

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VPRIV 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține velaglucerase alfa** 400 unități*.

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

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

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

Excipient cu efect cunoscut:

Un flacon conține 12,15 mg de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu VPRIV trebuie supravegheat de un medic cu experiență în managementul pacienților cu boală Gaucher. Atunci când se administrează velaglucerase alfa trebuie să se asigure asistență medicală (vezi pct. 4.4). Se poate avea în vedere administrarea la domiciliu de către un profesionist în domeniul sănătății numai în cazul pacienților care au primit cel puțin trei perfuzii și care au tolerat bine perfuziile.

Doze

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

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

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

Populații speciale

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, pe baza cunoștințelor actuale privind farmacocinetica și farmacodinamica velaglucerase alfa. Vezi pct. 5.2.

Pacienți în vârstă (≥65 ani)

Pacienții în vârstă pot primi doze cuprinse între aceleași valori (15-60 unități/kg) ca și alți pacienții adulți. Vezi pct. 5.1.

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Numai pentru perfuzie intravenoasă.

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

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

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la pacienți în cadrul studiilor clinice. Atunci când se administrează velaglucerase alfa trebuie să se asigure asistență medicală. În cazul în care apare o reacție severă, trebuie respectate standardele medicale actuale privind tratamentul de urgență.

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

Reacții legate de perfuzie

Reacțiile legate de perfuzie au fost cele mai frecvente reacții adverse la pacienții tratați cu VPRIV în cadrul studiilor clinice. Majoritatea reacțiilor legate de perfuzie au fost ușoare. Cele mai frecvente simptome ale reacțiilor legate de perfuzie au fost: cefalee, amețelă, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, greață, oboseală/astenie și pirexie/creșterea temperaturii corporale. În cazul pacienților naivi la tratament, majoritatea reacțiilor legate de perfuzie au apărut în primele 6 luni de tratament.

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

Pretratamentul cu antihistaminice și/sau corticosteroizi poate preveni reacțiile ulterioare în cazurile în care a fost necesar tratament simptomatic. În timpul studiilor clinice, pacienților nu li s-a administrat pretratament de rutină înainte de administrarea perfuziei cu velaglucerase alfa.

Imunogenitatea

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

În timpul studiilor clinice, unul dintre cei 94 de pacienți (1%) a dezvoltat anticorpi din clasa IgG la velaglucerase alfa. În acest unic caz, s-a stabilit în urma analizei *in vitro* că anticorpilor s-au neutralizat.

La acest pacient nu s-au raportat reacții legate de perfuzie. Nici un pacient nu a dezvoltat anticorpi IgE la velaglucerase alfa.

Sodiu

Acest medicament conține 12,15 mg sodiu pe flacon. Acest lucru trebuie avut în vedere de către pacienții cu dietă hiposodică.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei în perioada fertilă

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

Sarcina

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

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind femeile care alăptează. Nu se cunoaște dacă velaglucerase alfa se excretă în laptele uman. Este necesară prudență atunci când medicamentul este prescris femeilor care alăptează.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au indicat efecte toxice asupra funcției de reproducere.

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

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

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Datele descrise mai jos reflectă expunerea a 94 de pacienți cu tipul 1 de boală Gaucher care au primit velaglucerase alfa în doze cuprinse între 15 și 60 unități/kg o dată la două săptămâni, în cadrul a 5 studii clinice. Cincizeci și patru de pacienți au fost naivi la TSE și 40 de pacienți au trecut de la imiglucerază la VPRIV. Pacienții au avut vârste cuprinse între 4 și 71 de ani la începerea primului tratament cu VPRIV, 46 dintre ei fiind de sex masculin și 48 de sex feminin.

Cele mai grave reacții adverse prezentate de pacienți în timpul studiilor clinice au fost reacțiile de hipersensibilitate.

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

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

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

Tabelul 1: Reacții adverse raportate la VPRIV observate la pacienți cu tipul I de boală Gaucher

Aparate, sisteme, organe	Reacții adverse	
	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar		reacție de hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeli	
Tulburări cardiace		tahicardie
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, bufeuri
Tulburări gastro-intestinale		dureri abdominale/dureri în zona abdominală superioară, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupții cutanate, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	dureri osoase, artralгии, dureri de spate	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	reacție la locul de administrare a perfuziei, astenie/oboseală, pirexie/creșterea temperaturii corporale	
Investigații		prelungirea timpului parțial de tromboplastină activată, reacție pozitivă de neutralizare a anticorpilor

Copii și adolescenți

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

Pacienți în vârstă (≥ 65 ani)

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul cu velaglucerase alfa. Doza maximă de velaglucerase alfa în studiile clinice a fost de 60 unități/kg. Vezi pct. 4.4.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

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

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile privind pacienții naivi la tratament

Studiul 025 a fost un studiu deschis, cu durata de 9 luni și a inclus 12 pacienți adulți (≥ 18 ani) naivi la TSE (definiți ca nefiind tratați cu TSE timp de cel puțin 12 luni înainte de participarea la studiu).

