

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VPRIV 400 jednotek prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje velaglucerasum alfa** 400 jednotek* (U).

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku velaglucerasum alfa 100 U.

*Enzymová jednotka je definována jako množství enzymu potřebné k přeměně jednoho mikromolu p-nitrofenyl β-D-glukopyranosidu na p-nitrofenol za minutu při teplotě 37 °C.

** vyrobeného v buněčné linii lidských fibroblastů HT-1080 prostřednictvím technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 12,15 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

VPRIV je indikován pro dlouhodobou enzymovou substituční terapii (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT) u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem VPRIV má probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s Gaucherovou chorobou.

Dávkování

Doporučená dávka je 60 jednotek/kg podávaných každý druhý týden.

Dávkování lze individuálně upravit na základě dosažení a udržování léčebných cílů. Klinické studie hodnotily dávky v rozmezí od 15 do 60 jednotek/kg podávané každý druhý týden. Dávky vyšší než 60 jednotek/kg nebyly zkoumány.

Pacienti, kteří jsou v současné době léčeni imiglucérazou jako enzymatickou substituční terapií pro Gaucherovu chorobu typu 1, mohou být převedeni na přípravek VPRIV, podávaný ve stejné dávce a stejných časových intervalech.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin nebo jater

Na základě současných znalostí o farmakokinetice a farmakodynamice velaglucérázy alfa se u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nedoporučuje žádná úprava dávky. Viz bod 5.2.

Starší pacienti (≥65 let)

Starší pacienti mohou být léčeni dávkami ve stejném rozmezí (15 až 60 jednotek/kg) jako ostatní dospělí pacienti. Viz bod 5.1.

Pediatriká populace

Z 94 pacientů, kteří dostávali velaglucerázu alfa v rámci klinických studií, bylo dvacet (21%) ve věkovém rozmezí pediatrických a dospívajících pacientů (4 až 17 let). Profily bezpečnosti a účinnosti u pediatrických a dospělých pacientů byly podobné. Další informace viz bod 5.1.

Způsob podání

Pouze pro podání intravenózní infuzí.

Podává se intravenózní infuzí po dobu 60 minut.

Přípravek musí být podán přes 0,22 µm filtr.

O podávání v domácím prostředí pod dohledem zdravotnického pracovníka lze uvažovat pouze u pacientů, kteří dostali nejméně tři infuze a kteří infuze dobře snášeli. Při podávání velaglucerázy alfa má být k dispozici rychle dosažitelná náležitá lékařská péče, včetně personálu adekvátně vyškoleného pro krizová opatření. V případě, že nastanou anafylaktické nebo jiné akutní reakce, okamžitě přerušete infuzi a zahajte příslušnou léčbu (viz bod 4.4).

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Závažná alergická reakce na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

U pacientů v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně projevů odpovídajících anafylaxi. Většina hypersenzitivních reakcí se obvykle objeví do 12 hodin po infuzi. Nejčastěji hlášené projevy hypersenzitivity zahrnují nauzeu, vyrážku, dyspnoi, bolest zad, hrudní diskomfort (včetně tísně na hrudi), urtikárii, artralgiu a bolest hlavy.

Reakce spojené s infuzí

Jako reakce spojená s infuzí je označován jakýkoliv nežádoucí účinek léku, ke kterému dojde v průběhu 24 hodin po zahájení infuze velaglucerázy alfa. Reakce spojené s infuzí (*infusion-related reactions*, IRR) byly nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů léčených v klinických studiích. IRR se často objevuje ve formě hypersenzitivní reakce. Nejčastěji hlášené projevy hypersenzitivity zahrnují nauzeu, vyrážku, dyspnoi, bolest zad, hrudní diskomfort (zahrnující tíseň na hrudi), urtikárii, artralgiu a bolest hlavy. U pacientů v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny projevy odpovídající anafylaxi. Kromě projevů spojených s hypersenzitivními reakcemi se IRR mohou projevit jako únava, závrať, pyrexie, zvýšení krevního tlaku, pruritus nebo rozostřené vidění. Při léčbě dříve neléčených pacientů se většina reakcí spojených s infuzí vyskytla během prvních 6 měsíců léčby.

