguine, volumul ficatului și al splinei. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 2.

**Tabelul 2: Rezultate după 24 de luni – modificare față de situația inițială – studiul 044 populație IdT**

<b>Parametri clinici</b>	<b>Situația generală a grupului velaglucereză alfa (N=39)</b>  <b>-</b> <b>Modificarea medie față de situația inițială (ÎÎ 95%)</b>	<b>Pacienți tratați cu imiglucereză timp de 9 luni și apoi cu velaglucereză alfa timp de 15 luni (N=16)</b>  <b>-</b> <b>Modificarea medie față de situația inițială (ÎÎ 95%)</b>	<b>Pacienți care au trecut de la tratamentul de lungă durată cu imiglucereză velaglucereză alfa (N=38)</b>  <b>-</b> <b>Modificarea medie față de situația inițială (ÎÎ 95%)</b>
Concentrația de hemoglobină (g/dl)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Numărul de plachete sanguine(x 10 <sup>9</sup> /l)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Volumul normalizat al ficatului* (%GC)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Volumul normalizat al splinei* (%GC)§	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, - 0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)

§ Sunt excluși pacienții cu splenectomie. N=30, 6 și 34 pentru cele 3 grupuri de mai sus.  
\*Volumul ficatului și al splinei este normalizat ca procent din greutatea corporală. Splina normală se definește ca 0,2% din greutatea corporală; ficatul normal ca 2,5% din greutatea corporală  
Notă: În cazul datelor lipsă în mod intermitent s-a aplicat metoda imputării.

În acest studiu, DMO a fost evaluată folosind dubla absorbțiometrie cu raze X la nivelul coloanei lombare și colului femural. La cei 31 de pacienți adulți care nu utilizaseră anterior tratamentul cărora li s-a administrat velaglucereză alfa, scorul mediu Z al DMO la nivelul coloanei lombare la începutul studiului a fost de -1,820 (ÎÎ 95%: -2,21, -1,43) și a crescut cu 0,62 (ÎÎ 95%: 0,39, 0,84) față de situația inițială și după 24 de luni de tratament cu velaglucereză alfa. Rezultate similare au fost observate la pacienții care nu utilizaseră anterior tratamentul, cărora li s-a administrat imiglucereză timp de 9 luni, urmat de velaglucereză alfa timp de 15 luni. La pacienții care au trecut de la tratamentul de lungă durată cu imiglucereză la terapia cu velaglucereză alfa, DMO la nivelul coloanei lombare s-a menținut după 24 de luni. În schimb, nu s-a observat o modificare semnificativă a DMO la nivelul colului femural.

La pacienții copii și adolescenți incluși în studii (cu vârste între 4 și 17 ani), creșterea scorului mediu Z al înălțimii s-a observat pe durata celor 60 de luni de tratament la întreaga populație care nu utilizase anterior tratamentul, sugerând un efect benefic al tratamentului cu velaglucereză alfa asupra creșterii liniare. Efecte similare ale tratamentului au fost observate pe durata a 48 de luni la copiii și adolescenții cărora li s-a administrat imiglucereză timp de 9 luni, urmat de velaglucereză alfa. Copiii și adolescenții care au trecut de la tratamentul de lungă durată cu imiglucereză la terapia cu velaglucereză alfa în cadrul studiului 034 au avut scoruri medii Z ale înălțimii mai mari la începutul studiului iar scorurile medii Z ale înălțimii au rămas stabile în timp.

Aceste efecte ale tratamentului asupra concentrației hemoglobinei, numărului de plachete sanguine, volumului organelor, densității minerale osoase și înălțimii s-au menținut pe toată durata studiului.

#### Copii și adolescenți

Folosirea la grupul de vârstă între 4 și 17 ani este sprijinită prin dovezile obținute în cadrul unor studii controlate la pacienți adulți și copii [20 din 94 de pacienți (21%)]. Profilul de siguranță și eficacitate la copii și adolescenți a fost similar cu cel al pacienților adulți. Studiile au permis includerea de pacienți

în vârstă de 2 ani și peste 2 ani, iar profilul de siguranță și eficacitate se așteaptă să fie similar până la vârsta minimă de 2 ani. Cu toate acestea, nu există date disponibile pentru copiii sub vârsta de 4 ani. Efectul asupra înălțimii a fost evaluat în cadrul studiului 044 (vezi pct. 5.1, studiul extins 044).

