

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

VPRIV 400 jednotiek prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 jednotiek* velaglucerázy alfa**.
Po rekonštitúcii jeden ml roztoku obsahuje 100 jednotiek velaglucerázy alfa.

*Enzymová jednotka je definovaná ako množstvo enzýmu, ktoré je potrebné na konverziu jedného mikromólu p-nitrofenyl- β -D-glukopyranozidu na p-nitrofenol za minútu pri 37 °C.

**Vyrába sa technikou rekombinantnej DNA v línii HT-1080 ľudských fibroblastových buniek.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 12,15 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.
Biely až sivobiely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

VPRIV je indikovaný na dlhodobú enzymovú substitučnú terapiu (*enzyme replacement therapy*, ERT) pacientov s diagnózou Gaucherovej choroby 1. typu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba VPRIVOM má prebiehať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečením pacientov s Gaucherovou chorobou.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 60 jednotiek/kg podávaná raz za dva týždne.

Dávka pre každého pacienta sa môže určiť individuálne, na základe dosiahnutia a udržiavania terapeutických cieľov. Počas klinických štúdií sa vyhodnocovali dávky v rozsahu od 15 do 60 jednotiek/kg každý druhý týždeň. Dávky vyššie ako 60 jednotiek/kg neboli študované.

Pacienti s Gaucherovou chorobou 1. typu, ktorí sú v súčasnosti liečení substitučnou terapiou enzýmom imigluceráza môžu prejsť na liečbu VPRIVOM použitím tej istej dávky a frekvencie.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Starší pacienti môžu byť liečení dávkou v rovnakom rozsahu (15 až 60 jednotiek/kg) ako ostatní dospelí pacienti (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa na základe súčasných poznatkov o farmakokinetike a farmakodynamike velaglucirázy alfa neodporúčajú žiadne úpravy dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa na základe súčasných poznatkov o farmakokinetike a farmakodynamike velaglucirázy alfa neodporúčajú žiadne úpravy dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Dvadsať z 94 pacientov (21 %), ktorým sa podávala velagluciráza alfa počas klinických štúdií, boli z hľadiska veku deti a adolescenti (od 4 do 17 rokov). Profily bezpečnosti a účinnosti boli u pediatrických a dospelých pacientov podobné (pre ďalšie informácie si pozrite časť 5.1).

Bezpečnosť a účinnosť velaglucirázy alfa u detí mladších ako 4 roky neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Používa sa iba vo forme intravenózneho infúzie.

Podáva sa formou 60-minútovej intravenózneho infúzie.

Musí sa podávať cez 0,22 µm filter.

Domáce podávanie pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka možno zvažovať iba u tých pacientov, ktorým sa podali najmenej tri infúzie a tieto infúzie pacienti dobre znášali. Pri podávaní velaglucirázy alfa je nutné mať pripravenú príslušnú lekársku podporu vrátane adekvátne vyškolených pracovníkov pre akútne situácie. Pokiaľ nastanú anafylaktické alebo iné akútne reakcie, okamžite prerušte infúziu a začnite príslušnú liečbu (pozri časť 4.4).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Závažná alergická reakcia na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivosť

U pacientov boli počas klinických štúdií a po uvedení lieku na trh zaznamenané hypersenzitívne reakcie, vrátane prejavov zodpovedajúcich anafylaxii. Väčšina hypersenzitívnych reakcií sa zvyčajne objaví do 12 hodín po infúzii. Najčastejšie hlásené prejavy precitlivosti zahŕňajú nevoľnosť, vyrážku, dyspnoe, bolesť chrbta, hrudný diskomfort (vrátane zvierania hrudníka), urtikáriu, artralgiu a bolesť hlavy.

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcia súvisiaca s infúziou je definovaná ako akákoľvek nežiaduca reakcia lieku, ktorá nastane v priebehu 24 hodín po začiatku infúzie velaglucirázy alfa. Reakcie v súvislosti s infúziou (*Infusion-related reactions*, IRR) patrili počas klinických štúdií medzi najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie pacientov. IRR sa často javia ako hypersenzitívne reakcie. Najčastejšie hlásené prejavy precitlivosti zahŕňajú nevoľnosť, vyrážku, dyspnoe, bolesť chrbta, hrudný diskomfort (vrátane zvierania hrudníka), urtikáriu, artralgiu a bolesť hlavy. Počas klinických štúdií a po uvedení lieku

na trh boli u pacientov zaznamenané symptómy zodpovedajúce anafylaxii. Okrem príznakov súvisiacich s precitlivosťou sa môžu IRR prejaviť ako únava, závraty, pyrexia, zvýšenie krvného tlaku, pruritus alebo rozmazané videnie. U pacientov, ktorí doteraz neboli liečení, sa väčšina reakcií v súvislosti s infúziou vyskytla počas prvých 6 mesiacov liečby.

Prevenencia a liečba reakcií súvisiacich s infúziou vrátane hypersenzitívnych reakcií

Liečba reakcií v súvislosti s infúziou sa má riadiť podľa závažnosti reakcie a zahŕňa spomalenie toku infúzie, liečbu liekmi ako sú antihistaminiká, antipyretiká a/alebo kortikosteroidy, a/alebo ukončenie a následné pokračovanie liečby s predĺžením času trvania infúzie.

Pri podávaní velaglucerázy alfa je nutné mať kvôli riziku hypersenzitívnych reakcií vrátane anafylaxie pripravenú príslušnú lekársku podporu vrátane adekvátne vyškolených pracovníkov pre akútne situácie. Pokiaľ nastanú anafylaktické alebo iné akútne reakcie v nemocničných alebo domácich podmienkach, okamžite prerušte infúziu a začnite príslušnú liečbu. U pacientov, u ktorých sa anafylaxia rozvinie pri domácom podávaní, sa má zväziť pokračovanie liečby počas hospitalizácie.