Prevence a léčba reakcí spojených s infuzí včetně hypersenzitivních reakcí

Léčba reakcí spojených s infuzí by měla vycházet ze závažnosti reakce a zahrnovat snížení rychlosti infuze, podání léčivých přípravků jako např. antihistaminik, antipyretik a/nebo kortikosteroidů, a/nebo přerušeni léčby a její znovuzahájení za použití prodloužené doby infuze.

Kvůli riziku vzniku hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, má být při podávání velaglucerázy alfa k dispozici rychle dosažitelná náležitá lékařská péče, včetně personálu adekvátně vyškoleného pro krizová opatření. Pokud se v klinických nebo domácích podmínkách objeví anafylaktická nebo jiná akutní reakce, okamžitě infuzi ukončete a zahajte příslušnou léčbu. U pacientů, u kterých

se v domácích podmínkách rozvinula anafylaktická reakce, se má zvážit pokračování v léčbě v klinických podmínkách.

U pacientů, kteří vykazovali po podání velaglucerázy alfa nebo jiné enzymové substituční terapie projevy hypersenzitivity, se má k léčbě přistoupit s opatrností.

V případech, kdy byla nutná symptomatická léčba, lze dalším reakcím předejít premedikací antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy.

Imunogenita

Na reakcích spojených s léčbou zaznamenaných při používání velaglucerázy alfa se mohou podílet protilátky. Aby mohl být tento vztah dále vyhodnocen, pacienti by měli být v případech závažných reakcí spojených s infuzí a v případech absence nebo ztráty účinku vyšetřeni na přítomnost protilátek a výsledky by měly být nahlášeny firmě.

V klinických hodnoceních došlo u jednoho z 94 pacientů (1%) ke tvorbě protilátek třídy IgG proti velagluceráze alfa. Tyto protilátky se v tomto jednom případě ukázaly jako neutralizující v *in vitro* testu. U tohoto pacienta nebyly hlášeny žádné reakce spojené s infuzí. U žádného pacienta se nevytvořily protilátky IgE proti velagluceráze alfa.

Sodík

Tento přípravek obsahuje 12,15 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

U pacientek s Gaucherovou chorobou, které otěhotní, může během těhotenství a šestinedělí dojít ke zvýšení aktivity onemocnění. Je třeba provést vyhodnocení přínosů a rizik u žen s Gaucherovou chorobou, které zvažují těhotenství.

Těhotenství

Údaje o podávání velaglucerázy alfa těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Aby mohla být léčba přizpůsobena jednotlivým pacientkám, je nutno pečlivě sledovat těhotenství a klinické projevy Gaucherovy choroby. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně.

Kojení

Údaje ze studií u kojících žen nejsou k dispozici. Není známo, zda se velagluceráza alfa vylučuje do lidského mateřského mléka. Při předepisování kojícím ženám je nutno postupovat opatrně.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly poruchy fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

VPRIV nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Níže popsané údaje odrážejí expozici 94 pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1, kteří dostávali velaglucerázu alfa v dávkách pohybujících se mezi 15 a 60 jednotek/kg každý druhý týden v rámci 5 klinických studií. Padesát čtyři pacientů nebylo dříve ERT léčeno a 40 pacientů přešlo z imiglucerázy na VPRIV. Pacienti byli v době první léčby přípravkem VPRIV ve věku mezi 4 až 71 lety a zahrnovali 46 mužských pacientů a 48 pacientek.

Nejzávažnějšími nežádoucími reakcemi u pacientů v klinických hodnoceních byly hypersenzitivní reakce.

Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly reakce spojené s infuzí. Nejčastěji pozorovanými příznaky reakcí spojených s infuzí byly: bolest hlavy, závrať, hypotenze, hypertenze, nauzea, únava/astenie a pyrexie/zvýšená tělesná teplota (další informace viz bod 4.4). Jedinou nežádoucí reakcí vedoucí k ukončení léčby byla reakce spojená s infuzí.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí reakce hlášené u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 jsou uvedeny v tabulce 1. Údaje jsou uspořádány podle tříd orgánových systémů a četností na základě konvence MedDRA. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí reakce seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky léku, vycházející z hlášení po uvedení přípravku na trh jiných než intervenčních klinických hodnocení, jsou uvedeny *kurzivou*.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené pro přípravek VPRIV pozorované u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1. Text uvedený *kurzivou* se vztahuje k události po uvedení přípravku na trh.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky		
	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivní reakce (zahrnuje alergickou dermatitidu a <i>anafylaktické/anafylaktoidní reakce</i>)	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závrať		
Poruchy oka			<i>rozostřené vidění</i>
Srdeční poruchy		tachykardie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		<i>dyspnoe</i>	
Cévní poruchy		hypertenze, hypotenze, zarudnutí	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha / bolest nadbříšku	nauzea	<i>zvracení</i>
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, kopřivka, <i>pruritus</i>	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest kostí, artralgie, bolest zad		
Celkové poruchy a	reakce spojená	<i>hrudní diskomfort</i>	

