

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VPRIV 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 400 jednostek* welagluceraży alfa**.

Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek welagluceraży alfa.

*Jednostka aktywności enzymu definiowana jest jako ilość enzymu potrzebna do przetworzenia jednego mikromola *p*-nitrofenylo β -D-glukopiranozydu w *p*-nitrofenol w ciągu jednej minuty w temperaturze 37°C.

**wytwarzana w linii komórek ludzkiego fibroblastu HT-1080 za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 12,15 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub białawy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy VPRIV jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem VPRIV powinna być nadzorowana przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu wynosi 60 jednostek/kg mc. i jest podawana co dwa tygodnie.

Dawka może być zmodyfikowana indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o osiągnięte i utrzymane cele terapeutyczne. W badaniach klinicznych przetestowano dawki od 15 do 60 jednostek/kg mc., podawane co dwa tygodnie. Dawek większych niż 60 jednostek/kg mc. nie badano.

Pacjenci aktualnie leczeni w związku z chorobą Gauchera typu I za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imigluceraży mogą przejść na terapię produktem VPRIV stosując taką samą dawkę i taką samą częstość dawkowania.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni taką samą dawką (od 15 do 60 jednostek/kg mc.), jak inni dorośli pacjenci (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Na podstawie aktualnej wiedzy dotyczącej farmakokinetyki i farmakodynamiki welagluceraży alfa, nie zaleca się dostosowania dawki produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie aktualnej wiedzy dotyczącej farmakokinetyki i farmakodynamiki welagluceraży alfa, nie zaleca się dostosowania dawki produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Dwudziestu spośród 94 pacjentów (21%), którzy otrzymywali welaglucerażę alfa podczas badań klinicznych było w wieku dziecięcym lub młodzieńczym (od 4 do 17 lat). Profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów pediatrycznych i dorosłych były podobne (więcej informacji, patrz punkt 5.1). Dane z populacji dzieci i młodzieży dotyczące infuzji podawanych w warunkach domowych przez pacjenta lub opiekuna pacjenta są bardzo ograniczone.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności welagluceraży alfa u dzieci w wieku do 4 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do stosowania wyłącznie w infuzji dożylniej.

Należy podawać w postaci 60-minutowej infuzji dożylniej.

Należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,2 lub 0,22 μm .

Podawanie produktu leczniczego w warunkach domowych przez fachowego pracownika personelu medycznego lub podawanie samodzielne (tj. podawanie przez opiekuna pacjenta lub przez samego pacjenta) może być rozważane u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej trzy infuzje i dobrze je tolerowali. Decyzja o przejściu przez pacjenta do podawania infuzji w warunkach domowych powinna zostać podjęta po dokonaniu oceny i zaleceniu przez lekarza prowadzącego. Zwłaszcza samodzielne podawanie leku powinno być ściśle monitorowane przez lekarza prowadzącego i powinno odbywać się w obecności odpowiedzialnej osoby dorosłej.

Lekarz prowadzący musi mieć pewność, że osoba, która będzie podawać welaglucerażę alfa w domu, jest odpowiednio przeszkolona. Podczas podawania leku w warunkach domowych nie należy zmieniać dawkowania ani szybkości infuzji bez wiedzy lekarza prowadzącego. Podczas podawania welagluceraży alfa należy zapewnić odpowiednie zaplecze medyczne, w tym obecność personelu odpowiednio przeszkolonego w zakresie czynności ratunkowych. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ostra reakcja, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4). W takiej sytuacji może zająć konieczność podawania kolejnych infuzji w szpitalu.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

U pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym objawy reakcji anafilaktycznej. Większość reakcji nadwrażliwości zwykle występuje w ciągu 12 godzin od infuzji. Najczęściej zgłaszanymi objawami reakcji nadwrażliwości są nudności, wysypka, duszność, ból pleców, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej (w tym uczucie ucisku w klatce piersiowej), pokrzywka, ból stawów oraz ból głowy.