Studiul de fază I/II HGT-GCB-068 a fost desfășurat pentru a evalua eficacitatea și siguranța TSE cu velaglucereză alfa în tratamentul copiilor și adolescenților cu tipul 3 de boală Gaucher, netratați anterior. Acesta a fost un studiu multicentric, în regim deschis, în care s-a administrat velaglucereză alfa 60 U/kg sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la două săptămâni, pe o perioadă de 12 luni, la 6 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani la înrolare), cu un diagnostic confirmat de tipul 3 de boală Gaucher.

În cadrul acestui studiu exploratoriu de mici dimensiuni, determinările non-neurologice privind eficacitatea și profilul de siguranță al velaglucerazei alfa administrate pe cale intravenoasă la pacienții cu tipul 3 de boală Gaucher au fost concordante cu cele observate la pacienții cu tipul 1 de boală Gaucher. Nu a existat nicio dovadă de ameliorare semnificativă a manifestărilor neurologice din cadrul tipului 3 de boală Gaucher, cu excepția unui pacient inclus în acest studiu.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu VPRIV la toate subgrupele de copii și adolescenți cu tipul 2 de boală Gaucher (vezi pct. 4.2. pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu au existat diferențe farmacocinetice vizibile între pacienții de sex masculin și cei de sex feminin cu tipul 1 de boală Gaucher. Niciunul dintre subiecții incluși în studiile farmacocinetice nu a fost pozitiv la anticorpi anti-velaglucereză alfa în zilele de evaluare farmacocinetică. Ca atare, nu s-a putut evalua efectul reacției la anticorpi asupra profilului farmacocinetic al velaglucereză alfa.

### Absorbție

Concentrația serică de velaglucereză alfa a crescut rapid în primele 20 de minute din cele 60 de minute ale perfuziei înainte să se stabilizeze, iar  $C_{max}$  a fost atinsă de regulă între 40 și 60 de minute de la începerea perfuziei. După încheierea perfuziei, concentrațiile serice de velaglucereză alfa au scăzut rapid monofazic sau bifazic, cu o medie a  $t_{1/2}$  cuprinsă între 5 și 12 minute pentru dozele de 15, 30, 45, și 60 unități/kg.

### Distribuție

Velaglucereză alfa a prezentat un profil farmacocinetic aproximativ linear (adică de ordinul 1), iar  $C_{max}$  și ASC au crescut aproximativ proporțional cu doza peste intervalul 15 – 60 unități/kg. Volumul constant al distribuției a fost de aproximativ 10% din greutatea corporală. Clearance-ul ridicat al velaglucereză alfa din ser (în medie între 6,7 și 7,6 ml/min/kg) este în concordanță cu absorbția rapidă a velaglucereză alfa în celulele macrofage prin intermediul receptorilor de manoză.

### Eliminare

Intervalul clearance-ului velaglucereză alfa la copii (N=7, vârsta între 4 și 17 ani) a fost cuprins în intervalul valorilor de clearance ale pacienților adulți (N=15, vârsta între 19 și 62 ani).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării (vezi pct. 4.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Sucroză  
Citrat de sodiu, dihidrat (E331)  
Acid citric, monohidrat (E330)  
Polisorbat 20

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

Soluția reconstituită și diluată pentru perfuzie:

Stabilitatea chimică și fizică în stare diluată a fost demonstrată pentru 24 de ore, la temperaturi 2 °C – 8 °C, protejat de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpul și condițiile de păstrare în stare diluată, înainte de utilizare, constituie responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi între 2 °C – 8 °C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).  
A nu se congela.  
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon de 20 ml (sticlă de tip I) cu dop (butil cauciuc acoperit cu fluoro-rășină), un sigiliu și capac flip-off.

Ambalaj cu 1, 5 și 25 de flacoane. Fiecare flacon conține 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

VPRIV necesită reconstituire și diluare, și este destinat exclusiv perfuziei intravenoase. Este de unică folosință și se administrează printr-un filtru de 0,22 μm.

Trebuie folosită tehnica aseptică.

