

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

VPRIV 400 enot prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 400 enot* velagluceraze alfa**.

Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 100 enot velagluceraze alfa.

* Encimska enota je opredeljena kot količina encima, potrebna za pretvorbo enega mikromola p-nitrofenil β-D-glukopiranozida v p-nitrofenol na minuto pri 37 °C.

** Izdelano s tehnologijo rekombinantne DNA v humani fibroblastni celični liniji HT-1080.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 12,15 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

Bel ali belkast prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo VPRIV je indicirano za dolgoročno nadomestno encimsko zdravljenje (NEZ) bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom VPRIV mora nadzirati zdravnik z izkušnjami pri obravnavanju bolnikov z Gaucherjevo boleznijo.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 60 enot/kg, vsak drugi teden.

Prilagoditve odmerka se lahko izvedejo za vsakega posameznika posebej na podlagi doseganja in vzdrževanja terapevtskih ciljev. V kliničnih študijah so ocenili odmerke od 15 do 60 enot/kg vsak drugi teden. Študij z odmerki, večjimi od 60 enot/kg, niso izvedli.

Bolniki, ki trenutno prejemajo nadomestno encimsko zdravljenje z imiglucerazo za Gaucherjevo bolezen tipa 1, lahko preidejo na zdravilo VPRIV, pri čemer se uporabita enak odmerek in pogostnost uporabe.

Posebne populacije

Starejši bolniki (stari ≥ 65 let)

Starejši bolniki se lahko zdravijo z enakim razponom odmerkov (od 15 do 60 enot/kg) kot drugi odrasli bolniki (glejte poglavje 5.1).

Okvara ledvic

Na podlagi trenutnega znanja o farmakokinetiki in farmakodinamiki velagluceraze alfa prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Na podlagi trenutnega znanja o farmakokinetiki in farmakodinamiki velagluceraze alfa prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro jeter ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Od 94 bolnikov, ki so prejeli velaglucerazo alfa v kliničnih študijah, je bilo 20 bolnikov (21 %) v pediatričnem ali mladostniškem obdobju (od 4 do 17 let). Profili varnosti in učinkovitosti pri pediatričnih in odraslih bolnikih so bili podobni (za dodatne informacij glejte poglavje 5.1).

Varnosti in učinkovitosti velagluceraze alfa pri otrocih, mlajših od 4 let, niso raziskali. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Samo za intravensko infundiranje.

Zdravilo je treba odmerjati v obliki 60-minutne intravenske infuzije.

Infundirati je treba skozi 0,22-mikrometrski filter.

O možnosti uporabe doma pod nadzorom zdravstvenega delavca lahko razmišljamo samo pri bolnikih, ki so prejeli vsaj tri infuzije in ki dobro prenašajo infundiranje. Pri dajanju velagluceraze alfa mora biti takoj na voljo ustrezna medicinska podpora, vključno z osebjem, ki je ustrezno usposobljeno za izvajanje nujnih ukrepov. Če se pojavijo anafilaktična ali druge akutne reakcije, nemudoma prekinite infuzijo in začnite z ustreznim medicinskim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Huda alergijska reakcija na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

V kliničnih študijah in izkušnjah po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno s simptomi, ki se skladajo z anafilaksijo. Večina preobčutljivostnih reakcij se navadno pojavi do 12 ur po infuziji. Simptomi preobčutljivosti, o katerih so najpogosteje poročali, vključujejo navzeo, izpuščaj, dispnejo, bolečino v hrbtu, neugodje v prsih (vključno s stiskanjem v prsih), urtikarijo, bolečine v sklepih in glavobol.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Reakcija, povezana z infundiranjem, je opredeljena kot vsaka neželena reakcija na zdravilo, ki nastopi v 24 urah po začetku infundiranja velagluceraze alfa. Reakcije, povezane z infundiranjem (IRR), so bile najpogosteje opažene neželene reakcije pri bolnikih, ki so bili zdravljeni v kliničnih študijah. IRR se pogosto pojavi kot preobčutljivostna reakcija. Simptomi preobčutljivosti, o katerih najpogosteje poročajo, vključujejo navzeo, izpuščaj, dispnejo, bolečino v hrbtu, neugodje v prsih (vključno s

stiskanjem v prsih), urtikarijo, artralgijo in glavobol. V kliničnih študijah in izkušnjah po prihodu zdravila na trg so poročali o simptomih, ki ustrezajo anafilaksiji. Poleg simptomov, povezanih s preobčutljivostnimi reakcijami, se lahko IRR pokažejo kot utrujenost, omotica, zvišana telesna temperatura, zvišanje krvnega tlaka, pruritus ali zamegljen vid. Pri bolnikih, ki še niso prejeli nadomestnega encimskega zdravljenja, se je večina reakcij, povezanih z infundiranjem, pojavila v prvih 6 mesecih zdravljenja.

Preprečevanje in obravnavanje reakcij, povezanih z infundiranjem, vključno s preobčutljivostnimi reakcijami

Reakcije, povezane z infundiranjem, je treba obravnavati na podlagi njihove resnosti, obravnava pa naj vključuje počasnejše infundiranje, zdravljenje z zdravili, kot so antihistaminiki, anitpiretiki in/ali kortikosteroidi, in/ali prekinitev in nadaljevanje zdravljenja z daljšim časom infundiranja.