K liečbe treba pristupovať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov, ktorí vykazujú príznaky precitlivenosti na velaglucerázu alfa alebo inú enzýmovú substitučnú terapiu.

Podanie antihistaminík a/alebo kortikosteroidov pred liečbou môže zabrániť následným reakciám v prípadoch, kde je nutná symptomatická liečba.

Imunogenita

Pri reakciách, v súvislosti s liečbou zaznamenaných pri používaní velaglucerázy alfa, môžu určitú úlohu zohrávať protilátky. Na ďalšie vyhodnotenie tejto súvislosti je potrebné v prípade závažných reakcií v súvislosti s infúziou a v prípadoch absencie alebo straty účinku testovať prítomnosť protilátok a nahlásiť výsledky spoločnosti.

Pri klinických štúdiách sa u jedného z 94 (1 %) pacientov vytvorili protilátky triedy IgG proti velagluceráze alfa. V tomto prípade bolo zistené, že protilátky sa neutralizujú pri analýze *in vitro*. U tohto pacienta neboli hlásené reakcie v súvislosti s infúziou. U žiadneho pacienta sa nezistili protilátky IgE proti velagluceráze alfa.

Sodík

Tento liek obsahuje 12,15 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke. To zodpovedá 0,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Pacientky, ktoré majú Gaucherovu chorobu a otehotnejú, môžu počas gravidity a šestonedelia zaznamenať obdobie zvýšenej aktivity choroby. U žien s Gaucherovou chorobou, ktoré zvažujú tehotenstvo, je nutné vykonať analýzu prínosov a rizík terapie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití velaglucerázy alfa u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky počas tehotenstva, vývoja embrya, plodu, počas pôrodu ani počas vývoja po pôrode. Nevyhnutné je dôsledné

monitorovanie gravidity a klinických prejavov Gaucherovej choroby, aby mohla byť terapia individuálne spresnená. Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná zvýšená opatrnosť.

Dojčenie

K dispozícii nie sú dostatočné informácie o vylučovaní velaglucerázy alfa alebo jej metabolitov do ľudského mlieka. Velagluceráza je syntetická forma beta-glukocerebrozidázy, ktorá je normálnou zložkou ľudského mlieka. V štúdiách s inými formami tohto enzýmu sa zistili veľmi nízke hladiny enzýmu v materskom mlieku. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu VPRIV, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali narušenie plodnosti (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

VPRIV nemá žiadny alebo zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšími nežiaducimi účinkami u pacientov v klinických štúdiách boli reakcie z precitlivenosti (2,1 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie boli reakcie v súvislosti s infúziou (39,4 %). Medzi najčastejšie pozorované symptómy reakcií v súvislosti s infúziou patrili: bolesť hlavy, závraty, hypotenzia, hypertenzia, nevoľnosť, únava/asténia a pyrexia/zvýšenie telesnej teploty (pozri časť 4.4, kde sú uvedené bližšie údaje). Jediným nežiaducim účinkom, ktorý viedol k prerušeniu liečby, bola reakcia v súvislosti s infúziou.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov s Gaucherovou chorobou 1. typu sú uvedené v tabuľke 1. Informácie sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie podľa konvencie MedDRA. Frekvencia je definovaná ako veľmi častá ($\geq 1/10$), častá ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej častá ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky VPRIVU hlásené u pacientov s Gaucherovou chorobou 1. Typu.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok		
	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy imunitného systému		reakcie z precitlivenosti (vrátane alergickej dermatitídy a anafylaktických*/anafylaktoidných reakcií).	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závraty		
Poruchy oka			rozmazané videnie*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe*	

Poruchy ciev		hypotenzia, hypertenzia, návaly horúčavy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesti brucha / bolesti hornej časti brucha	nevoľnosť	vracanie*
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, urtikária, pruritus*	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesti kostí, artralgia, bolesť chrbta		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	reakcia v súvislosti s infúziou, asténia/únava, pyrexia/zvýšenie telesnej teploty	hrudný dyskomfort*	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, pozitívne neutralizujúce protilátky	

* Nežiaduce reakcie odvodené z hlásení po uvedení na trh

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vracanie

Vracanie môže byť v niektorých prípadoch závažné a silné. Vracanie sa najčastejšie vyskytuje počas infúzie a do 24 hodín po infúzii.

Iné osobitné populácie

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Profil bezpečnosti VPRIVU v klinických štúdiách s účasťou pacientov vo veku 65 rokov a viac bol podobný ako profil pozorovaný u iných dospelých pacientov.

Pediatrická populácia

Profil bezpečnosti VPRIVU v klinických štúdiách s účasťou detí a dospelých vo veku od 4 až 17 rokov bol podobný ako profil pozorovaný u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom [národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú obmedzené informácie o predávkovaní velaglucerázou alfa. Vo väčšine hlásených prípadov predávkovania sa nepozorovali žiadne ďalšie nežiaduce udalosti. V prípade náhodného alebo zámerného predávkovania je však potrebné pacientov pozorne sledovať a liečba má byť symptomatická a podporná. K dispozícii nie je žiadne antidotum. Maximálna dávka velaglucerázy alfa v klinických štúdiách bola 60 jednotiek/kg (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, enzýmy, ATC kód: A16AB10.

Gaucherova choroba je autozomálna recesívne dedičná porucha spôsobovaná mutáciami v géne GBA, ktoré majú za následok nedostatok lyzozomálneho enzýmu beta-glukocerebrozidázy. Tento nedostatok enzýmu spôsobuje akumuláciu glukocerebrozidu primárne v makrofágoch, čo spôsobuje zvyšovanie počtu „penových buniek“ alebo „Gaucherových buniek“. Pri tomto ochorení lyzozomálneho skladovania reflektujú klinické príznaky choroby distribúciu Gaucherových buniek v pečeni, slezine, kostnej dreni, kostiach a pľúcach. Akumulácia glukocerebrozidu v pečeni a slezine vedie k organomegálii. Zasiachnutie kostí vedie k abnormalitám a deformitám kostí ako aj zhoršeniu bolesti v kostiach. Depozity v kostnej dreni a sekvestrácia sleziny má za následok klinicky významnú anémiu a trombocytopeniu.

