

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18.01.2022 № 102
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15706/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ВПРІВ
(VPRIV)

Склад:

діюча речовина: velaglucerase alfa;

1 флакон містить 400 ОД велаглюцерази альфа;

допоміжні речовини: сахароза; натрію цитрат, дигідрат; лимонна кислота, моногідрат; полісорбат 20.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або білуватий порошок.

Після розведення – прозорий або злегка опалесцентний безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Препарати для лікування захворювань травного тракту і порушень обміну речовин. Ферменти.

Код АТХ А16А В10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

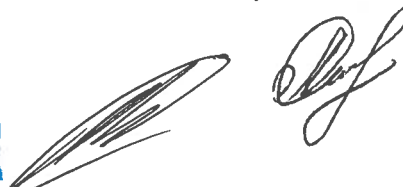
Хвороба Гоше являє собою аутосомне рецесивне захворювання, викликане мутацією гена глікоцереб्रोзидази, наслідком чого є недостатність лізосомального ферменту бета-глікоцереб्रोзидази. У пацієнтів з хворобою Гоше глікоцереброзид прогресивно накопичується в макрофагах, призводячи до клітинного перенасичення, росту пінистих клітин або клітин Гоше.

Захворювання належить до групи лізосомальних хвороб накопичення, клінічні прояви якого зумовлені розподілом клітин Гоше в органах та тканинах і включають розвиток органомегалії, деформацій та аномалій кісток скелета, кісткових кризів, іноді до вираженої анемії та тромбоцитопенії.

Велаглюцераза альфа – форма ферменту, отримана на лінії клітин людини за допомогою технології активації генів. Молекулярна маса мономера становить близько 63 кДа. Велаглюцераза – глікопротеїн, що включає 497 амінокислот і містить 5 N-пов'язаних глікозилізованих ділянок, 4 з яких заповнені глікозаміногліканами з високим вмістом манози. Манозні залишки дають змогу ферменту специфічно зв'язуватись з манозними рецепторами на клітинній поверхні, що призводить до клітинної інтерналізації ферменту, націленого на внутрішньоклітинні лізосоми, і подальшого катаболізму накопиченого глікоцеребброзиду.

Прийом велаглюцерази альфа заміщає бета-глікоцеребброзидазу, функцією якої є катаболізм глікоцеребброзиду з утворенням глюкози та цераміду у лізосомах, зменшує кількість

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



накопиченого глюкоцереброзиду і покращує патофізіологічний прояв хвороби Гоше типу I: збільшується концентрація гемоглобіну та загальне число тромбоцитів, зменшується об'єм печінки та селезінки.

Клінічна ефективність та безпека

Дослідження лікування хворих, які раніше не застосовували препарат

Дослідження 025 – відкрите 9-місячне дослідження за участю 12 дорослих (≥ 18 років) пацієнтів, які раніше не застосовували ензимну замісну терапію (тобто не перебували на ній хоча б за 12 місяців до початку дослідження). Впрів був початково призначений 3 пацієнтам у дозуванні у зростаючому порядку (15, 30, 60 ОД/кг), лікування інших 9 розпочали з 60 ОД/кг.

Від початку лікування спостерігали клінічно значуще збільшення концентрації гемоглобіну та загального числа тромбоцитів вже після 3 місяців, зменшення об'ємів печінки та селезінки відбулося після 6 і 9 місяців відповідно.

10 пацієнтів, які закінчили дослідження 025, взяли участь у відкритому розширеному дослідженні (025EXT), 8 з яких його завершили. Після як мінімум 12 місяців продовження лікування Впрівом, всім пацієнтам було зменшено дозу з 60 до 30 ОД/кг після досягнення хоча б 2 з 4 терапевтичних цілей «Року 1» ензимної замісної терапії хвороби Гоше I типу.

Пацієнти отримували дози, що варіювалися від 30 до 60 ОД/кг (середня доза 35 ОД/кг) 1 раз на два тижні протягом 84 місяців (7 років). Стійка клінічна активність була продемонстрована протягом лікування у вигляді покращення концентрації гемоглобіну, загального числа тромбоцитів і зменшення об'єму печінки та селезінки.