reakce v místě aplikace	s infuzí, astenie/únava, pyrexie/ zvýšená tělesná teplota		
Vyšetření		prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, pozitivita na neutralizující protilátky	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvracení

V některých případech může být zvracení závažné (hlášeno ze zkušeností po uvedení na trh).

Pediatrická populace

Profil bezpečnosti přípravku VPRIV v klinických studiích zahrnujících děti a dospívající ve věku 4 až 17 let byl podobný profilu bezpečnosti pozorovanému u dospělých pacientů.

Starší populace (>65 let)

Bezpečnostní profil přípravku VPRIV v klinických studiích zahrnujících pacienty ve věku 65 let a starší byl podobný jako bezpečnostní profil pozorovaný u ostatních dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

S předávkováním velaglucerázou alfa nejsou žádné zkušenosti. Maximální dávka velaglucerázy alfa v klinických studiích byla 60 jednotek/kg. Viz bod 4.4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné přípravky pro trávicí trakt a metabolismus – enzymy, ATC kód: A16AB10.

Gaucherova choroba je autozomálně recesivní porucha způsobená mutacemi v genu GBA, které vedou k nedostatku lysozomálního enzymu beta-glukocerebrosidázy. Tato enzymová deficiencie má za následek hromadění glukocerebrosidu především v makrofázích, což vede ke vzniku pěnových buněk neboli „Gaucherových buněk“. Klinické rysy tohoto lysozomálního střadacího onemocnění (LSD) odrážejí distribuci Gaucherových buněk v játrech, slezině, kostní dřeni, kostech a plicích. Akumulace glukocerebrosidu v játrech a slezině vede k organomegalii. Postižení kostí má za následek kosterní abnormality a deformity, jakož i krize bolesti v kostech. Depozita v kostní dřeni a sekvestrace ve slezině vedou ke klinicky významné anémii a trombocytopenii.

Léčivou látkou přípravku VPRIV je velagluceráza alfa, která se vyrábí technologií aktivace genů v lidské buněčné linii. Velagluceráza alfa je glykoprotein. Monomer má molekulovou hmotnost

přibližně 63 kDa, skládá se ze 497 aminokyselin a má stejnou aminokyselinovou sekvenci jako přirozeně se vyskytující lidský enzym glukocerebrosidáza. Obsahuje 5 potenciálních N-glykosylačních míst, z nichž jsou čtyři obsazena. Velagluceraza alfa je vyráběna tak, aby obsahovala především glykany s vysokým obsahem manózy, což má za účel usnadnit internalizaci enzymu fagocytárními cílovými buňkami prostřednictvím manózových receptorů.

Velagluceraza alfa doplňuje nebo nahrazuje beta-glukocerebrosidázu, enzym katalyzující hydrolyzu glukocerebrosidu na glukózu a ceramid v lysozomu, a snižuje tak množství nahromaděného glukocerebrosidu a koriguje patofyziologii Gaucherovy choroby. Velagluceraza alfa zvyšuje koncentraci hemoglobinu a počet krevních destiček a snižuje objem jater a sleziny u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1.

Ve studiích 025EXT a 034 byla pacientům nabídnuta léčba v domácím prostředí. Ve studii 025EXT dostalo 7 z 10 pacientů léčbu v domácím prostředí nejméně jednou během 60 měsíců léčby. Ve studii 034 dostalo 25 ze 40 pacientů léčbu v domácím prostředí nejméně jednou během 12 měsíců studie.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie u dříve neléčených pacientů

Studie 025 byla 9 měsíční otevřená studie s 12 dospělými (≥ 18 let) pacienty, kteří nebyli dříve léčeni ERT (definováni jako pacienti neléčení ERT po dobu nejméně 12 měsíců před vstupem do studie). Prvním 3 pacientům byla velagluceraza alfa v úvodu podávána ve zvyšujících se dávkách (15, 30, 60 jednotek/kg) a zbývajících 9 pacientů zahájilo léčbu dávkou 60 jednotek/kg.