Reakcje związane z podaniem infuzji

Reakcję związaną z podaniem infuzji definiuje się jako każde działanie niepożądane występujące w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia infuzji welagluceraży alfa. Reakcje związane z podaniem infuzji (ang. *infusion related reactions*, IRR) były najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi u pacjentów leczonych podczas badań klinicznych. Reakcje IRR mają zazwyczaj charakter nadwrażliwości. Najczęściej zgłaszanymi objawami reakcji nadwrażliwości są nudności, wysypka, duszność, ból pleców, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej (w tym uczucie ucisku w klatce piersiowej), pokrzywka, ból stawów oraz ból głowy. U pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano objawy reakcji anafilaktycznej. Oprócz objawów charakterystycznych dla reakcji nadwrażliwości, IRR może objawiać się zmęczeniem, zawrotami głowy, gorączką, podwyższonym ciśnieniem krwi, świądem, niewyraźnym widzeniem lub wymiotami. U pacjentów uprzednio nieleczonych, większość reakcji związanych z podaniem infuzji występowała w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii.

Zapobieganie reakcjom związanym z podaniem infuzji, w tym reakcjom nadwrażliwości i ich leczenie

Leczenie reakcji związanych z podaniem infuzji powinno być uzależnione od ciężkości danej reakcji i składać się ze spowolnienia szybkości wlewu, terapii produktami leczniczymi, takimi jak leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i (lub) kortykosteroidy, i (lub) przerwania i ponownego rozpoczęcia leczenia z wydłużonym czasem podawania infuzji.

Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych, podczas podawania welagluceraży alfa należy zapewnić odpowiednie zaplecze medyczne, w tym obecność personelu odpowiednio przeszkolonego w zakresie czynności ratunkowych. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ostra reakcja, w szpitalu lub w domu, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie. Jeśli reakcja anafilaktyczna wystąpiła podczas podawania produktu leczniczego w domu, należy rozważyć możliwość kontynuowania leczenia w szpitalu.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których wcześniej wystąpiły objawy nadwrażliwości podczas stosowania welagluceraży alfa lub innej enzymatycznej terapii zastępczej.

Leczenie zapobiegawcze lekami antyhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami może zapobiec kolejnym reakcjom w przypadkach, w których konieczne było zastosowanie leczenia objawowego.

Immunogenność

Powstawanie przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa może być związane z reakcjami związanymi z podaniem infuzji, w tym alergicznymi reakcjami nadwrażliwości. Podczas badań klinicznych przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu u jednego spośród 94 pacjentów (1%) wykształciły się przeciwciała klasy IgG przeciw welaglucerazie alfa. W tym pojedynczym przypadku, przeciwciała

te zostały określone jako neutralizujące w badaniu *in vitro*. U żadnego z pacjentów nie wykształciły się przeciwciała klasy IgE przeciw welaglucerazie alfa.

Po wprowadzeniu do obrotu

W trakcie przedłużonego badania po wprowadzeniu do obrotu u jednego pacjenta wykształciły się przeciwciała IgG przeciwko produktowi leczniczemu VPRIV. Ponadto po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono kilka przypadków wykształcenia się przeciwciał neutralizujących i braku działania.

Jeśli lekarz podejrzewa brak/zanik działania leku, który może mieć związek z wykształceniem się przeciwciał, może zdecydować o wykonaniu u pacjenta badania na obecność przeciwciał. Aby uzyskać więcej informacji na temat zlecenia badań na obecność przeciwciał, należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym, pisząc na adres medinfoEMEA@takeda.com.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 12,15 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 0,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Pacjentki z chorobą Gauchera, które zajądą w ciążę mogą doświadczyć okresowego zwiększenia aktywności choroby podczas ciąży i porodu. W przypadku kobiet z chorobą Gauchera planujących ciążę, zaleca się przeprowadzenie analizy ryzyka i korzyści.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania welaglucerazy alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny/zarodkowy, poród lub rozwój poporodowy. Dla zindywidualizowania terapii konieczne jest dokładne monitorowanie ciąży i obrazu klinicznego choroby Gauchera. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu leczniczego kobietom w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania welaglucerazy alfa lub jej metabolitów do mleka ludzkiego. Welagluceraza jest syntetyczną formą beta-glukocerebrozydazy, która jest naturalnym składnikiem mleka ludzkiego. Badania innych form tego enzymu wykazały ich bardzo niskie poziomy w mleku ludzkim. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu VPRIV, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