Zaradi tveganja za preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo, mora biti pri dajanju velagluceraze alfa takoj na voljo ustrezna medicinska podpora, vključno z osebjem, ki je ustrezno usposobljeno za izvajanje nujnih ukrepov. Če se bodisi v kliničnem okolju bodisi doma pojavijo anafilaktična ali druge akutne reakcije, nemudoma prekinite infuzijo in začnite z ustreznim medicinskim zdravljenjem. Za bolnike, pri katerih se razvije anafilaksija v domačem okolju, pride v poštev nadaljevanje zdravljenja v kliničnem okolju.

K zdravljenju moramo pristopiti previdno pri bolnikih, ki so kazali simptome preobčutljivosti na velaglucerazo alfa ali na drugo encimsko nadomestno zdravljenje.

Predhodno zdravljenje z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi lahko prepreči poznejše reakcije, če je bilo potrebno simptomatsko zdravljenje.

Imunogenost

V reakcijah, povezanih z zdravljenjem, ki so jih odkrili pri uporabi velagluceraze alfa, lahko sodelujejo protitelesa. Da bi lahko nadalje ocenili to povezavo, je treba pri bolnikih, pri katerih se pojavijo hude reakcije, povezane z infuzijo, ali pri katerih se učinek zdravila zmanjša ali zdravilo sploh ni učinkovito, testirati prisotnost protiteles in rezultate sporočiti izdelovalcu zdravila.

V kliničnih študijah so se protitelesa razreda IgG proti velaglucerazi alfa pojavila pri enem od 94 bolnikov (1 %). V tem primeru so ugotovili, da protitelesa nevtralizirajo zdravilo v preizkusih in vitro. Pri tem bolniku niso poročali o nobenih reakcijah, povezanih z infundiranjem. Pri nobenem bolniku se niso pojavila protitelesa IgE proti velaglucerazi alfa.

Natrij

To zdravilo vsebuje 12,15 mg natrija na vialo, kar je enako 0,6 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g .

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Pri bolnicah z Gaucherjevo boleznijo, ki zanosijo, se lahko pojavi obdobje povečane aktivnosti bolezni med nosečnostjo in pri otročnici. Pri ženskah z Gaucherjevo boleznijo, ki si želijo zanositi, je treba oceniti tveganja in koristi zdravljenja.

Nosečnost

Podatkov o uporabi velagluceraze alfa pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. Za določanje zdravljenja pri posameznicah je treba pozorno spremljati nosečnost in klinične znake Gaucherjeve bolezni. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju velagluceraze alfa ali njenih presnovkov v materino mleko. Velagluceraza je sintetična oblika beta-glukocerebrozidaze, ki je običajna sestavina materinega mleka. Študije z drugimi oblikami encima so pokazale nizke ravni encima v materinem mleku. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom VPRIV, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo dokazov za zmanjšano plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo VPRIV nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki pri bolnikih v kliničnih študijah so bile preobčutljivostne reakcije (2,1 %).

Najpogostejši neželeni učinki so bile reakcije, povezane z infundiranjem (39,4 %). Najpogosteje opaženi simptomi reakcij, povezanih z infundiranjem, so bili glavobol, omotica, hipotenzija, hipertenzija, navzeja, utrujenost/astenija in pireksija/zvišana telesna temperatura (za dodatne informacije glejte poglavje 4.4). Edini neželeni učinek, zaradi katerega je bilo treba prekiniti zdravljenje, je bil reakcija, povezana z infundiranjem.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, so navedene v preglednici 1. Podatki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti, skladno s konvencijo MedDRA. Neželeni učinki so po pogostnosti opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila VPRIV, ki so jih opazili pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1.

Organski sistem	Neželeni učinki		
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne reakcije (vključujejo alergijski dermatitis in anafilaktične*/anafilaktoidne reakcije)	
Bolezni živčevja	glavobol, omotica,		
Očesne bolezni			zamegljen vid*
Srčne bolezni		tahikardija	

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja*	
Žilne bolezni		hipertenzija, hipotenzija, vročinski oblivi	
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu/bolečina v zgornjem delu trebuha	navzea	bruhanje*
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, urtikarija, pruritus*	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v kosteh, artralgiya, bolečina v hrbtu		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije, povezane z infundiranjem, astenija/utrujenost, pireksija/zvišana telesna temperatura	neugodje v prsih*	
Preiskave		podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, pozitivna nevtralizirajoča protitelesa	

* O neželenih učinkih so poročali po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Bruhanje

V nekaterih primerih je lahko bruhanje resno in hudo. Bruhanje se najpogosteje pojavi med infundiranjem in do 24 ur po infundiranju.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Varnostni profil zdravila VPRIV v kliničnih študijah, ki so vključevale bolnike, stare 65 let in več, je bil podoben kot pri drugih odraslih bolnikih.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah, v katerih so sodelovali otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, je bil varnostni profil zdravila VPRIV podoben kot pri odraslih bolnikih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju z velaglucerazo alfa je na voljo malo podatkov. Pri večini zabeleženih primerov prevelikega odmerjanja niso opazili dodatnih neželenih dogodkov. Kljub temu pa je treba bolnike v primeru nenamernega ali namernega prevelikega odmerjanja skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Antidot ni na voljo. Največji odmerek velagluceraze alfa v kliničnih študijah je bil 60 enot/kg (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, encimi, oznaka ATC: A16AB10.