Klinicky významné zvýšení koncentrace hemoglobinu a počtu krevních destiček v porovnání s hodnotami na začátku léčby bylo pozorováno již za 3 měsíce a snížení objemu jater a sleziny po 6 i 9 měsících po zahájení léčby velaglucerazou alfa.

Deset pacientů, kteří ukončili studii 025, bylo zařazeno do otevřené prodloužené studie (025EXT) a 8 z nich studii dokončilo. Po nejméně 12 měsících nepřerušené léčby velaglucerazou alfa se všichni pacienti kvalifikovali pro postupné snížení dávky velaglucerazy alfa z 60 na 30 jednotek/kg tím, že dosáhli nejméně 2 ze 4 léčebných cílů prvního roku léčby ERT pro Gaucherovu chorobu typu 1. Pacienti dostávali dávky v rozmezí 30 až 60 jednotek/kg (medián dávky 35 jednotek/kg) každý druhý týden po dobu až 84 měsíců (7 let). Setrvalý klinický účinek byl zjišťován po celou dobu léčby, jak bylo prokázáno zvýšením koncentrace hemoglobinu a počtu krevních destiček a snížením objemu jater a sleziny.

Do 57. měsíce dosáhlo 8 z 8 pacientů pokles alespoň o 2 body ve skóre zátěže kostní dřeně (Bone Marrow Burden, BMB) lumbální páteře hodnoceno pomocí MRI vyšetření. Zlepšení od výchozího stavu v průměrném Z skóre denzity kostního minerálu (BMD) lumbální páteře a krčku femuru bylo pozorováno v 24. měsíci (0,4; 95% IS 0,1; 0,7), resp. 33. měsíci (0,4; 95% IS 0,2; 0,6). Po sedmi letech léčby bylo průměrné zvýšení od výchozí hodnoty v Z skóre 0,7 (95% IS 0,4; 1,0) pro lumbální páteř a 0,5 (95% IS 0,2; 0,7) pro krček femuru. Žádní pacienti nebyli klasifikováni do závažnější WHO klasifikace kostní denzity ve srovnání s výchozím stavem.

Studie 032 byla 12 měsíční randomizovaná, dvojitě zaslepená studie účinnosti s paralelními skupinami u 25 pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nebyli dříve léčeni ERT (definováni jako pacienti neléčení ERT po dobu nejméně 30 měsíců před vstupem do studie). Požadavkem pro účast byla přítomnost anémie spojené s Gaucherovou chorobou a buď trombocytopenie nebo organomegalie. Pacienti byli randomizováni k léčbě velaglucerazou alfa v dávce buď 45 jednotek/kg (N=13) nebo 60 jednotek/kg (N=12) podávané každý druhý týden.

Velagluceraza alfa v dávce 60 jednotek/kg podávaná intravenózně každý druhý týden vykazala klinicky významné zvýšení průměrné koncentrace hemoglobinu (+2,4 g/dl) a počtu krevních destiček ($+50,9 \times 10^9/l$) v porovnání s hodnotami na začátku léčby, objem jater se snížil z 1,46 násobku na 1,22 násobek normálu (průměrné snížení 17%) a objem sleziny se snížil z 14,0 násobku na 5,75 násobek normálu (průměrné snížení 50%). Ve skupině dostávající dávku 45 jednotek/kg bylo

pozorováno významné zvýšení koncentrace hemoglobinu (+2,4 g/dl) a počtu krevních destiček ($+40,9 \times 10^9/l$) v porovnání s hodnotami na začátku léčby, objem jater se snížil z 1,40 násobku na 1,24 násobek normálu (průměrné snížení 6%) a objem sleziny se snížil z 14,5 násobku na 9,50 násobek normálu (průměrné snížení 40%).

Studie 039 byla 9 měsíční randomizovaná, dvojitě zaslepená, non-inferioritní studie účinnosti s paralelními skupinami a aktivním komparátorem (imiglucérazou) u 34 pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nebyli dříve léčeni ERT (definováni jako pacienti neléčení ERT po dobu nejméně 12 měsíců před vstupem do studie). Požadavkem pro účast byla přítomnost anémie spojené s Gaucherovou chorobou a buď trombocytopenie nebo organomegalie. Pacienti dostávali buď 60 jednotek/kg velaglucérazu alfa (N=17) nebo 60 jednotek/kg imiglucérazu (N=17) každý druhý týden.

