

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 400 jednotek* (U) velaglycerasy alfa**.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 100 U velaglycerasy alfa.

*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 k dlouhodobé enzymové 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 přípravku 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 imiglucerasou 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

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).

Porucha funkce ledvin

Na základě současných znalostí o farmakokinetice a farmakodynamice velaglucerasy alfa se u pacientů s poruchou funkce ledvin nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Na základě současných znalostí o farmakokinetice a farmakodynamice velaglucerasy alfa se u pacientů s poruchou funkce jater nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Z 94 pacientů, kteří dostávali velaglucerasu 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). Údaje o infuzi podávané doma pediatrické populaci pacientem nebo pečovatelem pacienta jsou velice omezené.

Bezpečnost a účinnost velaglucerasy alfa u dětí ve věku mladších než 4 roky nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pouze pro podání intravenózní infuzí.

Podává se intravenózní infuzí po dobu 60 minut.

Přípravek musí být podán přes 0,2 nebo 0,22 μ m filtr.

O podávání v domácím prostředí zdravotnickým pracovníkem nebo samopodávání (tj. podávání pečovatelem pacienta nebo samotnými pacienty) lze uvažovat u pacientů, kteří dostali nejméně tři infuze a kteří infuze dobře snášeli. Rozhodnutí o přechodu pacienta na podávání infuze v domácím prostředí má být učiněno po vyhodnocení a doporučení ošetřujícím lékařem. Samopodávání má být zejména důkladně kontrolováno ošetřujícím lékařem a má být prováděno v přítomnosti odpovědného dospělého.

Ošetřující lékař musí zajistit, aby osoba podávající velaglucerasu alfa v domácím prostředí byla náležitě proškolená. Dávkování a rychlost infuze v domácím prostředí musí zůstat stejné a nesmí se měnit bez kontroly ošetřujícího lékaře. Při podávání velaglucerasy 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). Následující infuze může být nutné provést v zdravotnickém zařízení.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

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 symptomy hypersenzitivity zahrnují nauzeu, vyrážku, dyspnoi, bolest zad, hrudní diskomfort (včetně tísně na hrudi), urtikarii, artralgie 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 velaglucerasy 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), urtikarii, artralgie 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, rozmazané vidění nebo zvracení. 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 má vycházet ze závažnosti reakce a zahrnovat snížení rychlosti infuze, podání léčivých přípravků jako např. antihistaminik, antipyretik a/nebo kortikosteroidů, a/nebo přerušení léčby a její znovuzahájení za použití prodloužené doby infuze.

Kvůli riziku vzniku hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, má být při podávání velaglucerasy 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 velaglucerasy 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

Tvorba protilátek proti velaglucerase alfa může souviset s reakcemi spojenými s infuzí, včetně hypersenzitivních reakcí alergického typu. V klinických studiích k povolení registrace došlo u jednoho z 94 pacientů (1 %) ke tvorbě protilátek třídy IgG proti velaglucerase alfa. Tyto protilátky se v tomto

jednom případě ukázaly jako neutralizující v *in vitro* testu. U žádného pacienta se nevytvořily protilátky IgE proti velaglucerase alfa.

Fáze po uvedení přípravku na trh

Během prodloužené studie po uvedení přípravku na trh došlo u jednoho pacienta k tvorbě protilátek IgG proti přípravku VPRIV. Kromě toho bylo po uvedení přípravku na trh hlášeno několik příhod pozitivních neutralizujících protilátek a nedostatečné účinnosti.

Pokud má lékař podezření na nedostatečnou účinnost nebo ztrátu účinnosti, která může být spojena s tvorbou protilátek, může být pacient testován na protilátky na základě uvážení lékaře. Další informace o vyžádání služeb testování protilátek získáte na e-mailové adrese medinfoEMEA@takeda.com.

Sodík

Tento přípravek obsahuje 12,15 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g 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 velaglucerasy 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

Informace o vylučování velaglucerasy alfa/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Velaglucerasa je syntetická forma beta-glukocerebrosidasy, která je normální součástí lidského mateřského mléka. Studie s jinými formami enzymu prokázaly velmi nízké hladiny enzymu v mateřském mléce. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku VPRIV.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly poruchy fertility (viz bod 5.3).