Liečivom v lieku VPRIV je velagluceráza alfa, ktorá sa vyrába technológiou aktivácie génov v ľudskej bunkovej línii. Velagluceráza alfa je glykoproteín. Monomér má približne 63 kDa, má 497 aminokyselín a rovnakú sekvenciu aminokyselín ako prirodzene sa vyskytujúci ľudský enzým, glukocerebrozidáza. Existuje 5 potenciálnych N-glykozylačných miest, pričom štyri sú obsadené. Velagluceráza alfa sa vyrába tak, aby obsahovala predovšetkým glykány s vysokým obsahom manózy, čím sa uľahčí internalizácia enzýmu fagocytmi cieľových buniek prostredníctvom receptora pre manózu.

Velagluceráza alfa dopĺňa alebo nahrádza beta-glukocerebrozidázu, enzým, ktorý katalyzuje hydrolyzu glukocerebrozidu na glukózu a ceramid v lyzozómoch a redukuje tak množstvo akumulovaného glukocerebrozidu a napráva patofyziologické deje Gaucherovej choroby. Velagluceráza alfa zvyšuje koncentráciu hemoglobínu a počet krvných doštičiek a znižuje objemy pečene a sleziny u pacientov s Gaucherovou chorobou 1. typu.

V štúdiách 025EXT a 034 bola pacientom ponúknutá domáca liečba. V štúdiu 025EXT dostalo 7 z 10 pacientov domácu liečbu najmenej raz v priebehu 60 mesiacov terapie. V štúdiu 034 dostalo 25 zo 40 pacientov domácu liečbu najmenej raz v priebehu 12-mesačnej štúdie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie, ktorých sa zúčastnili pacienti bez predchádzajúcej liečby

Štúdia 025 bola 9 mesačná, otvorená štúdia, ktorej sa zúčastnilo 12 dospelých (≥ 18 rokov) pacientov bez predchádzajúcej ERT (definovaní ako pacienti, ktorí nepodstúpili ERT najmenej 12 mesiacov pred vstupom do štúdie). Velagluceráza alfa sa najskôr podávala v postupne sa zvyšujúcich dávkach prvým 3 pacientom (15, 30, 60 jednotiek/kg) a zvyšných 9 pacientov začalo liečbu 60 jednotkami/kg.

Klinicky významné zlepšenie z pôvodných hodnôt sa po 3 mesiacoch od začatia liečby velaglucerázou alfa prejavilo v koncentrácii hemoglobínu a počte trombocytov a po 6 a 9 mesiacoch v objeme pečene a sleziny.

Desať pacientov, ktorí ukončili štúdiu 025, bolo zahrnutých aj do otvorenej predĺženej štúdie (025EXT), z ktorých 8 pacienti štúdiu dokončili. Po minimálne 12 mesiacoch nepretržitej liečby velaglucerázou alfa sa všetci pacienti kvalifikovali na postupné znižovanie dávky velaglucerázy alfa zo 60 na 30 jednotiek/kg po dosiahnutí najmenej 2 z 4 liečebných cieľov „roka č. 1“ pri liečbe Gaucherovej choroby 1. typu pomocou ERT. Pacientom sa podával VPRIV v dávkach od 30 do 60 jednotiek/kg (stredná dávka 35 jednotiek/kg) raz za dva týždne počas 84 mesiacov (7 rokov). Demonštrovala sa ustálená klinická aktivita počas liečby, čo sa pozorovalo na zlepšení koncentrácie hemoglobínu a počtu trombocytov a na znížení objemu pečene a sleziny.

V 57. mesiaci 8 z 8 pacientov dosiahlo pokles minimálne o 2 body v skóre zaťaženia kostnej drene lumbálnej časti chrbtice (*Bone Marrow Burden*, BMB), ako ukázali snímky MR. Zlepšenie východiskovej hodnoty priemerného Z-skóre minerálnej hustoty kostí (*bone mineral density*, BMD) lumbálnej časti chrbtice boli pozorované v 24. mesiaci (0,4, 95 % CI 0,1, 0,7) a femorálneho krčka v 33. mesiaci (0,4, 95 % CI 0,2, 0,6). Po siedmich rokoch liečby bol priemerný nárast Z-skóre v porovnaní s východiskovou hodnotou 0,7 (95 % CI 0,4, 1,0) pre lumbálnu časť chrbtice a 0,5 (95 % CI 0,2; 0,7) pre femorálny krčok. U žiadneho pacienta nebola v porovnaní s východiskovou hodnotou podľa klasifikácie WHO pozorovaná znížená hustota kostí.

Štúdia 032 bola 12 mesačná, randomizovaná, dvojnásobne zaslepená štúdia zameraná na účinnosť v paralelných skupinách, ktorej sa zúčastnilo 25 pacientov vo veku 2 roky a viac, bez predchádzajúcej ERT (definovaní ako pacienti, ktorí nepodstúpili liečbu ERT najmenej 30 mesiacov pred vstupom do štúdie). Pacienti museli mať anémiu a buď trombocytopéniu alebo organomegáliu spôsobenú Gaucherovou chorobou. Pacienti sa randomizovali tak, aby sa im podávala velaglucézáza alfa v dávke buď 45 jednotiek/kg (n = 13) alebo 60 jednotiek/kg (n = 12) raz za dva týždne.