Gaucherjeva bolezen je avtosomska recesivna bolezen, ki jo povzroča mutacija gena GBA, ki ima za posledico pomanjkanje lizosomskega encima beta-glukocerebrozidaze. Pomanjkanje encima povzroča akumulacijo glukocerebrozida predvsem v makrofagih, kar povzroči nastanek penastih celic ali »Gaucherjevih celic«. Pri tej lizosomski motnji shranjevanja (LSD) klinične značilnosti izražajo porazdelitev Gaucherjevih celic v jetrih, vranici, kostnem mozgu, okostju in pljučih. Kopičenje glukocerebrozidaze v jetrih in vranici povzroča organomegalijo. Zaradi vpletenosti kosti se pojavijo abnormalnosti in deformacije skeleta ter kriz zaradi bolečin v kosteh. Nalaganje v kostnem mozgu in sekvestracija vranice povzročata klinično pomembno anemijo in trombocitopenijo.

Učinkovina v zdravilu VPRIV je velagluceraza alfa, ki se izdeluje s tehnologijo aktivacije genov v humani celični liniji. Velagluceraza alfa je glikoprotein. Monomer ima molekulsko maso približno 63 kDa, 497 aminokislin in isto zaporedje aminokislin kot glukocerebrozidaza, naravni encim pri človeku. Obstaja pet potencialnih N-vezavnih glikozilacijskih mest, od katerih so štiri zasedena. Velagluceraza alfa se izdeluje tako, da vsebuje predvsem glikane z veliko manoze, kar spodbuja internalizacijo encima v fagocitne tarčne celice prek receptorja za manozo.

Velagluceraza alfa dopolnjuje ali zamenja beta-glukocerebrozidazo, encim, ki katalizira hidrolizo glukocerebrozida v glukozo in ceramid v lizosomu, kar zmanjša količine nakopičenega glukocerebrozida ter popravi patofiziologijo Gaucherjeve bolezni. Velagluceraza alfa zviša koncentracijo hemoglobina in število trombocitov ter zmanjša prostornino jeter in vranice pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1.

V študijah 025EXT in 034 so bolnikom ponudili zdravljenje na domu. V študiji 025EXT je 7 od 10 bolnikov prejelo zdravljenje na domu vsaj enkrat v 60 mesecih zdravljenja. V študiji 034 je 25 od 40 bolnikov prejelo zdravljenje na domu vsaj enkrat v 12 mesecih zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

Študije zdravljenja predhodno nezdravljenih bolnikov

Študija 025 je bila 9-mesečna odprta študija pri 12 odraslih bolnikih (starih ≥ 18 let), ki predhodno niso prejeli NEZ (opredeljeno kot to, da niso prejeli NEZ vsaj 12 mesecev pred vstopom v študijo). Pri prvih treh bolnikih so odmerki velagluceraze alfa povečevali (15, 30, 60 enot/kg), pri drugih 9 bolnikih pa se je zdravljenje začelo z odmerkom 60 enot/kg.

Pri koncentraciji hemoglobina in številu trombocitov so klinično pomembne izboljšave glede na izhodišče opazili že po 3 mesecih, pri prostornini jeter in vranice pa po 6 in 9 mesecih po začetku zdravljenja z velaglucerazo alfa.

Deset bolnikov, ki je zaključilo študijo 025, je sodelovalo v podaljšani odprti študiji (025EXT). Od tega je 8 bolnikov študijo zaključilo. Po najmanj 12 mesecih neprekinjenega zdravljenja z velaglucerazo alfa so vsem bolnikom zmanjšali odmerek velagluceraze alfa po korakih s 60 na 30 enot/kg, potem ko so dosegli vsaj 2 od 4 terapevtskih ciljev za 1. leto NEZ za Gaucherjevo bolezen tipa 1. Bolniki so prejeli velaglucerazo alfa v odmerkih od 30 do 60 enot/kg (mediana odmerka 35 enot/kg) vsak drugi teden do 84 mesecev (7 let). Velagluceraza alfa je med zdravljenjem kazala trajno klinično aktivnost, kar so opazili po izboljšavah v koncentraciji hemoglobina in številu trombocitov ter zmanjšanju prostornine jeter in vranice.

Do 57. meseca je 8 od 8 bolnikov doseglo zmanjšanje rezultata obremenitve kostnega mozga (BMB) v ledvenem delu hrbtenice, ocenjenega z magnetnim resonančnim slikanjem, za vsaj 2 točki. Izboljšanje srednje vrednosti Z mineralne gostote kosti (BMD- bone mineral density) ledvene hrbtenice in stegneničnega vratu glede na izhodiščno vrednost so opazili v 24. (0,4; 95-odstotni IZ 0,1, 0,7) oziroma 33. mesecu (0,4; 95-odstotni IZ 0,2, 0,6). Po sedmih letih zdravljenja sta bili povprečni povišani vrednosti Z glede na izhodiščno vrednost 0,7 (95-odstotni IZ 0,4, 1,0) za ledveni del hrbtenice in 0,5 (95-odstotni IZ 0,2, 0,7) za stegnenični vrat. Nobenega bolnika niso uvrstili v skupino z resnejšimi težavami z gostoto kosti (po razvrstitvi SZO) v primerjavi z izhodiščem.

Študija 032 je bila 12-mesečna randomizirana, dvojno slepa študija učinkovitosti z vzporednimi skupinami pri 25 bolnikih, starih več kot 2 leti, ki predhodno niso prejeli NEZ (opredeljeno kot to, da niso prejeli NEZ vsaj 30 mesecev pred vstopom v študijo). Bolniki so morali imeti anemijo, povezano z Gaucherjevo boleznijo, in bodisi trombocitopenijo ali organomegalijo. Bolnike so naključno razporedili, tako da so prejeli velaglucerozo alfa v odmerku 45 enot/kg (N = 13) ali 60 enot/kg (N = 12) vsak drugi teden.