VPRIV nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi leku, które wystąpiły u pacjentów podczas badań klinicznych były reakcje nadwrażliwości (2,1%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z podaniem infuzji (39,4%). Najczęściej obserwowanymi objawami reakcji związanych z podaniem infuzji były: ból głowy, zawroty głowy, obniżone ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi, mdłości, zmęczenie/astenia, oraz gorączka/podwyższona temperatura ciała (więcej informacji, patrz punkt 4.4). Jedyne działanie niepożądane, które doprowadziło do przerwania leczenia było reakcją związaną z podaniem infuzji.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane, które zgłoszono u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I. Informacje przedstawione są według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z terminologią MedDRA. Częstość definiowana jest jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Zgłoszone działania niepożądane produktu VPRIV, które wystąpiły u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości (w tym alergiczne zapalenie skóry oraz reakcje anafilaktyczne*/anafilaktoidalne)	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie*
Zaburzenia serca		częstoskurcz	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność*	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, obniżone ciśnienie krwi, zaczerwienienie twarzy	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha/ból nadbrzusza	mdłości	wymioty*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka, świąd*	

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kości, ból stawów, ból pleców		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcja związana z podaniem infuzji, astenia/zmęczenie, gorączka/ podwyższona temperatura ciała	uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej*	
Badania diagnostyczne		wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), obecność przeciwciał neutralizujących	

*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wymioty

W niektórych przypadkach wymioty mogą być nasilone lub ciężkie. Wymioty najczęściej występują podczas infuzji i do 24 godzin od jej zakończenia.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu VPRIV w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w wieku 65 lat i starszych był podobny do profilu obserwowanego u innych pacjentów dorosłych.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu VPRIV w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące przedawkowania welagluceraży alfa. W większości przypadków, gdy zostało zgłoszone przedawkowanie, nie obserwowano żadnych dodatkowych działań niepożądanych. Jednak w razie przypadkowego lub celowego przedawkowania pacjenci powinni być

uważnie obserwowani, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Antidotum nie jest dostępne. Maksymalna dawka welagluceraży alfa stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 60 jednostek/kg mc. (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy, kod ATC: A16AB10.

Choroba Gauchera jest zaburzeniem dziedziczonym autosomalnie recesywnie spowodowanym mutacjami w genie GBA, powodującym niedobór enzymu lizosomalnego, beta-glukocerebrozydazy. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia się glukocerebrozydu głównie w makrofagach, powodując powstawanie komórek piankowatych zwanych „komórkami Gauchera”. Jest to lizosomalna choroba spichrzeniowa (ang. *lysosomal storage disorder*, LSD), której objawy kliniczne są odzwierciedleniem występowania komórek Gauchera w wątrobie, śledzionie, szpiku kostnym, kośćcu oraz płucach. Nagromadzenie glukocerebrozydu w wątrobie i śledzionie prowadzi do organomegalii. Zajęcie kości przez proces chorobowy powoduje anomalie i deformacje szkieletu, a także napadowe bóle kostne. Złogi w szpiku kostnym i sekwestracja śledziony prowadzą do istotnej klinicznie niedokrwistości i małopłytkowości.

Substancją czynną produktu leczniczego VPRIV jest welagluceraza alfa, która jest wytwarzana przy pomocy technologii aktywacji genów w ludzkiej linii komórkowej. Welagluceraza alfa jest glikoproteiną. Monomer ma masę około 63 kDa, posiada 497 aminokwasów i taką samą sekwencję aminokwasów co występujący naturalnie ludzki enzym - glukocerebrozydaza. Istnieje 5 potencjalnych miejsc N-glikozylacji, z których cztery są zajęte. Welagluceraza alfa jest wytwarzana tak, aby zawierała głównie glikany bogate w mannozę i wspomagała internalizację enzymu przez docelowe komórki fagocytarne za pośrednictwem receptora mannozy.

Welagluceraza alfa uzupełnia niedobór lub zastępuje beta-glukocerebrozydazę, enzym, który jest katalizatorem hydrolizy glukocerebrozydu do glukozy i ceramidu w lizosomie, obniżając w ten sposób ilość nagromadzonego glukocerebrozydu i korygując patofizjologię leżącą u podstaw choroby Gauchera. Welagluceraza alfa podwyższa stężenie hemoglobiny i liczbę płytek krwi, oraz zmniejsza objętość wątroby i śledziony u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