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

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky u pacientů v klinických studiích byly hypersenzitivní reakce (2,1 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly reakce spojené s infuzí (39,4 %). Nejčastěji pozorovanými symptomy reakcí spojených s infuzí byly: bolest hlavy, závrať, hypotenze, hypertenze, nauzea, únava/astenie a pyrexie/zvýšená tělesná teplota (další informace viz bod 4.4). Jediným nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby byla reakce spojená s infuzí.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1 jsou uvedeny v tabulce 1. Údaje jsou uspořádány podle tříd orgánových systémů a frekvencí na základě konvence MedDRA. Frekvence 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 frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené pro přípravek VPRIV u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 1

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky		
	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivní reakce (zahrnuje alergickou dermatitidu a anafylaktické*/anafylaktoidní reakce)	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závrať		
Poruchy oka			rozmazané vidění*
Srdeční poruchy		tachykardie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe*	
Cévní poruchy		hypertenze, hypotenze, zarudnutí	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha/bolest nadbřišku	nauzea	zvracení*

Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka, kopřivka, pruritus*	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	bolest kostí, artralgie, bolest zad		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	reakce spojená s infuzí, astenie/únava, pyrexie/ zvýšená tělesná teplota	hrudní diskomfort*	
Vyšetření		prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, pozitivita na neutralizující protilátky	

*Nežádoucí účinky vycházející z hlášení po uvedení na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvracení

V některých případech může být zvracení závažné a těžké. Ke zvracení nejčastěji dochází během infuze a až 24 hodin po ní.

Další zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥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.

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.

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

O předávkování velaglucerasou alfa jsou k dispozici pouze omezené informace. Ve většině případů hlášených předávkování nebyly pozorovány žádné další nežádoucí účinky. V případě náhodného nebo úmyslného předávkování však mají být pacienti pečlivě sledováni a má jim být poskytnuta

symptomatická a podpůrná léčba. Není k dispozici žádné antidotum. Maximální dávka velaglucerasy alfa v klinických studiích byla 60 jednotek/kg (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva – enzymy
ATC kód: A16AB10.

Gaucherova choroba je autozomálně recesivní porucha způsobená mutacemi v genu GBA, které vedou k nedostatku lysozomálního enzymu beta-glukocerebrosidasy. Tato enzymová deficiencie má za následek hromadění glukocerebrosidu především v makrofázích, což vede ke vzniku pěnových buněk neboli „Gaucherových buněk“. Klinické rysy tohoto lysozomálního strádavého 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 silné bolesti v kostech (tzv. kostní krize). Depozita v kostní dřeni a sekvestrace ve slezině vedou ke klinicky významné anemii a trombocytopenii.

Léčivou látkou přípravku VPRIV je velaglucerasa alfa, která se vyrábí technologií aktivace genů v lidské buněčné linii. Velaglucerasa 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 glukocerebrosidasa. Obsahuje 5 potenciálních N-glykosylačních míst, z nichž jsou čtyři obsazená. Velaglucerasa 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.

Velaglucerasa alfa doplňuje nebo nahrazuje beta-glukocerebrosidasu, enzym katalyzující hydrolýzu glukocerebrosidu na glukózu a ceramid v lysozomu, a snižuje tak množství nahromaděného glukocerebrosidu a koriguje patofyziologii Gaucherovy choroby. Velaglucerasa 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 9měsíční 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 velaglucerasa 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 velaglucerasou 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 velaglucerasou alfa se všichni pacienti kvalifikovali pro postupné snížení dávky velaglucerasy 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 12měsíční randomizovaná, dvojité zaslepená studie účinnosti s paralelními skupinami, která zahrnovala 25 pacientů ve věku 4 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 anemie spojené s Gaucherovou chorobou a buď trombocytopenie nebo organomegalie. Pacienti byli randomizováni k léčbě velaglucerasou alfa v dávce buď 45 jednotek/kg (n=13) nebo 60 jednotek/kg (n=12) podávané každý druhý týden.

Velaglucerasa 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 1,46násobku na 1,22násobek normálu (průměrné snížení o 17 %) a objem sleziny se snížil z 14,0násobku na 5,75násobek normálu (průměrné snížení o 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 1,40násobku na 1,24násobek normálu (průměrné snížení o 6 %) a objem sleziny se snížil z 14,5násobku na 9,50násobek normálu (průměrné snížení o 40 %).