Pri intravenskem odmerjanju 60 enot/kg velagluceraze alfa vsak drugi teden so opazili klinično pomembno povečanje koncentracije hemoglobina (+ 2,4 g/dl) in števila trombocitov (+ 50,9 x 10⁹/l) glede na izhodiščne vrednosti. Prostornina jeter se je zmanjšala z 1,46- na 1,22-kratno normalno vrednost (povprečno 17-odstotno zmanjšanje), prostornina vranice pa s 14,0- na 5,75-kratno normalno vrednost (povprečno 50-odstotno zmanjšanje). V skupini, ki je prejela odmerek 45 enot/kg, so opazili klinično pomembno povečanje koncentracije hemoglobina (+ 2,4 g/dl) in števila trombocitov (+ 40,9 x 10⁹/l) glede na izhodiščne vrednosti. Prostornina jeter se je zmanjšala z 1,40- na 1,24-kratno normalno vrednost (povprečno 6-odstotno zmanjšanje), prostornina vranice pa s 14,5- na 9,50-kratno normalno vrednost (povprečno 40-odstotno zmanjšanje).

Študija 039 je bila 9-mesečna randomizirana, dvojno slepa, ne-inferiorna študija učinkovitosti, nadzorovana z aktivno primerjalno učinkovino (imiglucerozo), z vzporednimi skupinami pri 34 bolnikih, starih 2 leti ali več, ki predhodno niso prejeli NEZ (opredeljeno kot to, da niso prejeli NEZ vsaj 12 mesecev pred vstopom v študijo). Bolniki so morali imeti anemijo, povezano z Gaucherjevo boleznijo, in bodisi trombocitopenijo ali organomegalijo. Bolniki so prejeli 60 enot/kg velagluceraze alfa (N = 17) ali 60 enot/kg imigluceraze (N = 17) vsak drugi teden.

Po 9 mesecih zdravljenja z velaglucerozo alfa je bilo povprečno absolutno zvišanje koncentracije hemoglobina glede na izhodiščno vrednost 1,624 g/dl (\pm 0,223 SD). To zvišanje koncentracije hemoglobina je bilo dokazano klinično in statistično neinferiorno v primerjavi z imiglucerozo (povprečna razlika spremembe pri zdravljenju od izhodiščne vrednosti do 9 mesecev [velagluceraza alfa – imigluceraza]: 0,135 g/dl). Pri številu trombocitov in prostornini jeter in vranice po 9 mesecih zdravljenja z velaglucerozo alfa ter v času do prvega odziva hemoglobina (opredeljeno kot povišanje koncentracije za 1 g/dl glede na izhodiščno vrednost) ni bilo statistično pomembnih razlik med velaglucerozo alfa in imiglucerozo.

Študije pri bolnikih, ki so prešli z zdravljenja z imiglucerozo na zdravilo VPRIV

Študija 034 je bila 12-mesečna odprta študija varnosti pri 40 bolnikih, starih 2 leti in več, ki so prejeli imiglucerozo v odmerkih od 15 do 60 enot/kg najmanj 30 mesecev zapored. Bolniki so morali prejemati stabilen odmerek imigluceraze vsaj 6 mesecev pred začetkom študije. Pri zdravljenju z velaglucerozo alfa sta bila število enot in režim odmerjanja enaka kot pri odmerku imigluceraze. Koncentracijo hemoglobina in število trombocitov so ocenili kot spremembo glede na izhodiščno vrednost, ki je bila opredeljena kot vrednost ob koncu bolnikovega zdravljenja z imiglucerozo.

Pri bolnikih, ki so prešli z imigluceraze na velaglucerozo alfa, so se koncentracije hemoglobina in število trombocitov ohranile na terapevtski ravni vseh 12 mesecev zdravljenja.

Študija 058 je bila odprta klinična študija varnosti pri 211 bolnikih, vključno z 205 bolniki, ki so se predhodno zdravili z imiglucerozo, 6 bolniki, ki še niso prejeli nobenega zdravljenja, in 57 bolniki, stari 65 let ali več (56/57 jih je z imiglucerozo prešlo na velaglucerozo alfa). Bolnikom, ki so prešli z

imigluceraze, so velaglucerazo alfa infundirali vsak drugi teden z enakim številom enot kot pri imiglucerazi, z razponom od 15 do 60 enot/kg. Bolniki, pri katerih je bil odmerek imigluceraze ob prehodu < 15 enot/kg, so prejeli odmerek velagluceraze alfa 15 enot/kg.

Bolniki, ki so se predhodno zdravili z imiglucerazo, so prejeli mediano število 8 infundiranj velagluceraze alfa z mediano trajanja zdravljenja 15,1 tedna. Varnostni profil pri teh bolnikih je bil podoben kot v drugih kliničnih študijah. Pri samo 1 od 163 bolnikov, pri katerih so opravili oceno med študijo, so se razvila protitelesa proti velaglucerazi alfa.

Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z imiglucerazo, sta se povprečna koncentracija hemoglobina in število trombocitov vzdrževala med celotno študijo ter sta ostala znotraj referenčnega razpona.