Pacjentom włączonym do badań 025EXT i 034 zaproponowano terapię w warunkach domowych. W badaniu 025EXT, 7 spośród 10 pacjentów co najmniej raz otrzymało terapię w warunkach domowych w trakcie leczenia trwającego 60 miesięcy. W badaniu 034, 25 spośród 40 pacjentów co najmniej raz otrzymało terapię w warunkach domowych w trakcie badania trwającego 12 miesięcy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania u pacjentów uprzednio nieleczonych

Badanie 025 było trwającym 9 miesięcy otwartym badaniem na grupie 12 dorosłych (≥ 18 lat) pacjentów uprzednio nieleczonych enzymatyczną terapią zastępczą (definiowanych, jako pacjenci, którzy nie byli leczeni tą terapią przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem badania). Welaglucerażę alfa początkowo podawano w dawkach rosnących u 3 pierwszych pacjentów (15, 30, 60 jednostek/kg mc.), natomiast pozostałych 9 pacjentów rozpoczęło leczenie dawką 60 jednostek/kg mc.

Klinicznie istotne poprawy parametrów od poziomu wyjściowego obserwowano w stężeniu hemoglobiny i liczbie płytek krwi już w 3 miesiącu, a w objętości wątroby i śledziony zarówno w 6, jak i w 9 miesiącu od rozpoczęcia terapii welaglucerażą alfa.

Dziesięciu pacjentów, którzy zakończyli badanie 025, zostało włączonych do otwartego badania będącego przedłużeniem badania głównego (025EXT). Ośmiu z nich ukończyło badanie. Po co najmniej 12 miesiącach nieprzerwanej terapii welaglucerażą alfa, wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani do stopniowanego zmniejszenia dawki welagluceraży alfa z 60 do 30 jednostek/kg mc., po osiągnięciu co najmniej 2 z 4 celów terapeutycznych wyznaczonych na „rok 1” enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu choroby Gauchera typu I. Pacjenci otrzymywali dawki w zakresie od 30 do 60 jednostek/kg mc. (mediana dawki wynosiła 35 jednostek/kg mc.) co drugi tydzień przez okres do 84 miesięcy (7 lat). Wykazywano długotrwałą aktywność kliniczną leku podczas trwania leczenia, objawiającą się zwiększeniem stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi oraz zmniejszeniem objętości wątroby i śledziony.

Do 57 miesiąca u 8 na 8 pacjentów osiągnięto zmniejszenie obciążenia szpiku kostnego (ang. *Bone Marrow Burden*, BMB) o co najmniej 2 punkty w ocenie kręgosłupa lędźwiowego przeprowadzonej za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Poprawę w stosunku do pomiaru wyjściowego w zakresie ocen wskaźnika punktowego Z średniej gęstości mineralnej kości (BMD) kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej obserwowano odpowiednio po 24 miesiącu (0,4; 95% przedział ufności 0,1, 0,7) i po 33 miesiącu (0,4; 95% przedział ufności 0,2, 0,6). Po siedmiu latach leczenia średnie zwiększenie w stosunku do pomiaru wyjściowego w zakresie ocen wskaźnika punktowego Z wynosiło 0,7 (95% przedział ufności 0,4, 1,0) dla kręgosłupa lędźwiowego i 0,5 (95% przedział ufności 0,2, 0,7) dla szyjki kości udowej. U żadnego z pacjentów nie pogorszyła się gęstość kości wg klasyfikacji WHO w porównaniu do pomiaru wyjściowego.

Badanie 032 było trwającym 12 miesięcy randomizowanym badaniem skuteczności prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w równoległych grupach, do którego włączono 25 pacjentów w wieku 4 lat i starszych, którzy nie byli uprzednio leczeni enzymatyczną terapią zastępczą (definiowanych, jako pacjenci, którzy nie byli leczeni tą terapią przez co najmniej 30 miesięcy przed włączeniem do badania). Warunkiem włączenia do badania było wystąpienie niedokrwistości spowodowanej chorobą Gauchera oraz małopłytkowością bądź organomegalii. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących welaglucerażę alfa w dawce 45 jednostek/kg mc. (N=13) lub 60 jednostek/kg mc. (N=12), co drugi tydzień.