Studie 039 byla 9měsíční randomizovaná, dvojité zaslepená, non-inferioritní studie účinnosti s paralelními skupinami a aktivním komparátorem (imiglucerasa), která zahrnovala 34 pacientů ve věku 4 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 anemie spojené s Gaucherovou chorobou a buď trombocytopenie nebo organomegalie. Pacienti dostávali buď 60 jednotek/kg velaglucerasy alfa (n=17) nebo 60 jednotek/kg imiglucerasy (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 velaglucerasou alfa. Pro toto zvýšení koncentrace hemoglobinu byla prokázána klinická a statistická non-inferiorita v porovnání s imiglucerasou (průměrný rozdíl ve změně od začátku léčby do 9 měsíců mezi léčbami [velaglucerasa alfa – imiglucerasa]: 0,135 g/dl). Nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly mezi velaglucerasou alfa a imiglucerasou ohledně změny počtu krevních destiček a objemu jater a sleziny po 9 měsících léčby velaglucerasou 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 imiglucerasou na VPRIV

Studie 034 byla 12měsíční otevřená studie bezpečnosti, která zahrnovala 40 pacientů ve věku 4 let a starších, kteří dostávali léčbu imiglucerasou v dávkách v rozmezí od 15 do 60 jednotek/kg během nejméně 30 po sobě jdoucích měsíců. Pacienti museli dostávat stabilní dávku imiglucerasy po dobu nejméně 6 měsíců před zařazením do studie. Léčba velaglucerasou alfa byla pacientům podávána ve stejném množství jednotek a stejném režimu jako jejich dávky imiglucerasy. Koncentrace hemoglobinu a počet krevních destiček byly hodnoceny jako změny v porovnání s hodnotami na začátku studie, který byl definován jako konec pacientovy léčby imiglucerasou.

U pacientů, kteří přešli z imiglucerasy na velaglucerasu 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 imiglucerasou, 6 dosud neléčených pacientů a 57 pacientů ve věku 65 let nebo starších (56/57 přešlo na velaglucerasu alfa z imiglucerasy). Pacientům přecházejícím z imiglucerasy byly podávány infuze velaglucerasy alfa každý druhý týden ve stejném množství jednotek jako imiglucerasa v rozmezí od 15 do 60 jednotek/kg. Pacientům přecházejícím z dávky <15 jednotek/kg imiglucerasy bylo podáváno 15 jednotek/kg velaglucerasy alfa.

U pacientů dříve léčených imiglucerasou byl medián počtu podaných infuzí velaglucerasy 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 studiích. Ke tvorbě protilátek proti velaglucerase alfa během studie došlo pouze u 1 ze 163 hodnocených pacientů.

U pacientů dříve léčených imiglucerasou 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 velaglucerasy 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 velaglucerasy alfa (n=39) - Průměrná změna od výchozího stavu (95% IS)	Pacienti léčeni imiglucerasou po dobu 9 měsíců a pak velaglucerasou alfa po dobu 15 měsíců (n=16) - Průměrná změna od výchozího stavu (95% IS)	Pacienti, kteří přešli z dlouhodobé léčby imiglucerasou na velaglucerasu alfa (n=38) - 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 jsou normalizované 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 dvojité RTG absorpciometrie lumbální páteře a krčku femuru. Mezi 31 dosud neléčenými dospělými pacienty, kteří podstupovali léčbu pomocí velaglucerasy 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 velaglucerasy alfa. Podobné výsledky byly zaznamenány u dříve neléčených pacientů, kteří dostávali 9 měsíců imiglucerasu a následně po dobu 15 měsíců velaglucerasu alfa. U pacientů, kteří přešli z dlouhodobého podávání imiglucerasy na velaglucerasu 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 velaglucerasy alfa na lineární růst. Podobné léčebné účinky byly pozorovány během 48 měsíců u pediatrické populace, která podstoupila 9 měsíců léčby imiglucerasou, následovaných podáváním velaglucerasy alfa. Pediatrické subjekty, které přešly z dlouhodobého podávání imiglucerasy na velaglucerasu 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.