Podaljšanje študije 044

Skupno 95 bolnikov (73 odraslih in 22 otrok), ki so sodelovali v študijah 032, 034 in 039, se je vključilo v odprto podaljšanje in dobivalo velaglucerazo alfa. 57 bolnikov je bilo še nezdravljenih. Vsi bolniki so najmanj 2 leti prejeli nadomestno encimsko zdravljenje, spremljali pa so jih povprečno 4,5 leta (najmanj 2,3 leta in največ 5,8 leta).

V tej študiji so pri bolnikih, ki se prej še niso zdravili, po 24 mesecih zdravljenja ocenili koncentracije hemoglobina, število trombocitov, prostornino jeter in prostornino vranice. Rezultati so predstavljeni v preglednici 2.

Preglednica 2: Rezultati po 24 mesecih – sprememba od izhodišča – populacija ITT v študiji 044

Klinični parametri	Celotna skupina z velaglucerazo alfa (n = 39) Srednja sprememba od izhodišča [95-odstotni IZ]	Bolniki, zdravljeni 9 mesecev z imiglucerazo in nato 15 mesecev z velaglucerazo alfa (n = 16) Srednja sprememba od izhodišča [95-odstotni IZ]	Bolniki, ki so prešli z dolgotrajnega zdravljenja z imiglucerazo na velaglucerazo alfa (n = 38) Srednja sprememba od izhodišča [95-odstotni IZ]
Koncentracija hemoglobina (g/dl)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Število trombocitov (x 10 ⁹ /l)	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Normalizirana prostornina jeter* (% TM)	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)
Normalizirana prostornina vranice* (% TM) [§]	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; - 0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)
[§] Bolniki s splenektomijo izključeni; n = 30, 6 in 34 za zgornje 3 skupine. *Prostornina jeter in vranice je normalizirana kot odstotek telesne mase. Normalna vranica je opredeljena kot 0,2 % telesne mase in normalna jetra kot 2,5 % telesne mase. Opomba: za občasne manjkajoče podatke je bila uporabljena imputacija.			

V tej študiji so BMD ocenili z uporabo dvoenergijske rentgenske absorpcionometrije ledvene hrbtenice in stegneničnega vratu. Med 31 še nezdravljenimi odraslimi bolniki, ki so dobivali velaglucerazo alfa, je bila srednja Z-vrednost mineralne gostote kosti (BMD) ledvenega dela hrbtenice ob izhodišču -1,820 (95-odstotni IZ: -2,21; -1,43) in se je po 24 mesecih zdravljenja z velaglucerazo alfa povečala za 0,62 (95-odstotni IZ: 0,39; 0,84) glede na izhodišče. Podobne rezultate so opazili pri še nezdravljenih

bolnikih, ki so 9 mesecev dobivali imiglucerozo in nato 15 mesecev velaglucerozo alfa. Pri bolnikih, ki so prešli z dolgoročnega zdravljenja z imiglucerozo na velaglucerozo alfa, se BMD ledvene hrbtenice po 24 mesecih ni spremenila. V nasprotju s tem niso opazili nobene pomembne spremembe v BMD stegneničnega vratu.

Pri pediatrični populaciji (preučevali so bolnike, stare od 4 do 17 let) so v 60-mesečnem obdobju zdravljenja pri celotni še nezdravljeni populaciji opazili povečanja srednje Z-vrednosti višine, kar kaže na pozitiven učinek velagluceraze alfa na linearno rast. Podobne rezultate zdravljenja so opazili v obdobju 48 mesecev pri pediatrični populaciji, ki je 9 mesecev dobivala imiglucerozo in nato velaglucerozo alfa. Pediatrični preskušanci, ki so v študiji 034 prešli z dolgoročnega zdravljenja z imiglucerozo na velaglucerozo alfa, so imeli v izhodišču večje srednje Z-vrednosti višine in pri njih se srednja Z-vrednost višine s časom ni spremenila.

Ti učinki zdravljenja na hemoglobin, število trombocitov, prostornino organov, mineralno gostoto kosti in višino so se ohranili do konca študije.

Pediatrična populacija

Uporabo v starostni skupini od 4 do 17 let podpirajo dokazi iz nadzorovanih študij pri odraslih in pediatričnih [20 od 94 (21 %)] bolnikih. Profili varnosti in učinkovitosti pri pediatričnih in odraslih bolnikih so bili podobni. Študije so omogočale vključitev bolnikov, starih 2 leti in več, za profila varnosti in učinkovitosti pa se pričakuje, da bosta podobna pri bolnikih, starih od 2 let naprej. Vendar o otrocih, mlajših od 4 let, ni podatkov. V študiji 044 so ocenili učinek na višino (glejte poglavje 5.1, *podaljšanje študije 044*).

Študijo faze I/II HGT-GCB-068 so opravili, da bi raziskali učinkovitost in varnost nadomestnega encimskega zdravljenja z velaglucerozo alfa za zdravljenje še nezdravljenih otrok in mladostnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 3. To je bila multicentrična odprta študija, v kateri so 12 mesecev dajali 60 enot/kg velagluceraze alfa z intravensko infuzijo vsak drugi teden 6 bolnikom (ki so bili ob vključitvi v študijo stari 2 do 17 let) s potrjeno diagnozo Gaucherjeve boleznijo tipa 3.