Průměrné absolutní zvýšení koncentrace hemoglobinu v porovnání se vstupními hodnotami činilo 1,624 g/dl ($\pm 0,223$ SE) po 9 měsících léčby velaglucérazou alfa. Pro toto zvýšení koncentrace hemoglobinu byla prokázána klinická a statistická non-inferiorita v porovnání s imiglucérazou (průměrný rozdíl ve změně od začátku léčby do 9 měsíců mezi léčbami [velaglucérazou alfa – imiglucérazou]: 0,135 g/dl). Nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly mezi velaglucérazou alfa a imiglucérazou ohledně změny počtu krevních destiček a objemu jater a sleziny po 9 měsících léčby velaglucérazou alfa, ani ohledně doby do první odpovědi hemoglobinu (definovaná jako zvýšení o 1 g/dl v porovnání se vstupní hodnotou).

Studie u pacientů, kteří přešli z léčby imiglucérazou na VPRIV

Studie 034 byla 12 měsíční otevřená studie bezpečnosti u 40 pacientů ve věku 2 let a starších, kteří dostávali léčbu imiglucérazou v dávkách v rozmezí od 15 do 60 jednotek/kg během nejméně 30 po sobě jdoucích měsíců. Pacienti museli užívat stabilní dávku imiglucérazu po dobu nejméně 6 měsíců před zařazením do studie. Léčba velaglucérazou alfa byla pacientům podávána ve stejném množství jednotek a stejném režimu jako jejich dávky imiglucérazu. Koncentrace hemoglobinu a počet krevních destiček byly hodnoceny jako změny v porovnání s hodnotami na začátku studie, který byl definován jako konec pacientovy léčby imiglucérazou.

U pacientů, kteří přešli z imiglucérazu na velaglucérazu alfa, se koncentrace hemoglobinu a počet krevních destiček udržely na terapeutické úrovni po celou dobu 12 měsíců léčby.

Studie 058 byla otevřená studie klinické bezpečnosti u 211 pacientů zahrnující 205 pacientů, kteří byli dříve léčeni imiglucérazou, 6 dosud neléčených pacientů a 57 pacientů ve věku 65 let nebo starších (56/57 přešlo na velaglucérazu alfa z imiglucérazu). Pacientům přecházejícím z imiglucérazu byly podávány infuze velaglucérazu alfa každý druhý týden ve stejném množství jednotek jako imiglucérazou v rozmezí od 15 do 60 jednotek/kg. Pacientům přecházejícím z dávky <15 jednotek/kg imiglucérazu bylo podáváno 15 jednotek/kg velaglucérazu alfa.

U pacientů dříve léčených imiglucérazou byl medián počtu podaných infuzí velaglucérazu alfa 8 infuzí a medián doby trvání léčby činil 15,1 týdne. Bezpečnostní profil u těchto pacientů byl podobný jako bezpečnostní profil pozorovaný v jiných klinických hodnoceních. Ke tvorbě protilátek proti velaglucérazu alfa během studie došlo pouze u 1 ze 163 hodnocených pacientů.

U pacientů dříve léčených imiglucérazou se průměrné koncentrace hemoglobinu a počet krevních destiček udržovaly po celou dobu studie a zůstaly v referenčním rozmezí.

Prodloužení studie 044

Celkem 95 pacientů (73 dospělých a 22 pediatrických pacientů), kteří se účastnili na studiích 032, 034 a 039, bylo zařazeno do nezaslepeného prodloužení studie a byli léčeni pomocí velaglucerazy alfa. 57 pacientů nedostávalo dříve žádnou léčbu. Všichni pacienti dostávali alespoň 2 roky ERT a byli sledováni po průměrnou dobu 4,5 roku (minimálně 2,3 roku, max. 5,8 roku).