Welagluceraża alfa podawana dożylnie w dawce 60 jednostek/kg mc. co drugi tydzień wykazała klinicznie znaczący wzrost parametrów od poziomu wyjściowego w odniesieniu do średniego stężenia hemoglobiny (+2,4 g/dl) i liczby płytek krwi (+50,9 $\times 10^9/l$), objętość wątroby zmniejszyła się z 1,46 do 1,22 razy większej niż normalna (średnie zmniejszenie o 17%), a objętość śledziony zmniejszyła się z 14,0 do 5,75 razy większej niż normalna (średnie zmniejszenie o 50%). Znaczący wzrost parametrów od poziomu wyjściowego obserwowano w grupie otrzymującej lek w dawce 45 jednostek/kg mc. w odniesieniu do stężenia hemoglobiny (+2,4 g/dl) i liczby płytek krwi (+40,9 $\times 10^9/l$), objętość wątroby spadła z 1,40 do 1,24 razy większej niż normalna (średnie zmniejszenie o 6%), a objętość śledziony spadła z 14,5 do 9,50 razy większej niż normalna (średnie zmniejszenie o 40%).

Badanie 039 było trwającym 9 miesięcy randomizowanym badaniem równoważności skuteczności, kontrolowane lekiem aktywnym (imiglucerazą), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w równoległych grupach, do którego włączono 34 pacjentów w wieku 4 lat i starszych, którzy nie byli uprzednio leczeni enzymatyczną terapią zastępczą (definiowanych, jako pacjenci, którzy nie byli leczeni tą terapią przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania). Warunkiem włączenia do badania było wystąpienie niedokrwistości spowodowanej chorobą Gauchera oraz małopłytkowości bądź organomegalii. Pacjenci otrzymywali welaglucerażę alfa w dawce 60 jednostek/kg mc. (N=17) lub imiglucerażę w dawce 60 jednostek/kg mc. (N=17), co drugi tydzień.

Średni całkowity wzrost stężenia hemoglobiny od poziomu wyjściowego wynosił 1,624 g/dl ($\pm$ SE 0,223) po 9 miesiącach terapii welaglucerażą alfa. Wykazano, że taki wzrost stężenia hemoglobiny jest klinicznie i statystycznie równoważny z wynikami dla imigluceraży (średnia różnica w leczeniu na podstawie zmiany od poziomu wyjściowego do 9 miesięcy [welagluceraża alfa – imigluceraża]: 0,135 g/dl). Nie było statystycznie znaczących różnic pomiędzy welaglucerażą alfa a imiglucerażą, ani w kwestii zmiany w liczbie płytek krwi czy objętości wątroby i śledziony po

9 miesiącach terapii welaglucerażą alfa, ani w kwestii szybkości pierwszej zmiany stężenia hemoglobiny (definiowanej, jako wzrost o 1 g/dl od poziomu wyjściowego).

Badanie przeprowadzone wśród pacjentów, u których terapię imiglucerażą zastąpiono terapią produktem leczniczym VPRIV

Badanie 034 było trwającym 12 miesięcy otwartym badaniem nad bezpieczeństwem stosowania leku, do którego włączono 40 pacjentów w wieku 4 lat i starszych, którzy otrzymywali terapię imiglucerażą w dawkach od 15 do 60 jednostek/kg mc. przez okres co najmniej 30 kolejnych miesięcy. Warunkiem przystąpienia do badania było otrzymywanie przez pacjenta stałej dawki imigluceraży przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Terapię welaglucerażą alfa była podawana według tej samej liczby jednostek i schematu dawkowania co terapia imiglucerażą. Stężenie hemoglobiny i liczba płytek krwi były oceniane, jako zmiany od poziomu wyjściowego, definiowanego jako moment zakończenia przez pacjenta terapii imiglucerażą.

U pacjentów, u których imiglucerażę zastąpiono terapią welaglucerażą alfa, stężenie hemoglobiny oraz liczba płytek krwi utrzymywały się na poziomach terapeutycznych przez okres 12 miesięcy leczenia.

Badanie 058 było otwartym badaniem klinicznym oceniającym bezpieczeństwo stosowania przeprowadzonym u 211 pacjentów, w tym u 205 pacjentów wcześniej leczonych imiglucerażą i 6 nieleczonych wcześniej pacjentów i 57 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (imiglucerażę zmieniono na welaglucerażę alfa u 56/57 pacjentów). Pacjenci wcześniej leczeni imiglucerażą otrzymywali infuzję welagluceraży alfa co drugi tydzień w takiej samej ilości jednostek jak imigluceraża w zakresie od 15 do 60 jednostek/kg mc. Pacjenci otrzymujący wcześniej dawkę <15 jednostek/kg mc. imigluceraży otrzymywali 15 jednostek/kg mc. welagluceraży alfa.