VPRIV trebuie pregătit după cum urmează:

1. Numărul de flacoane care trebuie reconstituite se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului și de doza prescrisă.
2. Flacoanele necesare se scot din frigider. Fiecare flacon de 400 de unități se reconstituie cu 4,3 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

3. După reconstituire, flacoanele trebuie amestecate ușor. Flacoanele nu trebuie agitate. Fiecare flacon conține un volum de extras de 4,0 ml (100 unități/ml).
4. Înainte de a continua diluarea, soluția din flacoane trebuie inspectată vizual; aceasta trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă și incoloră: soluția nu trebuie folosită dacă prezintă modificări de culoare sau dacă conține particule.
5. Volumul de medicament calculat se extrage din flacoanele necesare și volumul total se diluează în 100 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Soluția diluată trebuie amestecată ușor. Nu trebuie agitat. Perfuzia trebuie începută în decurs de 24 de ore de la reconstituire.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 august 2010  
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) substanței(lor) biologice active

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

Drug Substance Manufacture  
Shire Human Genetic Therapies, Inc  
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421  
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să convină asupra conținutului și formatului **materialelor educative privind utilizarea VPRIV sub formă de perfuzie administrată la domiciliu**, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului, împreună cu autoritatea națională competentă.

Materialele educaționale privind utilizarea VPRIV sub formă de perfuzie administrată la domiciliu sunt menite să ofere îndrumări referitoare la gestionarea riscului de **reacții legate de perfuzie, inclusiv reacții de hipersensibilitate de tip alergic**, în contextul administrării la domiciliu.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care VPRIV este pus pe piață, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care se preconizează că vor prescrie, elibera și tuturor pacienților/persoanelor care au grijă de aceștia, care vor utiliza VPRIV, li se asigură accesul la / li se pune la dispoziție următorul pachet educațional:

- Manualul pentru pacienți cu boala Gaucher cărora li se administrează perfuzii la domiciliu;
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacienți cu boala Gaucher;
- Jurnalul privind administrarea perfuziilor;
- Planul de urgență furnizat de medicul prescriptor, inclusiv persoana de contact care trebuie apelată și ce este de făcut în cazul unei reacții de hipersensibilitate grave.

Manualul pentru pacienții cu boala Gaucher cărora li se administrează perfuzii la domiciliu trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Despre boală, tratament și perfuziile la domiciliu;
- Organizare: mediul de acasă/persoana care are grijă de pacient/medic curant;
- Descrierea modului de pregătire și de administrare a perfuziei, inclusiv informații privind siguranța;
- Anexă: prospect, jurnalul privind administrarea perfuziilor, ghidul pacientului privind reconstituirea, planul de urgență.

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacienți cu boala Gaucher trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Evaluarea și selecția pacientului;
- Cerințe pentru perfuzia la domiciliu (condițiile de la domiciliu, evaluarea pacientului, tratament de urgență);
- Organizarea perfuziilor la domiciliu/pregătirea perfuziei;
- Informații privind siguranța;
- Anexă: RCP, Ghidul profesionistului din domeniul sănătății privind reconstituirea, jurnalul privind administrarea perfuziilor.



**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE - 400 UNITĂȚI (ambalaj cu 1 flacon)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

VPRIV 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă  
velaglucerază alfa

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține 400 unități de velaglucerază alfa.  
După reconstituire, un ml de soluție conține 100 unități de velaglucerază alfa.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea:  
Sucroză  
Citrát de sodiu dihidrat  
Acid citric monohidrat  
Polisorbat 20  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție perfuzabilă  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Numai de unică folosință.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/10/646/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE - 400 UNITĂȚI (ambalaj cu 5 flacoane)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

VPRIV 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă  
velaglucerază alfa

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține 400 unități de velaglucerază alfa.  
După reconstituire, un ml de soluție conține 100 unități de velaglucerază alfa.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea:  
Sucroză  
Citrát de sodiu dihidrat  
Acid citric monohidrat  
Polisorbat 20  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție perfuzabilă  
5 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Numai de unică folosință.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/10/646/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE - 400 UNITĂȚI (ambalaj cu 25 de flacoane)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

VPRIV 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă  
velaglucerază alfa

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține 400 unități de velaglucerază alfa.  
După reconstituire, un ml de soluție conține 100 unități de velaglucerază alfa.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea:  
Sucroză  
Citrăt de sodiu dihidrat  
Acid citric monohidrat  
Polisorbat 20  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție perfuzabilă  
25 de flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Numai de unică folosință  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/10/646/006

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON - 400 UNITĂȚI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

VPRIV 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă  
velaglucerază alfa  
Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### VPRIV Flacon 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă velaglucerază alfa

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este VPRIV și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați VPRIV
3. Cum să utilizați VPRIV
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează VPRIV
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este VPRIV și pentru ce se utilizează

VPRIV este o terapie de substituție enzimatică pe termen lung (TSE) la pacienți cu tipul 1 de boală Gaucher.