Velaglucézáza alfa v dávke 60 jednotiek/kg podávaná intravenózne každý druhý týždeň preukázala klinicky významné zvýšenie z pôvodných hodnôt priemernej koncentrácie hemoglobínu (+2,4 g/dl) a počtu trombocytov (+50,9 x 10⁹/l), objem pečene sa znížil z 1,46 na 1,22-násobok normálu (priemerné zníženie o 17 %) a objem sleziny sa znížil zo 14,0 na 5,75-násobok normálu (priemerné zníženie o 50 %). Významné zvýšenie z pôvodných hodnôt bolo zaznamenané v skupine s dávkou 45 jednotiek/kg, a to v koncentrácii hemoglobínu (+2,4 g/dl) a v počte trombocytov (+40,9 x 10⁹/l), objem pečene sa znížil z 1,40- na 1,24-násobok normálu (priemerné zníženie o 6 %) a objem sleziny sa znížil zo 14,50- na 9,50-násobok normálu (priemerné zníženie 40 %).

Štúdia 039 bola 9 mesačná, randomizovaná, dvojnásobne zaslepená štúdia zameraná na zistenie nie horšej akosti z hľadiska účinnosti, s aktívnym komparátorom (imiglucézázou), so zameraním na účinnosť v paralelných skupinách, ktorej sa zúčastnilo 34 pacientov vo veku 2 roky a viac, bez predchádzajúcej ERT (definovaní ako pacienti, ktorí nepodstúpili ERT počas najmenej 12 mesiacov pred vstupom do štúdie). Pacienti museli mať anémiu a buď trombocytopéniu alebo organomegáliu spôsobenú Gaucherovou chorobou. Pacientom sa podávalo 60 jednotiek velaglucézázy alfa (n=17) alebo 60 jednotiek imiglucérázy (n=17) raz za dva týždne.

Priemerné absolútne zvýšenie koncentrácie hemoglobínu oproti pôvodným hodnotám bolo 1,624 g/dl (±0,223 SE) po 9 mesiacoch liečby velaglucézázou alfa. Toto zvýšenie koncentrácie hemoglobínu v porovnaní s imiglucézázou nepreukázalo ako klinicky a štatisticky horšie (priemerný rozdiel terapie, čo sa týka zmeny z pôvodných hodnôt na hodnoty po 9 mesiacoch [velaglucézáza alfa – imiglucézáza]: 0,135 g/dl). Nie sú žiadne štatisticky významné rozdiely medzi velaglucézázou alfa a imiglucézázou v zmene počtu trombocytov a objemu pečene a sleziny po 9 mesiacoch liečby velaglucézázou alfa, a v čase do prvej odpovede hemoglobínu (definovanej ako zvýšenie o 1 g/dl oproti pôvodným hodnotám).

Štúdia, ktorej sa zúčastnili pacienti, ktorí prešli z liečby imiglucézázou na VPRIV

Štúdia 034 bola 12-mesačná otvorená štúdia bezpečnosti, ktorej sa zúčastnilo 40 pacientov vo veku 2 roky a viac, ktorým sa podávala imiglucézáza v dávkach pohybujúcich sa v rozsahu od 15 do 60 jednotiek/kg minimálne počas 30 po sebe nasledujúcich mesiacov. Pacienti museli mať stabilnú dávku imiglucérázy najmenej 6 mesiacov pred zahrnutím do štúdie. Liečba velaglucézázou alfa bola podávaná s tým istým počtom jednotiek a v tom istom režime, ako dávka imiglucérázy. Koncentrácia hemoglobínu a počet trombocytov sa vyhodnocoval ako zmena oproti pôvodnému stavu, ktorý bol definovaný ako skončenie liečby pacienta imiglucézázou.

U pacientov, ktorí prešli z imiglucérázy na velaglucézázu alfa, sa koncentrácie hemoglobínu a počty trombocytov udržiavali na terapeutických úrovniach počas 12 mesiacov liečby.

Štúdia 058 bola otvorená štúdia klinickej bezpečnosti, ktorej sa zúčastnilo 211 pacientov, vrátane 205 pacientov, ktorí boli v minulosti liečení imiglucézázou, 6 v minulosti neliečených pacientov

a 57 pacientov vo veku 65 rokov a starších (56/57 prešlo z imiglucerázy na velaglucerázu alfa). Pacientom prechádzajúcim z imiglucerázy bola podaná infúzia velaglucerázy alfa každý druhý týždeň v rovnakom počte jednotiek ako ich dávka imiglucerázy v rozsahu 15 až 60 jednotiek/kg. Pacienti prechádzajúci z dávky <15 jednotiek/kg dostali dávku 15 jednotiek/kg velaglucerázy alfa.

Pacienti v minulosti liečení imiglucerázou dostali medián 8 infúzií velaglucerázy alfa s mediánom trvania liečby 15,1 týždňov. Profil bezpečnosti u týchto pacientov bol podobný ako pri iných klinických štúdiách. Iba u 1 zo 163 hodnotených pacientov sa vytvorili počas štúdie protilátky proti velagluceráze alfa.

U pacientov v minulosti liečených imiglucerázou sa priemerná koncentrácia hemoglobínu a počet krvných doštičiek zachoval počas celej štúdie a zostali v rámci referenčných intervalov.

Predĺžená štúdia 044

Súhrnne 95 pacienti (73 dospelí a 22 pediatrickí), ktorí sa zúčastnili štúdií 032, 034 a 039, boli zaradení do tejto otvorenej rozšírenej štúdie a boli liečení velaglucerázou alfa. 57 pacienti boli doteraz neliečení. Všetci pacienti dostávali enzýmovú substitučnú terapiu po dobu aspoň 2 rokov, a boli sledovaní v priemere po dobu 4,5 roka (min. 2,3 roka, max. 5,8 roka).

V tejto štúdií sa hodnotili koncentrácia hemoglobínu, počet trombocytov, objem pečene a objem sleziny u doteraz neliečených pacientov po 24 mesiacoch liečby. Výsledky sú uvedené v Tabuľke 2.