V tej majhni eksploratorni študiji so se ugotovitve glede ne-nevrološke učinkovitosti in varnostni profil intravenske velagluceraze alfa pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 3 ujemale s tistimi, ki so jih ugotovili pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1. Nič ni kazalo na pomembno izboljšanje nevroloških manifestacij Gaucherjeve boleznijo tipa 3, razen pri enem bolniku v tej študiji.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom VPRIV za vse podskupine pediatrične populacije z Gaucherjevo boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Med bolnicami in bolniki z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 ni bilo nobenih očitnih farmakokinetičnih razlik. Ob dnevih, ko so v farmakokinetičnih študijah ocenjevali farmakokinetiko, nobeden izmed preskušancev ni bil pozitiven za protitelesa proti velaglucerozi alfa. Zaradi tega ni bilo mogoče oceniti učinka odziva protiteles na farmakokinetični profil velagluceraze alfa.

Absorpcija

Koncentracije velagluceraze alfa v serumu so se v prvih 20 minutah 60-minutnega infundiranja hitro zvišale, nato pa so se ustalile. Vrednost C_{max} je bila navadno dosežena 40–60 minut po začetku infundiranja. Po koncu infundiranja so se koncentracije velagluceraze alfa v serumu hitro znižale na monofazični ali bifazični način, pri odmerkih 15, 30, 45 in 60 enot/kg pa je bila srednja vrednost $t_{1/2}$ od 5 do 12 minut.

Porazdelitev

Pri velaglucerazi alfa je bil farmakokinetični profil približno linearen (tj. profil prvega reda), v razponu odmerkov od 15 do 60 enot/kg pa so se vrednosti C_{max} in AUC povečevale približno sorazmerno z odmerkom. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bil približno 10 % telesne mase. Visok očistek velagluceraze alfa iz seruma (povprečna vrednost 6,7 do 7,6 ml/min/kg) je skladen s hitrim privzemom velagluceraze alfa v makrofage prek receptorjev za manozo.

Izločanje

Razpon očistka velagluceraze alfa pri pediatričnih bolnikih (N = 7, razpon starosti od 4 do 17 let) je bil znotraj razpona vrednosti očistkov pri odraslih bolnikih (N = 15, razpon starosti od 19 do 62 let).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
natrijev citrat dihidrat (E 331)
monohidrat citronske kisline (E 330)
polisorbat 20

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rekonstituirana in razredčena raztopina za infundiranje:

Raztopina ostane kemično in fizično stabilna 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščitena pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, ti pa ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20-mililitrska steklena viala (steklo vrste I) z zamaškom (butilna guma, obložena s fluorovo smolo), enodelnim tesnilom in zaporko »flip-off«.

Pakiranja vsebujejo po 1, 5 ali 25 vial. Ena viala vsebuje 400 enot praška za infundiranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo VPRIV je treba rekonstituirati in razredčiti, namenjeno je samo za intravensko infundiranje. Zdravilo je samo za enkratno uporabo in treba ga je infundirati skozi 0,22-mikrometrski filter.

Uporabiti je treba aseptično tehniko.

Zdravilo VPRIV je treba pripraviti na naslednji način:

1. Število vial, ki jih je treba rekonstituirati, določite glede na bolnikovo telesno maso in predpisani odmerek.
2. Vzemite vialo iz hladilnika. Vsako vialo s 400 enotami rekonstituirajte s 4,3 ml sterilne vode za injekcije.
3. Po rekonstituciji morate vialo nežno premešati. Ne pretresajte jih. Volumen, ki ga lahko odvezmete iz ene vialo je 4,0 ml (100 enot/ml).
4. Pred nadaljnjo razredčitvijo morate vizualno preveriti raztopino v vialah. Raztopina mora biti bistra do rahlo motna in brezbarvna. Raztopina se ne sme uporabiti, če je obarvana ali če so vidni tujki.
5. Odvzemite izračunani volumen zdravila iz ustreznega števila vial in razredčite skupno odvzeto količino v 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za infundiranje. Razredčeno raztopino morate nežno premešati. Ne smete ga pretresati. Infundiranje je treba začeti v 24 urah po rekonstituciji.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 26. avgust 2010
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki **izobraževalnih gradiv za uporabo zdravila VPRIV pri infundiranju na domu**, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalna gradiva za uporabo zdravila VPRIV pri infundiranju na domu so zagotavljanju smernic za obvladovanje tveganja **z infuzijo povezanih reakcij, vključno s preobčutljivostnimi reakcijami alergijskega tipa**, v domačem okolju.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer se trži zdravilo VPRIV, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo VPRIV, imeli dostop ali prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- vodnik za bolnike z Gaucherjevo boleznijo, ki prejemajo infuzije na domu;
- vodnik za zdravstvene delavce, ki zdravijo bolnike z Gaucherjevo boleznijo;
- dnevnik infuzij;
- načrt za nujne primere, ki ga bo posredoval zdravnik, ki predpisuje zdravilo, in bo vključeval podatke o tem, koga je treba poklicati in kaj storiti v primeru resne preobčutljivostne reakcije.

Vodnik za bolnike z Gaucherjevo boleznijo, ki prejemajo infuzije na domu, mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- o bolezni, zdravljenju in infuzijah na domu;
- organizacija: domače okolje/skrbnik/lečeči zdravnik;
- opis načina priprave in dajanja infuzij, vključno s podatki o varnosti;
- priloge: navodilo za uporabo, dnevnik infuzij, vodnik za bolnike glede rekonstitucije, načrt za nujne primere.