Velaglucerase alfa a fost administrat inițial în doze crescătoare primilor 3 pacienți (15, 30, 60 unități/kg), iar ceilalți 9 pacienți au început tratamentul cu 60 unități/kg.

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

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

concentrației hemoglobinei și a numărului de plachete sangvine, precum și a volumului redus al ficatului și splinei.

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

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

Administrarea prin perfuzie intravenoasă a 60 unități/kg de velaglucerase alfa o dată la două săptămâni a dus la creșteri semnificative din punct de vedere clinic față de situația inițială a concentrației medii a hemoglobinei (+2,4 g/dl) și a numărului de plachete sangvine (+50.9 x 10⁹/l), volumul ficatului s-a redus de la 1,46 la 1,22 de ori față de dimensiunea normală (o reducere medie de 17%) și volumul splinei s-a redus de la 14,0 la 5,75 de ori față de dimensiunea normală (o reducere medie de 50%). Creșteri semnificative față de nivelul de bază s-au observat la grupul care a primit 45 unități/kg în ceea ce privește concentrația hemoglobinei (+2,4 g/dl) și numărul de plachete sangvine (+40.9 x 10⁹/l), volumul ficatului s-a redus de la 1,40 la 1,24 de ori față de dimensiunea normală (o reducere medie de 6%) și volumul splinei s-a redus de la 14,5 la 9,50 de ori față de dimensiunea normală (o reducere medie de 40%).

Studiul 039 a avut durată de 9 luni, a fost randomizat, dublu-orb, non-inferior, controlat cu comparator activ (imigluceraza), având drept scop evaluarea eficacității pe grupuri paralele și a inclus 34 de pacienți în vârstă de 2 ani și peste 2 ani, naivi la TSE (definiți ca nefiind tratați cu TSE cel puțin 12 luni înainte de participarea la studiu). Pacienții trebuiau să prezinte anemie legată de boala Gaucher și fie trombocitopenie, fie organomegalie. Pacienții au primit fie 60 unități/kg de velaglucerase alfa (N=17), fie 60 unități/kg de imiglucerază (N=17) o dată la două săptămâni.

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

Studiu cu pacienți care au trecut de la tratamentul cu imiglucerază la VPRIV

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

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

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

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

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

Studiul extins 044

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

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

Tabelul 2: Rezultate după 24 de luni – Modificare față de situația inițială – Studiul 044 ITT Populație

Parametri clinici	Situația generală a grupului velaglucează alfa (N=39) - Modificarea medie față de situația inițială (ÎÎ 95%)	Pacienți tratați cu imiglucează timp de 9 luni și apoi cu velaglucează alfa timp de 15 luni (N=16) - Modificarea medie față de situația inițială (ÎÎ 95%)	Pacienți care au trecut de la tratamentul de lungă durată cu imiglucează velaglucează alfa (N=38) - Modificarea medie față de situația inițială (ÎÎ 95%)
Concentrația de hemoglobină (g/dL)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Numărul de plachete sanguine(x 109/L)	87.85 (72.69, 103.00)	160.94 (117.22, 204.66)	9.03 (-2,60, 20,66)
Volumul normalizat al ficatului* (%GC)	-1.21 (-1.50, -0.91)	-1.69 (-2.16, -1.21)	-0.03 (-0,10, 0,05)
Volumul normalizat al splinei* (%GC)§	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, - 0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)

[§] Sunt excluși pacienții cu splenectomie. N=30, 6 și 34 pentru cele 3 grupuri de mai sus.

*Volumul ficatului și al splinei este normalizat ca procent din greutatea corporală. Splina normală se definește ca 0,2% din greutatea corporală; ficatul normal ca 2,5% din greutatea corporală

Notă: În cazul datelor lipsă în mod intermitent s-a aplicat metoda imputării.

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

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

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

Copii și adolescenți

Folosirea la grupul de vârstă între 4 și 17 ani este sprijinită prin dovezile obținute în cadrul unor studii controlate la pacienți adulți și copii [20 din 94 de pacienți (21%)]. Profilul de siguranță și eficacitate la copii și adolescenți a fost similar cu cel al pacienților adulți. Studiile au permis includerea de pacienți în vârstă de 2 ani și peste 2 ani, iar profilul de siguranță și eficacitate se așteaptă să fie similar până la vârsta minimă de 2 ani. Totuși, nu există date disponibile pentru copiii sub vârsta de 4 ani. Efectul asupra înălțimii a fost evaluat în cadrul studiului 044 (vezi pct. 5.1, *Studiul extins 044*).