Tabuľka 2: Výsledky v 24. mesiaci – zmena z východiskovej hodnoty – štúdia 044, liečená populácia

Klinické parametre	Celkovo skupina velaglucerázy alfa (N=39) - Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (95 % IS)	Pacienti liečení imiglucerázou po dobu 9 mesiacov a následne velaglucerázou alfa po dobu 15 mesiacov (N=16) - Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (95 % IS)	Pacienti, ktorí prešli z dlhodobej liečby imiglucerázou na velaglucerázu alfa (N=38) - Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (95 % IS)
Koncentrácia hemoglobínu (g/dl)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Počet trombocytov ($\times 10^9/l$)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Normalizovaný objem pečene* (% telesnej hmotnosti)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Normalizovaný objem sleziny* (% telesnej hmotnosti) [§]	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, - 0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)
[§] Nezáhŕňa pacientov so splenektómiou. N=30, 6 a 34 pre tri horeuvedené skupiny. *Objem pečene a sleziny sú normalizované ako percento telesnej hmotnosti. Normálna slezina je definovaná ako 0,2 % telesnej hmotnosti; normálna pečeň ako 2,5 % telesnej hmotnosti. Poznámka: V prípade intermitentných chýbajúcich údajov bola použitá imputácia.			

V tejto štúdií bola BMD hodnotená pomocou dvojfotónovej röntgenovej absorpciometrie driekovej chrbtice a krčka stehennej kosti. U 31 doteraz neliečených dospelých pacientov, ktorí boli liečení velaglucerázou alfa, priemerné východiskové Z-skóre BMD pre driekovú chrbticu bolo -1,820 (95 % IS: -2,21, -1,43) a zvýšilo sa o 0,62 (95 % IS: 0,39, 0,84) oproti východiskovej hodnote po 24 mesiacoch liečby velaglucerázou alfa. Podobné výsledky sa pozorovali u doteraz neliečených pacientov, ktorí dostávali imiglucerázu po dobu 9 mesiacov, po ktorej nasledovala liečba

velaglucérazou alfa po dobu 15 mesiacov. U pacientov, ktorí prešli z dlhodobej liečby imiglucérazou na velaglucérazu alfa, BMD driekovej chrbtice sa udržalo v 24. mesiaci liečby. Na rozdiel od predošlého pozorovania, u BMD krčka stehennej kosti nebola pozorovaná žiadna významná zmena.

V pediatrickej populácii (skúmaný vek 4 až 17 rokov) boli pozorované zvýšenia Z-skóre priemernej výšky počas 60 mesiacov liečby u doteraz celkovo neliečenej populácie, čo nasvedčuje tomu, že velaglucérazu alfa má prínosný liečebný účinok na lineárny rast. Podobné liečebné účinky sa pozorovali počas 48 mesiacov v pediatrickej populácii, ktorá dostávala imiglucérazu po dobu 9 mesiacov, po ktorej nasledovala liečba velaglucérazou alfa. Pediatrickí pacienti, ktorí prešli z dlhodobej liečby imiglucérazou na velaglucérazu alfa v štúdiu 034, mali vyššie východiskové Z-skóre priemernej výšky a ich Z-skóre priemernej výšky zostalo časom na stabilnej úrovni.

Tieto liečebné účinky na hemoglobín, počet trombocytov, objemy orgánov, minerálnu hustotu kostí a výšku sa udržali do konca štúdie.

Pediatrická populácia

Používanie vo vekovej skupine od 4 do 17 rokov podporujú dôkazy z kontrolovaných štúdií, ktorých sa zúčastnili s dospelí a pediatrickí pacienti [20 z 94 pacientov (21 %)]. Profily bezpečnosti a účinnosti boli u pediatrických a dospelých pacientov podobné. V štúdiách bolo dovolené zaradenie pacientov vo veku 2 roky a starších. Očakáva sa, že profily bezpečnosti a účinnosti budú podobné aj vo veku do 2 rokov. Pre deti vo veku do 4 rokov nie sú však k dispozícii žiadne údaje. Vplyv na výšku sa hodnotil v štúdiu 044 (pozri časť 5.1, *Predĺžená štúdia 044*).

Štúdie HGT-GCB-068 fázy I/II bola vykonaná s cieľom preskúmať účinnosť a bezpečnosť ERT velaglucérazou alfa u doteraz neliečených detí a dospievajúcich s Gaucherovou chorobou 3. typu. Jednalo sa o multicentrickú otvorenú štúdiu, v ktorej bolo podávaných 60 jednotiek/kg velaglucérazu alfa formou intravenózne infúzie každý druhý týždeň počas 12 mesiacov 6 pacientom (vo veku 2 až 17 rokov v čase zahrnutia do štúdie) s potvrdenou diagnózou Gaucherovej choroby 3. typu.

Výsledky hodnotenia neneurologickej účinnosti a bezpečnostného profilu intravenózne podávanej velaglucérazu alfa pacientom s Gaucherovou chorobou 3. typu v tejto malej prieskumnej štúdiu boli porovnateľné s výsledkami, ktoré boli pozorované u pacientov s Gaucherovou chorobou 1. typu. S výnimkou jedného pacienta v tejto štúdiu neboli pozorované známky významných zlepšení neurologických manifestácií Gaucherovej choroby 3. typu.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s VPRIVOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s Gaucherovou chorobou 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nevyskytli sa žiadne výrazné farmakokinetické rozdiely medzi mužmi a ženami s Gaucherovou chorobou 1. typu. Žiadny z účastníkov farmakokinetických štúdií nebol pozitívny na protilátky proti velaglucérazu alfa v deň hodnotenia farmakokinetických vlastností. Nebolo preto možné hodnotiť účinok odpovede protilátok v rámci farmakokinetického profilu velaglucérazu alfa.