Vodnik za zdravstvene delavce, ki zdravijo bolnike z Gaucherjevo boleznijo, mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- ovrednotenje in izbira bolnikov;
- zahteve za infuzije na domu (pogoji v domačem okolju, ocena bolnika, urgentno zdravljenje);
- organiziranje infuzij na domu/priprava infuzij;
- podatki o varnosti;
- priloge: povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC); vodnik za zdravstvene delavce glede rekonstitucije, dnevnik infuzij.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – 400 ENOT (pakiranje z eno vialo)****1. IME ZDRAVILA**

VPRIV 400 enot prašek za raztopino za infundiranje
velagluceraza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 400 enot velagluceraze alfa.
Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 100 enot velagluceraze alfa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi:
saharozo
natrijev citrat, dihidrat
monohidrat citronske kisline
polisorbat 20
Dodatne informacije so v navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/646/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – 400 ENOT (pakiranje s 5 vialami)****1. IME ZDRAVILA**

VPRIV 400 enot prašek za raztopino za infundiranje
velagluceraza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 400 enot velagluceraze alfa.
Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 100 enot velagluceraze alfa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi:
saharozo
natrijev citrat, dihidrat
monohidrat citronske kisline
polisorbat 20
Dodatne informacije so v navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za infundiranje
5 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/646/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – 400 ENOT (pakiranje s 25 vialami)****1. IME ZDRAVILA**

VPRIV 400 enot prašek za raztopino za infundiranje
velagluceraza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 400 enot velagluceraze alfa.
Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 100 enot velagluceraze alfa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi:
saharozo
natrijev citrat, dihidrat
monohidrat citronske kisline
polisorbat 20
Dodatne informacije so v navodilu.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za infundiranje
25 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/646/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA – 400 ENOT

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

VPRIV 400 enot prašek za raztopino za infundiranje
velagluceraza alfa
Intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

VPRIV 400 enot prašek za raztopino za infundiranje velagluceraza alfa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo VPRIV in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo VPRIV
3. Kako uporabljati zdravilo VPRIV
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila VPRIV
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo VPRIV in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo VPRIV je namenjeno dolgoročnemu nadomestnemu encimskemu zdravljenju (NEZ) bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1.

Gaucherjeva bolezen je dedna motnja, ki jo povzroča pomanjkanje ali okvara encima, imenovanega glukocerebrozidaza. Če ta encim manjka, ali če ne deluje pravilno, se snov, imenovana glukocerebrozid, kopiči v telesnih celicah. Kopičenje te snovi povzroča znake in simptome, ki se pojavljajo pri Gaucherjevi bolezni.

Zdravilo VPRIV vsebuje učinkovino, ki se imenuje velagluceraza alfa in je namenjena nadomeščanju manjkajočega ali okvarjenega encima glukocerebrozidaze pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo VPRIV

Ne uporabljajte zdravila VPRIV:

- če ste hudo alergični na velaglucerazo alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila VPRIV se posvetujte z zdravnikom.

- Če se zdravite z zdravilom VPRIV, boste morda med infundiranjem ali po njem imeli neželene učinke (glejte poglavje 4, možni neželeni učinki). Ti neželeni učinki se imenujejo reakcije, povezane z infundiranjem, in se lahko pojavijo kot preobčutljivostna reakcija s simptomi, kot so navzea, izpuščaji, oteženo dihanje, bolečina v hrbtu, neugodje v prsih (stiskanje v prsih), koprivnica, bolečine v sklepih ali glavobol.
- Poleg simptomov preobčutljivostnih reakcij se lahko reakcije, povezane z infundiranjem, pokažejo kot omotica, visok krvni tlak, utrujenost, zvišana telesna temperatura, srbenje ali zamegljen vid.
- Če se pojavijo kateri koli od teh simptomov, **morate takoj obvestiti zdravnika.**
- Mogoče boste dobili dodatna zdravila za zdravljenje ali preprečevanje prihodnjih reakcij. Med temi zdravili so lahko antihistaminiki, antipiretiki in kortikosteroidi.

- Če je reakcija resna, bo vaš zdravnik takoj prekinil intravensko infundiranje in vam začel nuditi ustrezno zdravljenje.
- Če so reakcije resne in/ali pride do izgube učinka tega zdravila, bo zdravnik opravil krvno preiskavo, s katero bo preveril protitelesa, ki lahko vplivajo na izid vašega zdravljenja.
- Vaš zdravnik ali medicinska sestra se lahko odloči za nadaljevanje uporabe zdravila VPRIV, tudi če se pri vas pojavi reakcija, povezana z infundiranjem. Vaše stanje se bo podrobno spremljalo.

Obvestite zdravnika, če ste pri drugih encimskih nadomestnih zdravljenjih (NEZ) za Gaucherjevo bolezen imeli reakcijo, povezano z infundiranjem.

Otroci

Zdravilo VPRIV se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 4 let, saj pri tej starostni skupini ni izkušenj z uporabo tega zdravila.

Druga zdravila in zdravilo VPRIV

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost

Gaucherjeva bolezen se lahko pri ženskah poslabša med nosečnostjo in v prvih nekaj tednih po porodu. Ženske z Gaucherjevo boleznijo, ki so noseče ali nameravajo zanositi, se morajo pred uporabo tega zdravila posvetovati z zdravnikom.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo VPRIV prehaja v materino mleko. Če dojite ali nameravate dojiti, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Vaš zdravnik vam bo nato pomagal sprejeti odločitev, ali prenehati z dojenjem ali prekiniti z zdravljenjem z zdravilom VPRIV, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom VPRIV za mater.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo VPRIV nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo VPRIV vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 12,5 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 0,6 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo VPRIV

To zdravilo se lahko uporablja samo pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju Gaucherjeve bolezni. Daje ga zdravnik ali medicinska sestra z intravenskim infundiranjem.