Studie 402

Studie 402 byla otevřená studie fáze IV s jedním ramenem hodnotící účinek přípravku VPRIV na patologii související s kostmi u 21 dosud neléčených dospělých subjektů s Gaucherovou chorobou typu 1. Analýza primární účinnosti byla provedena u 16 subjektů, které ukončily 24měsíční léčbu přípravkem VPRIV s mediánem věku ve výchozím stavu 46 let a průměrným (SD) Z-skóre BMD ve výchozím stavu -1,93 (0,876).

V této studii byla primárním cílovým parametrem účinnosti změna od výchozího stavu do 24 měsíců v Z-skóre BMD lumbální páteře měřená metodou DXA. Byl pozorován pozitivní trend primárního cílového parametru účinnosti [změna v Z-skóre BMD lumbální páteře od výchozího stavu do 24 měsíců – průměr (SD) 0,17 (0,394), 95% IS -0,04, 0,38]; ale účinek nebyl statisticky významný (p-hodnota 0,1077). Po 1 roce léčby nebyl pozorován žádný relevantní účinek přípravku VPRIV na Z-skóre BMD lumbální páteře.

Sekundární cílové parametry [populace ITT: PP (pozorované případy)] uvedené v tabulce 3 níže byly ve shodě s předchozími studiemi.

Tabulka 3: Sekundární cílové parametry ve studii SHP-GCB-402 – průměr (SD) ve výchozím stavu, průměrná změna od výchozího stavu do 24 měsíců, 95% IS

Klinické parametry	Průměr (SD) ve výchozím stavu	Průměrná změna od výchozího stavu do 24 měsíců [95% IS]
Skóre zátěže kostní dřeně (BMB) (n=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Koncentrace hemoglobinu (g/dl) (n=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Počet krevních destiček ($\times 10^9/l$) (n=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Normalizovaný objem jater (% tělesné hmotnosti) (n=15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Normalizovaný objem sleziny (% tělesné hmotnosti) (n=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]
IS = interval spolehlivosti; SD = standardní odchylka		

Bezpečnostní profil se také shodoval s údaji z předchozích studií; nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály.

Pediatrická 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 velaglucerasou alfa při léčbě dříve neléčených dětí a dospívajících s Gaucherovou chorobou typu 3. V této multicentrické, otevřené studii byla v průběhu 12 měsíců podávána velaglucerasa 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 velaglucerasy 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 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

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 velaglucerase alfa. Z tohoto důvodu nebylo možné vyhodnotit účinek protilátkové odpovědi na farmakokinetický profil velaglucerasy alfa.

Absorpce

Sérové koncentrace velaglucerasy alfa rychle stoupaly během prvních 20 minut 60minutové 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 velaglucerasy 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

Velaglucerasa 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 velaglucerasy alfa ze séra (průměr 6,7 až 7,6 ml/min/kg) je konzistentní s rychlým vychytáváním velaglucerasy alfa do makrofágů prostřednictvím manózových receptorů.

Eliminace

U pediatrických pacientů (n=7, věkové rozmezí 4 až 17 let) se rozmezí clearance velaglucerasy 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 (viz bod 4.6).

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

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

Velikosti balení: 1, 5 a 25 injekčních lahviček. Každá injekční lahvička obsahuje 400 jednotek prášku pro infuzní roztok.

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 0,2 nebo 0,22 µm filtr.

Je nutné dodržovat aseptické postupy.

Přípravek VPRIV je třeba připravit následujícím způsobem:

1. Počet injekčních lahviček, které se mají použít k rekonstituci, se určí individuálně na základě pacientovy tělesné hmotnosti a předepsané dávky.
2. Potřebné injekční lahvičky se vyjmou z chladničky. Jedna injekční lahvička o obsahu 400 jednotek se rekonstituuje pomocí 4,3 ml sterilní vody pro injekci.
3. Po rekonstituci je třeba obsah injekční lahvičky jemně promíchat. Lahvičky se nemají 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 má být čirý až lehce opalizující a bezbarvý; roztok se nemá 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. Naředěný roztok se má jemně promíchat. Nemá se protřepávat. Infuze má 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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irsko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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: 23. července 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2024

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