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu VPRIV la toate subgrupele de copii și adolescenți cu tipul 2 de boală Gaucher și a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu VPRIV la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu tipul 1 și 3 de boală Gaucher (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

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

Distribuție

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

Eliminare

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Soluția reconstituită și diluată pentru perfuzie:

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

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

flacon de 20 ml (sticlă de tip I) cu dop (butil cauciuc acoperit cu fluoro-rășină), un sigiliu și capac flip-off.. Ambalaj cu 1, 5 și 25 de flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Trebuie folosită tehnica aseptică.

Preparați VRPIV după cum urmează:

1. Numărul de flacoane care trebuie reconstituite se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului și de doza prescrisă.
2. Flacoanele necesare se scot din frigider. Fiecare flacon de 400 de unități se reconstituie cu 4,3 ml de apă sterilă pentru injecții.
3. După reconstituire, flacoanele trebuie amestecate ușor. Flacoanele nu trebuie agitate. Fiecare flacon conține un volum de extras de 4,0 ml (100 unități/ml).
4. Înainte de a continua diluarea, soluția din flacoane trebuie inspectată vizual; aceasta trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă și incoloră: soluția nu trebuie folosită dacă prezintă modificări de culoare sau dacă conține particule.
5. Volumul de medicament calculat se extrage din flacoanele necesare și volumul total se diluează în 100 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Medicamentul trebuie amestecat ușor. Nu trebuie agitat. Perfuzia trebuie începută în decurs de 24 de ore de la reconstituire.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 august 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: ZZ luna AAAA

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Shire Human Genetic Therapies AB
Åldermansgatan 13
227 64 Lund
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

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

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajază să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

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

VPRIV 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă
velaglucerase alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține 400 unități de velaglucerase alfa.
După reconstituire, un ml de soluție conține 100 unități de velaglucerase alfa.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Sucroză
Citrat de sodiu dihidrat
Acid citric monohidrat
Polisorbat 20
Conține sodiu, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Intravenoasă

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/646/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - 400 UNITĂȚI (ambalaj cu 5 flacoane)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

VPRIV 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă
velaglucerase alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține 400 unități de velaglucerase alfa.
După reconstituire, un ml de soluție conține 100 unități de velaglucerase alfa.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Sucroză
Citrat de sodiu dihidrat
Acid citric monohidrat
Polisorbat 20
Conține sodiu, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
5 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Intravenoasă

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/646/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

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

VPRIV 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă
velaglucerase alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține 400 unități de velaglucerase alfa.
După reconstituire, un ml de soluție conține 100 unități de velaglucerase alfa.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Sucroză
Citrat de sodiu dihidrat
Acid citric monohidrat
Polisorbat 20
Conține sodiu, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
25 de flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Intravenoasă

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

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

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/646/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON - 400 UNITĂȚI

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

VPRIV 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă
velaglucerase alfa
Intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

VPRIV Flacon 400 unități pulbere pentru soluție perfuzabilă velaglucerase alfa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a folosi acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este VPRIV și pentru ce se utilizează

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

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte de a utiliza VPRIV

VPRIV nu trebuie utilizat:

- dacă aveți o alergie severă la velaglucerase alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament. (enumerare la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte de a utiliza VPRIV, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Dacă sunteți tratat cu VPRIV este posibil să resimțiți o reacție adversă pe durata sau după administrarea perfuziei (vezi pct. 4). Aceasta este cunoscută ca reacție legată de perfuzie și în unele cazuri poate fi severă.
 - Reacțiile legate de perfuzie pot include amețeală, dureri de cap, greață, hipotensiune sau hipertensiune arterială, oboseală și febră. Dacă prezentați o reacție legată de perfuzie, **trebuie să îi spuneți imediat medicului dumneavoastră.**
 - Dacă aveți o reacție legată de perfuzie este posibil să vi se administreze alte medicamente pentru a trata sau a preveni viitoare reacții adverse. Aceste medicamente pot include medicamente utilizate pentru tratamentul alergiilor (antihistaminice), medicamente pentru tratamentul febrei (antipiretice) și medicamente de tipul cortizonului (corticosteroidi).

- Dacă reacția legată de perfuzie este severă, medicul dumneavoastră va întrerupe imediat perfuzia intravenoasă și va institui un tratament adecvat.
- Dacă reacțiile legate de perfuzie sunt severe și/sau medicamentul își pierde efectul, medicul dumneavoastră va face o analiză a sângelui pentru a identifica anticorpi care ar putea afecta rezultatul tratamentului.
- În majoritatea cazurilor puteți primi în continuare VPRIV, chiar dacă prezentați o reacție legată de perfuzie.

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

Copii

VPRIV nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 2 ani.

VPRIV împreună cu alte medicamente

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

Sarcina și alăptarea

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

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

VPRIV conține sodiu

Fiecare flacon de 400 unități din acest medicament conține sodiu 12,15 mg. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții care urmează o dietă cu conținut redus de sodiu.