Pacjenci wcześniej leczeni imiglucerażą otrzymywali medianę 8 infuzji welagluceraży alfa z medianą czasu leczenia wynoszącą 15,1 tygodnia. Profil bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów był podobny do obserwowanego w innych badaniach klinicznych. Podczas badania tylko u jednego pacjenta na 163 ocenianych pojawiły się przeciwciała przeciwko welaglucerażom alfa.

Średnie stężenie hemoglobiny i liczba płytek u pacjentów wcześniej leczonych imiglucerażą utrzymywały się podczas całego badania i pozostawały w zakresie prawidłowych wartości.

Badanie uzupełniające 044

Łącznie 95 pacjentów (73 dorosłych i 22 dzieci), którzy uczestniczyli w badaniach 032, 034 i 039 zostało włączonych do otwartego badania uzupełniającego i było leczonych welaglucerażą alfa. 57 pacjentów dotychczas było nieleczonych. Wszyscy pacjenci otrzymywali ETZ przez co najmniej 2 lata i byli objęci obserwacją średnio przez 4,5 roku (min. 2,3 roku, maksymalnie 5,8 roku).

Podczas tego badania u pacjentów wcześniej nieleczonych oceniano po 24 miesiącach leczenia stężenie hemoglobiny, liczbę płytek krwi, objętość wątroby i objętość śledziony. Wyniki przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Wyniki po 24 miesiącach – zmiana od pomiaru wyjściowego – badanie 044 przeprowadzone na populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT)

Parametr kliniczny	Łączna grupa pacjentów otrzymujących welaglucerażę alfa (N=39) - Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego (95% przedział ufności)	Pacjenci leczeni imiglucerażą przez 9 miesięcy, a następnie welaglucerażą alfa przez 15 miesięcy (N=16) - Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego (95% przedział ufności)	Pacjenci, którym zmieniono leczenie z długotrwałego leczenia imiglucerażą na leczenie welaglucerażą alfa (N=38) - Średnia zmiana od pomiaru wyjściowego (95% przedział ufności)
Stężenie hemoglobiny (g/dl)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$)	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Znormalizowana objętość wątroby* (%BW)	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)
Znormalizowana objętość śledziony* (%BW) [§]	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; - 0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)
[§] Z pominięciem pacjentów po usunięciu śledziony. N=30, 6 i 34 dla 3 powyższych grup. *Objętość wątroby i śledziony jest normalizowana jako procentowa wartość masy ciała. Zdrową śledzionę określa się jako stanowiącą 0,2% masy ciała; zdrową wątrobę określa się jako stanowiącą 2,5% masy ciała Uwaga: Zastosowano imputację dla okresowo brakujących danych.			

W tym badaniu BMD oceniano za pomocą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej. Wśród 31 wcześniej nieleczonych pacjentów dorosłych otrzymujących welaglucerażę alfa, średni wskaźnik punktowy Z BMD kręgosłupa lędźwiowego w pomiarze wyjściowym wynosił -1,820 (95% przedział ufności: -2,21; -1,43) i zwiększył się o 0,62 (95% przedział ufności: 0,39; 0,84) od pomiaru wyjściowego po 24 miesiącach leczenia welaglucerażą alfa. Podobne wyniki obserwowano u pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy otrzymywali imiglucerażę przez 9 miesięcy, a następnie przez 15 miesięcy welaglucerażę alfa. U pacjentów, którym zmieniono długotrwałe leczenie imiglucerażą na leczenie welaglucerażą alfa, wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego utrzymywała się na niezmiennym poziomie po 24 miesiącach. Dla odróżnienia, nie zauważono żadnej istotnej różnicy w zakresie wartości BMD szyjki kości udowej.

U dzieci i młodzieży (objętych badaniem w wieku od 4 do 17 lat) zwiększenie średniego wskaźnika punktowego Z wzrostu obserwowano przez 60 miesięcy leczenia w łącznej populacji wcześniej nieleczonej, co sugeruje korzystne działanie leczenia welaglucerażą alfa na wzrost liniowy. Podobne wyniki leczenia obserwowano przez 48 miesięcy u dzieci i młodzieży, które przez 9 miesięcy otrzymywały imiglucerażę, a następnie welaglucerażę alfa. U dzieci i młodzieży, którym zmieniono długotrwałe leczenie imiglucerażą na welaglucerażę alfa podczas badania 034, obserwowano większe średnie wskaźniki punktowe Z wzrostu podczas pomiaru wyjściowego i w miarę upływu czasu średni wskaźnik punktowy Z wzrostu u tych dzieci pozostawał stabilny.