Absorpcia

Koncentrácia velaglucérazu alfa v sére sa rýchlo zvyšovala počas prvých 20 minút 60-minútovej infúzie pred ustálením a C_{max} sa v typickom prípade dosiahla v čase 40 až 60 minút po začiatku infúzie. Po skončení infúzie koncentrácia velaglucérazu alfa v sére rapídne poklesla, monofázicky alebo bifázicky, s priemerným polčasom $t_{1/2}$ v rozmedzí 5 až 12 minút pri dávkach 15, 30, 45 a 60 jednotiek/kg.

Distribúcia

Velagluceráza alfa vykázala približne lineárny (t.j. prvého rádu) farmakokinetický profil a C_{max} a AUC sa zvýšili približne úmerne k dávke v rozsahu dávkovania od 15 do 60 jednotiek/kg. Distribučný objem v ustálenom stave dosiahol približne 10 % telesnej hmotnosti. Vysoký klírens velaglucerázy alfa zo séra (stredná hodnota 6,7 až 7,6 ml/min/kg) je v zhode s rýchlym vychytávaním velaglucerázy alfa do makrofágov prostredníctvom receptorov pre manózu.

Eliminácia

Rozmedzie klírnsu velaglucerázy alfa u pediatrických pacientov (n = 7, vekové rozmedzie 4 až 17 rokov) spadalo do rozsahu hodnôt klírnsu u dospelých pacientov (n = 15, vekové rozmedzie 19 až 62 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza
Nátriumcitrát, dihydrát (E331)
Kyselina citrónová, monohydrát (E330)
Polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Rekonštituovaný a zriedený infúzny roztok:

Bolo preukázané, že roztok si zachováva chemickú a fyzikálnu stabilitu pred použitím počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak je chránený pred svetlom.

Z hľadiska mikrobiologickej bezpečnosti sa liek má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Nesmú prekročiť 24 hodín pri 2 °C až 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou (butylkaučuk s povlakom z fluorovanej živice), tesnením a vyklápacím viečkom.

Veľkosť balenia je 1, 5 a 25 injekčných liekoviek. Každá injekčná liekovka obsahuje 400 jednotiek prášku na infúzny roztok.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

VPRIV si vyžaduje rekonštitúciu a zriedenie a je určený iba na intravenóznú infúziu. Je určený len na jedno použitie a podáva sa cez 0,22 µm filter.

Musí sa použiť aseptický postup.

VPRIV sa má pripraviť takto:

1. Počet injekčných liekoviek potrebných na prípravu sa určuje podľa hmotnosti pacienta a predpísaného dávkovania.
2. Vyberte z chladničky požadovaný počet injekčných liekoviek. Každú injekčnú liekovku so 400 jednotkami pripravte pomocou 4,3 ml sterilnej vody na injekciu.
3. Počas prípravy roztok v liekovkách treba jemne miešať. Injekčnú liekovku netreba triasť. Každá injekčná liekovka bude obsahovať extrahovateľný objem 4,0 ml (100 jednotiek/ml).
4. Pred ďalším riedením roztok v liekovkách treba vizuálne skontrolovať. Roztok má byť číry až mierne opalescentný a bezfarebný. Nemá sa používať roztok so zmenenou farbou alebo ak sú prítomné cudzie častice.
5. Vypočítaný objem lieku sa vytiahne z príslušného počtu injekčných liekoviek a celkový požadovaný objem sa zriedi v 100 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Zriedený roztok treba jemne premiešať. Netreba ho triasť. Infúzia sa má podať do 24 hodín po príprave.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. augusta 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa musí s národnou kompetentnou autoritou dohodnúť na obsahu a formáte **edukačných materiálov pre použitie VPRIV v domácich infúziách**, vrátane komunikačných médií, na distribučných spôsoboch a akýchkoľvek ďalších aspektoch programu.

Edukačné materiály pre použitie VPRIV v domácich infúziách sú zamerané na poskytnutie poradenstva o tom, ako zvládať riziko **reakcií spojených s infúziou vrátane reakcií z precitlivenosti alergického typu** v domácom prostredí.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde je VPRIV na trhu, všetci zdravotnícky pracovníci a pacienti/opatrovatelia, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať alebo používať VPRIV, mali prístup k / boli opatrení týmto edukačným balíčkom:

- Manuál pre pacientov s Gaucherovou chorobou, ktorí dostávajú domácu infúziu;
- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacientov s Gaucherovou chorobou;
- Infúzny denník;
- Núdzový plán poskytnutý predpisujúcim lekárom vrátane koho volať a čo robiť v prípade závažnej reakcie z precitlivenosti.

Manuál pre pacientov s Gaucherovou chorobou, ktorí dostávajú domáce infúzie, má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- O chorobe, liečbe a domácej infúzii;
- Organizácia: domáce prostredie / opatrovateľ / ošetrojúci lekár;
- Opis toho, ako pripravovať a podávať infúziu, vrátane bezpečnostných informácií;
- Príloha: písomná informácia, infúzny denník, návod na rekonštitúciu pre pacienta, núdzový plán.