3. Cum se utilizează VPRIV

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

Doza

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

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

Folosirea la copii și adolescenți

VPRIV poate fi administrat la copii și adolescenți (cu vârste între 2 și 17 ani) în aceeași doză și cu aceeași frecvență ca la adulți.

Folosirea la persoane vârstnice

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

Reacția la tratament

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

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

Administrare

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

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

Cu toate acestea, unii pacienți au prezentat reacții alergice la nivelul pielii, care pot afecta cel mult 1 din 10 persoane (frecvente), cum sunt erupții pe piele severe sau mâncărimi. S-a raportat o reacție alergică severă, cu dificultăți la respirație, umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului. Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

În cadrul studiilor cu VPRIV, majoritatea reacțiilor adverse au apărut în timpul perfuziei sau imediat după administrarea acesteia. Acestea se numesc reacții adverse legate de perfuzie și pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane (foarte frecvente). Aceste reacții includ:

- dureri de cap
- amețeli
- febră/creștere a temperaturii corporale
- scădere a tensiunii arteriale sau creștere a tensiunii arteriale
- greață și oboseală.

În cazul în care prezentați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Majoritatea acestor reacții adverse au fost blânde în intensitate.

În cadrul studiilor cu VPRIV au mai fost raportate și alte reacții adverse:

Reacțiile adverse foarte frecvente sunt:

- dureri osoase
- dureri articulare
- dureri de spate
- slăbiciune/pierderea puterii/oboseală

Reacțiile adverse frecvente sunt:

- dureri abdominale/greață
- sângerare cu ușurință/învinețirea cu ușurință a pielii
- înroșire a pielii

- creșterea a frecvenței bătăilor inimii
- erupții trecătoare pe piele/urticarie
- producerea de anticorpi la VPRIV (vezi pct. 2)

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează VPRIV

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

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

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține VPRIV

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

Cum arată VPRIV și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă cu capacitatea de 20 ml, care conține o pulbere de culoare albă sau până la aproape albă. Cutii a câte 1, 5 sau 25 de flacoane.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

Fabricantul
Shire Human Genetic Therapies AB
Åldermansgatan 13
227 64 Lund
Suedia

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății.

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

A se folosi tehnica aseptică.

Preparați VPRIV după cum urmează:

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

Dimensiune flacon	Apă sterilă pentru injecții
400 unități	4,3 ml

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

Dimensiune flacon	Volum de extras
400 unități	4,0 ml

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

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

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

Anexa IV

Termenii pentru o nouă reînnoire

Termenii pentru o nouă reînnoire

Pe baza datelor care au devenit disponibile de la acordarea autorizației de punere pe piață inițiale, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al VPRIV rămâne pozitiv, dar că profilul privind siguranța trebuie monitorizat cu atenție din următoarele motive:

Cele mai importante reacții adverse asociate terapiei cu velaglucerase alfa se referă la *Reacțiile legate de perfuzie* (RLP), inclusiv reacții de hipersensibilitate, care par să fie mai grave decât s-a anticipat.

Pentru a evalua legătura dintre apariția reacțiilor de hipersensibilitate și dezvoltarea de anticorpi și pentru a obține un instrument pentru detectarea pacienților vulnerabili, s-a solicitat DAPP să colecteze date cu privire la RLP și să ofere un serviciu de testare a anticorpilor. Totuși, ambele tipuri de date au fost colectate independent, astfel încât legătura dintre acestea fost imposibil de evaluat. S-a solicitat DAPP să asigure o strategie pentru a se stabili mai bine legătura dintre testarea anticorpilor și colectarea de date cu privire la RLP suspectate (și respectiv reducerea eficacității).

Din cauza datelor limitate existente, s-a solicitat DAPP să înființeze un registru denumit studiu observațional Gaucher (SOG). Deoarece SOG este un registru de boli care include pacienți tratați cu velaglucerase, cu alte TSE sau fără TSE, există oportunitatea de a evalua, pe un eșantion adecvat de mare, nu numai preocupările legate de siguranță, ci și de a se efectua o comparație cu terapiile alternative.

Se anticipează ca în mod special analiza SOG cu privire la RLP, reacțiile de hipersensibilitate, anafilaxie și legătura sau lipsa legăturii cu dezvoltarea de anticorpi, precum și comparația cu tratamentele alternative, vor oferi informații cu privire la factorii de risc, ceea ce va facilita adoptarea de măsuri mai axate pe minimalizarea riscurilor.

Ținând cont de aceste aspecte, CHMP a decis că este necesară o reînnoire pe termen de cinci ani, pe baza termenilor privind farmacovigilența.

DAPP trebuie să continue să depună anual RPAS-uri, dacă nu este specificat altfel în lista EURD.