Taki wpływ leczenia na stężenie hemoglobiny, liczbę płytek krwi, objętości narządów, gęstość mineralną kości i wzrost utrzymywał się do końca badania.

Badanie 402

Badanie 402 było otwartym, jednoramiennym badaniem Fazy IV, w którym oceniano wpływ produktu leczniczego VPRIV na patologiczne zmiany kostne u 21 nieleczonych wcześniej dorosłych osób z chorobą Gauchera typu 1. Analizę pierwotną skuteczności przeprowadzono u 16 osób, które ukończyły 24 miesięczne leczenie produktem leczniczym VPRIV, przy czym mediana wieku na wizycie początkowej wynosiła 46 lat, a średni (SD) wskaźnik punktowy Z BMD na wizycie początkowej wynosił -1,93 (0,876).

W tym badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności była zmiana wskaźnika punktowego Z LS BMD mierzona metodą DXA od wizyty początkowej do 24 miesięcy. Zaobserwowano pozytywny trend dla pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności [zmiana wskaźnika punktowego Z LS BMD na wizycie początkowej do średniej (SD) po 24 miesiącach 0,17 (0,394), 95% CI -0,04, 0,38]; ale efekt nie był statystycznie istotny (wartość $p = 0,1077$). Po 1 roku leczenia nie zaobserwowano istotnego wpływu produktu leczniczego VPRIV na wskaźnik punktowy Z LS BMD.

Drugorzędowe punkty końcowe [populacja ITT: OC (przypadki obserwowane)], jak przedstawiono w Tabeli 3 poniżej, były zgodne z wcześniejszymi badaniami.

Tabela 3: Drugorzędowe punkty końcowe w badaniu SHP-GCB-402 – średnia (SD) na wizycie początkowej, średnia zmiana od wizyty początkowej do miesiąca 24, 95% CI

Parametry kliniczne	Średnia na wizycie początkowej (SD)	Średnia zmiana od wizyty początkowej do miesiąca 24 [95% CI]
Wskaźnik obciążenia szpiku kostnego (BMB) (n = 13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Stężenie hemoglobiny (g/dl) (n = 18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$) (n = 16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Znormalizowana objętość wątroby (%BW) (n = 15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Znormalizowana objętość śledziony (%BW) (n = 15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]
CI = przedział ufności; SD = odchylenie standardowe		

Profil bezpieczeństwa był również zgodny z danymi z poprzednich badań; nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku w grupie wiekowej od 4 do 17 lat jest poparte danymi z kontrolowanych badań przeprowadzonych wśród pacjentów dorosłych i pediatrycznych [20 spośród 94 (21%)]. Profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów pediatrycznych i dorosłych były podobne. W badaniach tych dopuszczono włączenie pacjentów w wieku 2 lata lub starszych, i przewiduje się, że profile bezpieczeństwa stosowania i skuteczności będą podobne u wszystkich pacjentów aż do najniższego wieku – 2 lat. Aczkolwiek nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 4 lat. Wpływ na wzrost oceniano w badaniu 044 (patrz punkt 5.1, *badanie dodatkowe 044*).

W celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania welagluceraży alfa w enzymatycznej terapii zastępczej u nieleczonych wcześniej dzieci i młodzieży z chorobą Gauchera typu III, przeprowadzono badanie HGT-GCB-068 fazy I/II. Było to wieloośrodkowe, badanie otwarte, w którym 6 pacjentom (w wieku od 2 do 17 lat w momencie włączenia do badania) z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu III podawano co drugi tydzień przez ponad 12 miesięcy welagluceraż alfa we wlewie dożylnym w dawce 60 U/kg mc.