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacientov s Gaucherovou chorobou má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Hodnotenie a výber pacienta;
- Požiadavky na domácu infúziu (podmienky v domácnosti, vyhodnotenie stavu pacienta, pohotovostné ošetrovanie);
- Organizovanie domácej infúzie / príprava infúzie;
- Bezpečnostné informácie;
- Príloha: Súhrn charakteristických vlastností lieku; návod na rekonštitúciu pre zdravotníckych pracovníkov, infúzny denník.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – 400 JEDNOTIEK (balenie s 1 injekčnou liekovkou)

1. NÁZOV LIEKU

VPRIV 400 jednotiek prášok na infúzny roztok
velagluciráza alfa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 jednotiek velaglucirázy alfa.
Po príprave jeden ml roztoku obsahuje 100 jednotiek velaglucirázy alfa.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež:
Sacharóza
Dihydrát natriumcitrátu
Monohydrát kyseliny citrónovej
Polysorbát 20
Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Len na jedno použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. ČÍSLO(A) ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

EU/1/10/646/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠÍ PAPIEROVÝ OBAL – 400 JENOTIEK (balenie po 5 injekčných liekoviek)

1. NÁZOV LIEKU

VPRIV 400 jednotiek prášok na infúzny roztok
Velagluceraza alfa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 jednotiek velaglucerazy alfa.
Po príprave jeden ml roztoku obsahuje 100 jednotiek velaglucerazy alfa.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež:
Sacharóza
Dihydrát natriumcitrátu
Monohydrát kyseliny citrónovej
Polysorbát 20
Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok
5 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Len na jedno použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Skladujte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/10/646/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – 400 JEDNOTIEK (balenie po 25 injekčných liekoviek)

1. NÁZOV LIEKU

VPRIV 400 jednotiek prášok na infúzny roztok
Velaglucézáza alfa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 jednotiek velaglucézázy alfa.
Po príprave jeden ml roztoku obsahuje 100 jednotiek velaglucézázy alfa.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež:
Sacharóza
Dihydrát natriumcitrátu
Monohydrát kyseliny citrónovej
Polysorbát 20
Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok
25 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Len na jedno použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Skladujte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/10/646/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA – 400 JEDNOTIEK**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

VPRIV 400 jednotiek prášok na infúzny roztok
velagluceráza alfa
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

VPRIV 400 jednotiek prášok na infúzny roztok velagluceráza alfa

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii (pozri časť 4).

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je VPRIV a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete VPRIV
3. Ako používať VPRIV
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať VPRIV
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je VPRIV a na čo sa používa

VPRIV je dlhodobá enzýmová substitučná liečba (enzyme replacement therapy, ERT) pre pacientov s diagnózou Gaucherovej choroby 1. typu.

Gaucherova choroba je genetická porucha spôsobená chýbajúcim alebo chybným enzýmom nazývaným glukocerebrozidáza. Ak tento enzým chýba alebo nepracuje správne, v bunkách organizmu sa hromadí látka nazývaná glukocerebrozid. Hromadenie tejto látky spôsobuje prejavy a príznaky Gaucherovej choroby.

VPRIV obsahuje látku nazývanú velagluceráza alfa, ktorá je určená na nahradenie chýbajúceho alebo chybného enzýmu glukocerebrozidázy u pacientov s Gaucherovou chorobou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete VPRIV

Nepoužívajte VPRIV

- ak máte ťažkú alergiu na velaglucerázu alfa alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára pred použitím VPRIVU.

- Ak sa liečite VPRIVOM, môžu sa u vás objaviť vedľajšie účinky počas infúzie alebo po nej (pozri časť 4, Možné vedľajšie účinky). Tieto sa nazývajú reakcie v súvislosti s infúziou a môžu sa prejaviť ako hypersenzitívne reakcie s príznakmi ako nevoľnosť, vyrážka, sťažené dýchanie, bolesť chrbta, nepríjemný pocit na hrudi (vrátane zvierania hrudníka), žihľavka, bolesť kĺbov alebo bolesť hlavy.
- Okrem príznakov hypersenzitívnych reakcií sa môžu reakcie v súvislosti s infúziou prejaviť ako závraty, vysoký krvný tlak, únava, horúčka, svrbenie alebo rozmazané videnie.
- Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov, **ihneď to musíte oznámiť lekárovi.**
- Môžete dostať ďalšie lieky na liečbu alebo prevenciu budúcich reakcií. Môže ísť o antihistaminiká, antipyretiká a kortikosteroidy.

- Ak je reakcia závažná, váš lekár okamžite ukončí podávanie intravenózneho infúzie a začne podávať vhodnú liečbu.
- Ak sú reakcie závažné a/alebo dochádza k strate účinku tohto lieku, váš lekár vykoná vyšetrenie krvi a skontroluje prítomnosť protilátok, ktoré by mohli ovplyvniť výsledok vašej liečby.
- Váš lekár alebo zdravotná sestra môžu rozhodnúť o podávaní VPRIV, dokonca aj keď sa u vás vyskytne niektorá z uvedených reakcií súvisiacich s infúziou. Váš stav bude pozorne sledovaný.

Informujte svojho lekára, ak sa u vás v minulosti vyskytla reakcia súvisiaca s infúziou pri iných ERT Gaucherovej choroby.

Deti

VPRIV sa nemá používať u detí mladších ako 4 roky, pretože s používaním tohto lieku v tejto vekovej skupine nie sú žiadne skúsenosti.

Iné lieky a VPRIV

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo

Gaucherova choroba sa môže zhoršiť u žien počas gravidity a niekoľko týždňov po pôrode. Ženy s Gaucherovou chorobou, ktoré sú tehotné alebo zvažujú otehotnenie, sa majú poradiť s lekárom pred použitím tohto lieku.

Dojčenie

Nie je známe, či VPRIV môže prejsť do ľudského mlieka. Ak dojčíte alebo zvažujete dojčenie, poraďte sa so svojím lekárom pred použitím tohto lieku. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či zastaviť dojčenie alebo zastaviť podávanie lieku VPRIV, pričom zväzi prínos dojčenia pre dieťa a prínos lieku VPRIV pre matku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

VPRIV nemá žiadny alebo zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

VPRIV obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 12,15 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 0,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať VPRIV

Tento liek sa môže používať len pod dohľadom lekára, ktorý pozná liečbu Gaucherovej choroby. Podáva ho lekár alebo zdravotná sestra intravenóznou (vnútrožilovou) infúziou.

Dávka

Odporúčaná dávka je 60 jednotiek/kg podávaná každý druhý týždeň.