Odmerek

Priporočeni odmerek je 60 enot/kg, vsak drugi teden.

Če trenutno prejemate drugo nadomestno encimsko zdravljenje zaradi Gaucherjeve bolezni ali če vaš zdravnik želi, da preidete na zdravilo VPRIV, vam lahko odmerjajo zdravilo VPRIV pri istem odmerku in enako pogosto kot prejšnje NEZ.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo VPRIV se lahko uporablja pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let, v enakih odmerkih in z enako pogostostjo kot pri odraslih.

Uporaba pri starejših bolnikih

Zdravilo VPRIV se lahko starejšim bolnikom (starim več kot 65 let) daje v enakem odmerku in z enako pogostostjo kot pri odraslih.

Odziv na zdravljenje

Vaš zdravnik bo nadzoroval odziv na zdravljenje in lahko sčasoma zviša ali zniža odmerke.

Če dobro prenašate infundiranje na kliniki, lahko zdravnik ali medicinska sestra izvaja infundiranje tudi pri vas doma.

Uporaba

Zdravilo VPRIV je na voljo v viali, v obliki stisnjenega praška, ki se zmeša s sterilno vodo in nato dodatno razredči v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida (9 mg/ml) za infundiranje pred intravenskim infundiranjem.

Po pripravi se zdravilo daje s kapalno infuzijo v veno (z intravensko infuzijo), ki traja 60 minut.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosto (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb) so se pri bolnikih pojavile hude alergijske reakcije s težavami pri dihanju, z občutkom nelagodja v prsih (stiskanje v prsih), slabostjo (navzea), otekanjem obraza, ustnic, jezika ali grla (anafilaktične/anafilaktoidne reakcije), pogoste so tudi alergijske kožne reakcije, med katere spadajo koprivnica, hudi izpuščaji ali srbenje. Če se pri vas pojavi karkoli od navedenega, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.

Večina neželenih učinkov, vključno z alergijskimi reakcijami, se je pojavila med infundiranjem ali takoj po njem. Ti učinki se imenujejo reakcije, povezane z infundiranjem. Druge reakcije, povezane z infundiranjem, ki so se pojavile zelo pogosto (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb), vključujejo glavobol, omotico, povišano telesno temperaturo, bolečine v hrbtu, bolečine v sklepih in utrujenost, kot tudi visok krvni tlak (pogosto opisan) in zamegljen vid (občasno opisan).

Če se pojavi kateri koli od teh neželenih učinkov, o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb) so:

- bolečine v kosteh,
- šibkost/izguba moči,
- bolečine v trebuhu.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb) so:

- podaljšan čas za zaustavitev krvavitve iz vreznine lahko vodi do hitrega/spontanega pojava krvavitve/hitrega pojava podplutb,
- rdečica kože,
- hitro bitje srca,
- pojav protiteles proti zdravilu VPRIV (glejte poglavje 2),
- znižan ali povišan krvni tlak.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb) so:

- bruhanje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila VPRIV

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake »Uporabno do«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte, če je raztopina obarvana ali če vsebuje tujke.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo VPRIV

- Učinkovina je velagluceraza alfa.
Ena viala vsebuje 400 enot velagluceraze alfa.
Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 100 enot velagluceraze alfa.
- Druge pomožne snovi so saharoza, natrijev citrat dihidrat, monohidrat citronske kisline in polisorbat 20 (glejte poglavje 2 »Zdravilo VPRIV vsebuje natrij«).

Izgled zdravila VPRIV in vsebina pakiranja

20-mililitrska steklena viala, ki vsebuje bel do skoraj bel prašek za raztopino za infundiranje.

Pakiranja z 1, 5 ali 25 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irska

Tel: + 800 66838470

E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo VPRIV je prašek za raztopino za infundiranje. Prašek je treba rekonstituirati in razredčiti, zdravilo pa je namenjeno samo za intravensko infundiranje. Zdravilo VPRIV je samo za enkratno uporabo. Infundirati ga je treba skozi 0,22-mikrometrski filter. Neuporabljeno raztopino zavržite. Zdravila VPRIV ne infundirajte z drugimi zdravili v isti liniji za infundiranje, saj združljivosti v raztopini z drugimi zdravili niso ocenili. Celoten volumen zdravila je treba infundirati 60 minut.

Uporabite aseptično tehniko.

Navodila za pripravo zdravila VPRIV:

1. Število vial, ki jih je treba rekonstituirati, določite glede na bolnikovo telesno maso in predpisani odmerek.
2. Vzemite vialo iz hladilnika. Vsako vialo rekonstituirajte s sterilno vodo za injekcije:

Velikost vialo	Sterilna voda za injekcije
400 enot	4,3 ml
3. Po rekonstituciji vialo nežno premešajte. Ne pretresajte.
4. Pred razredčitvijo vizualno preverite raztopino v vialah. Raztopina mora biti bistra do rahlo motna in brezbarvna. Ne uporabljajte, če je raztopina obarvana ali če so prisotni vidni tujki.
5. Odvzemite izračunan volumen zdravila iz ustreznega števila vial. Nekaj raztopine bo ostalo v viali:

Velikost vialo	Volumen, ki ga lahko odvzamete
400 enot	4,0 ml

6. Razredčite zahtevan volumen v 100 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za infundiranje. Nežno premešajte. Ne pretresajte. Infundiranje je treba začeti v 24 urah po rekonstituciji.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, ti pa ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Vodenje evidenc

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.