W tym niewielkim badaniu rozpoznawczym, obserwacje dotyczące skuteczności w zakresie parametrów nieneurologicznych i profilu bezpieczeństwa welagluceraży alfa podawanej dożylnie u pacjentów z chorobą Gauchera typu III były spójne z obserwacjami u pacjentów z chorobą Gauchera typu I. W tym badaniu, za wyjątkiem jednego pacjenta, nie obserwowano znaczącej poprawy w zakresie objawów neurologicznych choroby Gauchera typu III.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego VPRIV we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rozpoznaniem choroby Gauchera typu II (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie występowały żadne widoczne różnice w zakresie parametrów farmakokinetycznych u mężczyzn i kobiet z chorobą Gauchera typu I. U żadnego z pacjentów biorących udział w badaniach farmakokinetyki nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa w dniach przeprowadzania oceny farmakokinetycznej. W związku z tym, nie była możliwa ocena wpływu reakcji przeciwciał na profil farmakokinetyczny welagluceraży alfa.

Wchłanianie

Stężenie welagluceraży alfa w surowicy wzrastało gwałtownie przez pierwsze 20 minut 60-minutowej infuzji, a następnie osiągało poziom stały, natomiast stężenie maksymalne (C_{max}) było zwykle osiągane między 40 a 60 minutą od rozpoczęcia infuzji. Po zakończeniu wlewu, stężenie welagluceraży alfa w surowicy gwałtownie spadało według jednofazowego lub dwufazowego schematu, a średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) mieścił się w przedziale od 5 do 12 minut dla dawek 15, 30, 45 i 60 jednostek/kg mc.

Dystrybucja

Welagluceraża alfa wykazywała prawie liniowy (tj. pierwszego rzędu) profil farmakokinetyczny, a stężenie maksymalne (C_{max}) i pole pod krzywą (AUC) wzrastały prawie proporcjonalnie do dawki, w przedziale dawek od 15 do 60 jednostek/kg mc. Objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła około 10% masy ciała. Wysoki klirens welagluceraży alfa z surowicy (średnio od 6,7 do 7,6 ml/min/kg) jest zgodny z gwałtownym wychwytem welagluceraży alfa do makrofagów poprzez receptory mannozy.

Eliminacja

Zakres klirensu welagluceraży alfa u pacjentów pediatrycznych (N=7, wiek od 4 do 17 lat) mieścił się w zakresie wartości klirensu u pacjentów dorosłych (N=15, wiek od 19 do 62 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Cytrynian sodu dwuwodny (E331)
Kwas cytrynowy jednowodny (E330)
Polisorbat 20

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Rekonstruowany i rozcieńczony roztwór do infuzji:

Roztwór wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny, przy przechowywaniu w temperaturze od 2°C do 8°C chroniąc od światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik, a czas przechowywania nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiołka (szkło typu I) o pojemności 20 ml, zamykana korkiem (z gumy butylowej pokrytej warstwą polimerów fluorowych), jednoczęściowym kapsłem i zdejmowanym wieczkiem.

Opakowania zawierające 1, 5 i 25 fiołek. Każda fiołka zawiera 400 jednostek proszku do sporządzenia roztworu do infuzji.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy VPRIV wymaga rekonstrukcji i rozcieńczenia, i jest przeznaczony do podawania wyłącznie w infuzji dożyłnej. Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku i podawany jest przez filtr o średnicy porów 0,2 lub 0,22 µm.

Należy stosować technikę aseptyczną.

Produkt leczniczy VPRIV musi być przygotowywany w następujący sposób:

1. Liczbę fiołek przeznaczonych do rekonstrukcji ustala się na podstawie masy ciała danego pacjenta i jego indywidualnego schematu dawkowania.
2. Z lodówki wyjmuje się potrzebną ilość fiołek. Każda fiołka zawierająca 400 jednostek produktu rozpuszczana jest w 4,3 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
3. Po rekonstrukcji, fiołki należy delikatnie wymieszać. Nie należy wstrząsać fiołek. Każda fiołka będzie zawierać ekstrahowalną objętość 4,0 ml (100 jednostek/ml).
4. Przed dalszym rozcieńczeniem, należy wzrokowo ocenić wygląd roztworu w fiołkach; roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący i bezbarwny; nie należy stosować roztworu, jeśli nastąpiła zmiana zabarwienia lub widoczne są obce cząstki stałe.

5. Wyliczoną objętość produktu leczniczego pobiera się z odpowiedniej liczby fiolek i rozcieńcza całą wymaganą objętość w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczonego do infuzji. Rozcieńczony roztwór należy delikatnie wymieszać. Nie należy go wstrząsać. Wlew należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od momentu rekonstytucji.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14 listopada 2024 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>.