Ak ste v súčasnosti liečení na Gaucherovu chorobu inou ERT a váš lekár chce zmeniť liečbu na VPRIV, môžete spočiatku dostávať VPRIV v rovnakej dávke a v rovnakých intervaloch, v akých ste dostávali vašu predchádzajúcu ERT.

Používanie u detí a dospievajúcich

VPRIV možno podávať deťom a dospievajúcim (vo veku 4 až 17 rokov) v rovnakej dávke a frekvencii ako u dospelých.

Používanie u starších pacientov

VPRIV sa môže podávať starším pacientom (vo veku od 65 rokov) v rovnakej dávke a rovnako často ako u dospelých.

Odpoveď na liečbu

Lekár bude sledovať vašu odpoveď na liečbu a môže kedykoľvek zmeniť dávku (smerom nahor alebo nadol).

Ak infúzie podávané v nemocnici dobre znášate, váš lekár alebo zdravotná sestra vám môže podávať infúzie u vás doma.

Podávanie

VPRIV sa dodáva v injekčnej liekovke ako zabalený prášok, ktorý sa rozmieša so sterilnou vodou a pred intravenóznou infúziou sa ďalej zriedi v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Po príprave vám lekár alebo zdravotná sestra podá liek kvapkaním do žily (intravenóznou infúziou) v priebehu 60 minút.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U pacientov sa často (môže postihnúť až 1 z 10 osôb) vyskytli závažné alergické reakcie so sťaženým dýchaním, nepríjemnými pocitmi na hrudi (ťažoba na hrudi), pocitom na vracanie (nevoľnosť), opuchnutím tváre, pier, jazyka alebo hrdla (anafylaktické/anafylaktoidné reakcie). Často sa tiež vyskytli kožné alergické reakcie, napríklad žihľavka, závažná vyrážka alebo svrbenie. Ak zaznamenáte ktorýkoľvek vyššie spomenutý nežiaduci účinok, ihneď to oznámte lekárovi.

Väčšina vedľajších účinkov vrátane alergických reakcií sa objavila počas infúzie alebo krátko po nej. Tieto vedľajšie účinky sa nazývajú reakcie súvisiace s infúziou. Ďalšie reakcie súvisiace s infúziou, ktoré sa vyskytovali veľmi často (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb), zahŕňajú bolesť hlavy, závrat, horúčku/zvýšenie telesnej teploty, bolesť chrbta, bolesť kĺbov a únavu, ako aj vysoký krvný tlak (hlásený často) a rozmazané videnie (hlásené menej často). Ak zaznamenáte ktorýkoľvek vyššie spomenutý nežiaduci účinok, ihneď to oznámte lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) sú:

- bolesť kostí
- slabosť/strata sily
- bolesť brucha

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) sú:

- predĺženie času potrebného na zastavenie krvácania môže viesť k náchylnosti na krvácanie/tvorbu modrín alebo k spontánnemu krvácaniu/tvorbe modrín
- červenanie pokožky
- rýchly tep srdca
- tvorba protilátok proti VPRIVU (pozri časť 2)
- znížený krvný tlak

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) sú:

- vracanie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia**

uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať VPRIV

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je vyznačený na škatuli a na štítku injekčnej liekovky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte roztok so zmenenou farbou alebo ak sú v ňom prítomné cudzie častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo VPRIV obsahuje

- Liečivo je velagluciráza alfa.
Každá injekčná liekovka obsahuje 400 jednotiek velaglucirázy alfa.
Po rekonštitúcii 1 ml roztoku obsahuje 100 jednotiek velaglucirázy alfa.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, dihydrát natriumcitrátu, monohydrát kyseliny citrónovej a polysorbát 20 (pozri časť 2 „VPRIV obsahuje sodík“)

Ako vyzerá VPRIV a obsah balenia

20 ml sklenená injekčná liekovka obsahujúca biely až takmer biely prášok na infúzny roztok.

Balenia po 1, 5 alebo 25 injekčných liekoviek.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Sú tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.

VPRIV je prášok na infúzny roztok. Vyžaduje si rekonštitúciu a zriedenie a je určený iba na intravenóznou infúziu. VPRIV je určený len na jedno použitie a podáva sa cez 0,22 µm filter. Zlikvidujte akýkoľvek nepoužitý roztok. VPRIV sa nesmie podávať infúziou spolu s inými liekmi pri tej istej infúzii, pretože kompatibilita v roztoku s inými liekmi sa nehodnotila. Celý objem infúzie sa má podať v priebehu 60 minút.

Používajte aseptický postup.

Pri príprave VPRIVU postupujte takto:

1. Počet injekčných liekoviek potrebných na prípravu sa určuje podľa hmotnosti pacienta a predpísaného dávkovania.
2. Vyberte z chladničky požadovaný počet injekčných liekoviek. Každá injekčná liekovka sa pripraví pomocou sterilnej vody na injekciu:

Veľkosť injekčnej liekovky	Voda na injekciu
400 jednotiek	4,3 ml
3. Počas prípravy roztok v liekovkách jemne miešajte. Netraste.
4. Pred zriedením roztok v liekovkách vizuálne skontrolujte. Roztok má byť číry až mierne opalescentný a bezfarebný. Nepoužívajte roztok so zmenenou farbou alebo ak sú prítomné cudzie častice.
5. Vypočítaný objem lieku sa vytiahne z príslušného počtu injekčných liekoviek. Trocha roztoku zostane v injekčnej liekovke:

Veľkosť injekčnej liekovky	Extrahovateľný objem
400 jednotiek	4,0 ml
6. Celkový požadovaný objem sa zriedi v 100 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Jemne premiešajte. Netraste. Infúzia sa má podať do 24 hodín po príprave.

Z hľadiska mikrobiologickej bezpečnosti sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ. Nesmú prekročiť 24 hodín pri 2 °C až 8 °C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Vedenie záznamu

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.