Boala Gaucher este o tulburare genetică cauzată de lipsa sau de funcționarea deficitară a unei enzime denumite glucocerebrozidază. Atunci când această enzimă lipsește sau nu funcționează corect, în interiorul celulelor din corp se acumulează o substanță numită glucocerebrozidază. Acumularea acesteia duce la apariția semnelor și simptomelor bolii Gaucher.

VPRIV conține o substanță denumită velaglucerază alfa, care este concepută să înlocuiască enzima lipsă sau deficitară, glucocerebrozidaza, la pacienții cu boala Gaucher.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați VPRIV

##### Nu utilizați VPRIV

- dacă aveți o alergie severă la velaglucerază alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați VPRIV, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Dacă sunteți tratat cu VPRIV este posibil să resimțiți reacții adverse pe durata sau după administrarea perfuziei (vezi pct. 4, Reacții adverse posibile). Acestea se numesc reacții legate de perfuzie și pot apărea sub forma unei reacții de hipersensibilitate, cu simptome cum sunt greață, erupții trecătoare pe piele, dificultăți la respirație, dureri de spate, disconfort la nivelul pieptului (senzație de strângere în piept), urticarie, dureri de articulații sau dureri de cap.
- În afară de simptomele aferente reacțiilor de hipersensibilitate, reacțiile legate de perfuzie se pot prezenta sub formă de amețală, tensiune arterială mare, oboseală, febră, mâncărimi sau vedere încețoșată.
- Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, **trebuie să îi spuneți imediat medicului dumneavoastră.**
- Este posibil să vi se administreze alte medicamente pentru a trata sau a preveni viitoare reacții adverse. Aceste medicamente pot include antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi.

- Dacă reacția este severă, medicul dumneavoastră va întrerupe imediat perfuzia intravenoasă și va institui un tratament adecvat.
- Dacă reacțiile sunt severe și/sau medicamentul își pierde efectul, medicul dumneavoastră va face o analiză a sângelui pentru a identifica anticorpi care ar putea afecta rezultatul tratamentului.
- Este posibil ca medicul dumneavoastră sau asistenta medicală să decidă să continuați administrarea VPRIV, chiar dacă prezentați vreo reacție legată de perfuzie. Starea dumneavoastră va fi monitorizată îndeaproape.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă în trecut ați avut reacții legate de perfuzie în cazul altor TSE pentru boala Gaucher.

### **Copii și adolescenți**

VPRIV nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 4 ani, deoarece la această grupă de vârstă nu sunt raportate experiențe de utilizare a acestui medicament.

### **VPRIV împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina**

Boala Gaucher poate deveni mai activă la femei pe durata sarcinii și timp de câteva săptămâni după naștere. Femeile cu boala Gaucher care sunt gravide sau doresc să rămână gravide trebuie să discute acest lucru cu medicul înainte de a utiliza acest medicament.

### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă VPRIV poate trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau să întrerupeți administrarea VPRIV, analizând beneficiul alăptării pentru bebeluș și beneficiul administrării VPRIV pentru mamă.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

VPRIV nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **VPRIV conține sodiu**

Acest medicament conține 12,15 mg sodiu (componenta principală la gătit/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,6% din maximul recomandat.

## **3. Cum să utilizați VPRIV**

Acest medicament trebuie utilizat numai sub supravegherea medicală adecvată a unui medic specializat în tratarea bolii Gaucher. Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă de către un medic sau o asistentă medicală.

### **Doza**

Doza recomandată este de 60 unități/kg, administrată o dată la două săptămâni.

Dacă în prezent sunteți tratat pentru boala Gaucher cu un alt tratament de substituție enzimatică (TSE) și medicul dumneavoastră dorește să treceți la tratamentul cu VPRIV, inițial vi se poate administra VPRIV în aceeași doză și cu aceeași frecvență ca și celălalt TSE.

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

VPRIV poate fi administrat la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani) în aceleași doze și cu aceeași frecvență ca la adulți.

### **Utilizarea la persoane vârstnice**

VPRIV poate fi administrat persoanelor vârstnice (cu vârsta de 65 de ani și peste 65 de ani) în aceleași doze și cu aceeași frecvență ca și la pacienții adulți.

### **Răspunsul la tratament**

Medicul dumneavoastră va monitoriza modul în care reacționați la tratament și este posibil ca în timp să vă modifice doza (în plus sau în minus).