V této studii byla u pacientů bez předchozí léčby hodnocena koncentrace hemoglobinu, počet krevních destiček, objem jater a objem sleziny po 24 měsících léčby. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Výsledky po 24 měsících – Změna od výchozího stavu – Populace ITT studie 044

Klinické parametry	Celková skupina velaglucerazy alfa (N=39)	Pacienti léčeni imiglucerazou po dobu 9 měsíců a pak velaglucerazou alfa po dobu 15 měsíců (N=16)	Pacienti, kteří přešli z dlouhodobé léčby imiglucerazou na velaglucerazu alfa (N=38)
	- Průměrná změna od výchozího stavu (95% IS)	- Průměrná změna od výchozího stavu (95% IS)	- Průměrná změna od výchozího stavu (95% IS)
Koncentrace hemoglobin (g/dl)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Počet krevních destiček (x 10 ⁹ /l)	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Normalizovaný objem jater* (% tělesné hmotnosti)	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)
Normalizovaný objem sleziny* (% tělesné hmotnosti) [§]	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; -0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)

[§] Vylučuje pacienty se splenektomií. N=30, 6 a 34 pro 3 výše uvedené skupiny.
*Objem jater a sleziny je normalizovaný jako procento tělesné hmotnosti. Normální slezina je definována jako 0,2 % tělesné hmotnosti; normální játra jako 2,5 % tělesné hmotnosti.
Poznámka: Imputace byla aplikována na intermitentně chybějící údaje.

V této studii bylo BMD hodnoceno pomocí dvojitě RTG absorpciometrie lumbální páteře a krčku femuru. Mezi 31 dosud neléčenými dospělými pacienty, kteří podstupovali léčbu pomocí velaglucerazy alfa, bylo průměrné Z-skóre BMD lumbální páteře ve výchozím stavu -1,820 (95% interval spolehlivosti: -2,21; -1,43) a zvýšilo se o 0,62 (95% interval spolehlivosti: 0,39; 0,84) od výchozí hodnoty po 24 měsících léčby pomocí velaglucerazy alfa. Podobné výsledky byly zaznamenány u dříve neléčených pacientů, kteří dostávali 9 měsíců imiglucerazu a následně po dobu 15 měsíců velaglucerazu alfa. U pacientů, kteří přešli z dlouhodobého podávání imiglucerazy na velaglucerazu alfa byla BMD lumbální páteře udržována po dobu 24 měsíců. Naopak nebyla pozorována žádná významná změna BMD krčku femuru.

U pediatrické populace (studované ve věku 4 až 17 let) bylo pozorováno zvýšení Z-skóre průměrné výšky během 60 měsíců léčby v celkové dosud neléčené populaci, což naznačuje přínosný léčebný účinek velaglucerazy alfa na lineární růst. Podobné léčebné účinky byly pozorovány během 48 měsíců u pediatrické populace, která podstoupila 9 měsíců léčby imiglucerazou následovaných podáváním velaglucerazy alfa. Pediatrické subjekty, které přešly z dlouhodobého podávání imiglucerazy na velaglucerazu alfa ve studii 034 měly větší Z-skóre průměrné výšky ve výchozím stavu a jejich Z-skóre průměrné výšky zůstalo stabilní v průběhu času.

Tyto léčebné účinky na hemoglobin, počet krevních destiček, objemy orgánů, kostní denzitu a výšku byly udržovány do konce studie.

Pediatriká populace

Použití u věkové skupiny od 4 do 17 let je podporováno důkazy z kontrolovaných studií u dospělých a pediatrických [20 z 94 (21%)] pacientů. Profily bezpečnosti a účinnosti u pediatrických a dospělých pacientů byly podobné. Do studií mohli být zařazeni pacienti ve věku 2 let a starší a očekává se, že profil bezpečnosti a účinnosti bude podobný až do dolní věkové hranice 2 let. Nicméně o podávání dětem mladším 4 let nejsou k dispozici žádné údaje. Účinek na výšku byl hodnocen ve studii 044 (viz bod 5.1, *Prodloužení studie 044*).

Studie HGT-GCB-068 fáze I/II byla provedena za účelem stanovení účinnosti a bezpečnosti ERT velaglucerázou alfa při léčbě dříve neléčených dětí a dospívajících s Gaucherovou chorobou typu 3. V této multicentrické, otevřené studii byla v průběhu 12 měsíců podávána velagluceráza alfa v dávce 60 jednotek/kg intravenózní infuzí každý druhý týden 6 pacientům (ve věku 2 až 17 let při zařazení do studie) s potvrzenou diagnózou Gaucherovy choroby typu 3.