Dacă suportați bine perfuzia la spital, este posibil ca medicul dumneavoastră sau asistenta medicală să vă administreze perfuzia la domiciliu.

### **Administrare**

VPRIV este disponibil într-un flacon, sub formă de pulbere compactă care se amestecă cu apă sterilă și se diluează cu o soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte de a fi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă.

După preparare, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra medicamentul printr-un cateter într-o venă (prin perfuzie intravenoasă) timp de 60 de minute.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În mod frecvent (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane), pacienții au prezentat o reacție alergică severă, cu dificultăți la respirație, disconfort toracic (strângere în piept), greață, umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului (reacții anafilactice/anafilactoide), frecventă fiind și reacția alergică la nivelul pielii, precum urticarie, erupție severă sau mâncărimi. Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Majoritatea reacțiilor adverse, inclusiv reacțiile alergice, au apărut în timpul perfuziei sau imediat după administrarea acesteia. Acestea se numesc reacții adverse legate de perfuzie. Printre alte reacții legate de perfuzie care au apărut foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane), se numără: durerile de cap, amețelile, febră/creștere a temperaturii corporale, dureri de spate, dureri articulare și oboseală, precum și creșterea tensiunii arteriale (raportată frecvent) și vederea încețoșată (raportată rar). Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Printre alte reacții adverse se numără:

#### **Reacțiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) sunt:**

- dureri osoase
- slăbiciune/pierderea puterii
- dureri abdominale

#### **Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) sunt:**

- prelungirea timpului de oprire a sângerării în cazul unei tăieturi poate duce la sângerare cu ușurință/spontană/învinețirea cu ușurință a pielii
- înroșire a pielii
- creștere a frecvenței bătăilor inimii
- producerea de anticorpi la VPRIV (vezi pct. 2)
- scădere a tensiunii arteriale
-

## **Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane) sunt:**

- vărsături

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează VPRIV**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

A nu se folosi soluția dacă prezintă modificări de culoare sau dacă conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține VPRIV**

- Substanța activă este velaglucereză alfa.  
Fiecare flacon conține velaglucereză alfa 400 unități.  
După reconstituire, soluția conține velaglucereză alfa 100 unități pe ml.
- Celelalte componente sunt sucroză, citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat și polisorbit 20 (vezi pct. 2 „VPRIV conține sodiu”).

### **Cum arată VPRIV și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă cu capacitatea de 20 ml, care conține o pulbere de culoare albă sau până la aproape albă – pentru soluție perfuzabilă.

Ambalaj cu 1, 5 sau 25 de flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irlanda

Tel: + 800 66838470

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

## Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

---

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății.

VPRIV este o pulbere pentru soluție perfuzabilă. Trebuie reconstituit și diluat și este destinat numai pentru administrare intravenoasă. VPRIV este de unică folosință și se administrează printr-un filtru de 0,22 μm. Eliminați orice soluție neutilizată. VPRIV nu trebuie perfuzat concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase, deoarece compatibilitatea sa în soluție cu alte medicamente nu a fost evaluată. Volumul total de soluție perfuzabilă trebuie administrat pe o perioadă de timp de 60 de minute.

### A se folosi tehnica aseptică.

Preparați VPRIV după cum urmează:

1. Numărul de flacoane ce trebuie reconstituite se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului și de doza prescrisă.
2. Numărul necesar de flacoane se scoate din frigider. Fiecare flacon se reconstituie folosind apă sterilă pentru preparate injectabile:

Dimensiune flacon	Apă sterilă pentru preparate injectabile
400 unități	4,3 ml

3. După reconstituire, amestecați flaconul ușor. Nu agitați.
4. Înainte de diluare, verificați vizual soluția din flacoane; aceasta trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă și incoloră. Nu folosiți dacă soluția prezintă modificări de culoare sau dacă conține particule.
5. Volumul de medicament calculat se extrage din numărul adecvat de flacoane. În flacon va rămâne o anumită cantitate de soluție:

Dimensiune flacon	Volum de extras
400 unități	4,0 ml

6. Volumul total necesar se diluează în 100 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Amestecați ușor. Nu agitați. Perfuzia trebuie începută în decurs de 24 de ore de la reconstituire.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpul și condițiile de păstrare în stare diluată, înainte de utilizare, constituie responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi între 2 °C – 8 °C.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **Trasabilitate**

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.