Zjištění z této malé exploratorní studie týkající se neneurologické účinnosti a bezpečnostního profilu intravenózně podávané velaglucerázy alfa pacientům s Gaucherovou chorobou typu 3 byla konzistentní se zjištěními pozorovanými u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1. V této studii se s výjimkou jednoho pacienta neobjevily náznaky významných zlepšení neurologických manifestací Gaucherovy choroby typu 3.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem VPRIV u všech podskupin pediatrické populace s Gaucherovou chorobou typu 2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nebyly zaznamenány žádné zjevné farmakokinetické rozdíly mezi mužskými pacienty a pacientkami s Gaucherovou chorobou typu 1. Žádný ze subjektů ve farmakokinetických studiích nebyl ve dnech farmakokinetického hodnocení pozitivní na protilátky proti velagluceráze alfa. Z tohoto důvodu nebylo možné vyhodnotit účinek protilátkové odpovědi na farmakokinetický profil velaglucerázy alfa.

Absorpce

Sérové koncentrace velaglucerázy alfa rychle stoupaly během prvních 20 minut 60 minutové infuze a poté se ustálily; koncentrace C_{max} bylo obvykle dosaženo za 40 až 60 minut po zahájení infuze. Po ukončení infuze se sérové koncentrace velaglucerázy alfa rychle snižovaly, a to jednofázově nebo dvoufázově, a průměrný poločas $t_{1/2}$ při dávkách 15, 30, 45 a 60 jednotek/kg se pohyboval mezi 5 až 12 minutami.

Distribuce v organismu

Velagluceráza alfa vykazovala přibližně lineární farmakokinetický profil (tj. prvního řádu) a hodnoty C_{max} a AUC se v rozmezí dávek od 15 do 60 jednotek/kg zvyšovaly přibližně úměrně s dávkou. Distribuční objem v rovnovážném stavu činil přibližně 10% tělesné hmotnosti. Vysoká clearance velaglucerázy alfa ze séra (průměr 6,7 až 7,6 ml/min/kg) je konzistentní s rychlým vychytáváním velaglucerázy alfa do makrofágů prostřednictvím manozových receptorů.

Eliminace z organismu

U pediatrických pacientů (N=7, věkové rozmezí 4 až 17 let) se rozmezí clearance velaglucerázy alfa nacházelo v rozmezí hodnot clearance u dospělých pacientů (N=15, věkové rozmezí 19 až 62 let).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
Dihydrát natrium-citrátu (E331)
Monohydrát kyseliny citronové (E330)
Polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Rekonstituovaný a naředěný infuzní roztok:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud byl přípravek chráněn před světlem.

Z mikrobiologického hlediska by měl být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím odpovědností uživatele a nesmí přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20 ml injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž potažená fluororesinem), jednodílným těsněním a odklápěcím uzávěrem

Velikosti balení: 1, 5 a 25 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek VPRIV je nutno rekonstituovat a naředit. Je určen pouze k intravenózní infuzi. Přípravek je určen pouze pro jednorázové použití a podává se přes 0,22 µm filtr.

Je nutné dodržovat aseptické postupy.

VPRIV připravte následujícím způsobem:

1. Počet injekčních lahviček, které se mají použít k rekonstituci, se určí individuálně na základě pacientovy hmotnosti a předepsané dávky.
2. Potřebné injekční lahvičky se vyjmou z chladničky. Jedna injekční lahvička o obsahu 400 jednotek se rekonstruuje pomocí 4,3 ml sterilní vody na injekci.

3. Po rekonstituci je třeba obsah injekční lahvičky jemně promíchat. Lahvičky by se neměly protřepávat. Jedna lahvička bude obsahovat extrahovatelný objem 4,0 ml (100 jednotek/ml).
4. Před dalším naředěním je třeba roztok v lahvičkách vizuálně zkontrolovat; roztok by měl být čirý až lehce opalescentní a bezbarvý; roztok by se neměl používat, pokud má nežádoucí zbarvení nebo obsahuje cizí částice.
5. Vypočítaný objem léčivého přípravku se odebere z příslušného počtu lahviček a celkový požadovaný objem se naředí ve 100 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro infuzi. Přípravek by se měl jemně promíchat. Neměl by se protřepávat. Infuze by měla být zahájena do 24 hodin od doby rekonstituce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. srpna 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 19.června 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.