До 57-го місяця 8 з 8 пацієнтів досягли зниження щонайменше на 2 бали за шкалою навантаження кісткового мозку поперекового відділу хребта, що оцінювали за допомогою МРТ. Покращення середнього Z-показника поперекового відділу хребта та щільності кісткового матеріалу шийки стегна спостерігали вже на 24 (0,4; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,1, 0,7) та 33 місяці (0,4; 95 % ДІ 0,2, 0,6) відповідно. Після 7 років лікування середній рівень покращення Z-показників відносно початкових даних був 0,7 (95 % ДІ 0,4, 1,0) для поперекового відділу та 0,5 (95 % ДІ 0,2, 0,7) для шийки стегна. Жодного з пацієнтів не класифікували за жорсткішою системою ВООЗ за параметром щільності кісток відносно початкових даних.

Дослідження 032 – 12-місячне, рандомізоване, подвійно сліпе дослідження з паралельною групою дослідження ефективності у 25 пацієнтів віком від 2 років, які раніше не застосовували замісну ензимну терапію (тобто не отримували її як мінімум за 30 місяців до початку дослідження). Пацієнти також повинні були мати пов'язані з хворобою Гоше анемію та тромбоцитопенію чи органомегалію. Пацієнти рандомізовано отримували Впрів у дозі 45 ОД/кг (N = 13) чи 60 ОД/кг (N = 12) 1 раз на два тижні.

Введення велаглуцерази альфа у дозі 60 ОД/кг внутрішньовенно 1 раз у два тижні продемонструвало клінічно значуще збільшення середньої концентрації гемоглобіну (+2,4 г/дл), загальної кількості тромбоцитів ($+50,9 \times 10^9/\text{л}$) порівняно з початковими даними, об'єм печінки зменшився в 1,46–1,22 раза порівняно з нормальним (в середньому на 17 %), об'єм селезінки зменшився в 14,0–5,75 раза (в середньому на 50 %). При введенні 45 ОД/кг спостерігали значуще збільшення концентрації гемоглобіну (+2,4 г/дл), загального числа тромбоцитів ($+40,9 \times 10^9/\text{л}$) порівняно з початковими значеннями, об'єм печінки зменшився в



1,40–1,24 раза порівняно з нормальним (в середньому на 6 %), об'єм селезінки зменшився в 14,5–9,50 раза (в середньому на 40 %).

Дослідження 039 – 9-місячне, рандомізоване, подвійно сліпе дослідження відсутності меншої ефективності, із застосуванням активного препарату порівняння – іміглюцерази з паралельною групою дослідження ефективності, в якому брали участь 34 пацієнти віком від 2 років, які раніше не застосовували замісну ензимну терапію (тобто не отримували її як мінімум за 12 місяців до початку дослідження). Пацієнти також повинні були мати пов'язані з хворобою Гоше анемію та тромбоцитопенію чи органомегалію. Пацієнти отримували 60 ОД/кг (N = 17) лікарського засобу Впрів або 60 ОД/кг (N = 17) іміглюцерази 1 раз на два тижні. Середній абсолютний показник збільшення порівняно з початковим значенням для концентрації гемоглобіну був 1,624 г/дл ($\pm 0,223$) протягом 9 місяців лікування препаратом Впрів. Доведено, що дане підвищення концентрації гемоглобіну було клінічно та статистично не гірше за ефект іміглюцерази (середній показник зміни порівняно з початковою точкою за 9 місяців [Впрів – іміглюцераза]: 0,135 г/дл. Статистично значущі відмінності між лікарським засобом Впрів та іміглюцеразою щодо зміни загального числа тромбоцитів, об'єму печінки та селезінки протягом 9 місяців лікування, а також часу першої реакції гемоглобіну (визначається як збільшення на 1 г/дл від початкової точки) відсутні.

Дослідження за участю пацієнтів, що змінили лікування іміглюцеразою на лікування препаратом Впрів

Дослідження 034 – 12-місячне, відкрите дослідження безпеки за участю 40 пацієнтів віком від 2 років, які отримували іміглюцеразу у дозах від 15 до 60 ОД/кг протягом як мінімум 30 місяців без перерв. Доза мала бути стабільною хоча б останні 6 місяців до початку дослідження. Впрів вводився у такій же дозі та режимі, як і іміглюцераза. Зміни концентрації гемоглобіну та загальної кількості тромбоцитів розраховувались як зміни порівняно з початковими даними, які визначались наприкінці лікування іміглюцеразою. Пацієнтам, що отримували менше ніж 15 ОД/кг іміглюцерази, призначали 15 ОД/кг лікарського засобу Впрів.

У пацієнтів, які змінили лікування іміглюцеразою на лікування препаратом Впрів, показники концентрації гемоглобіну та загального числа тромбоцитів зберігались на терапевтичному рівні протягом 12 місяців лікування.

Дослідження 058 – відкрите клінічне дослідження безпеки за участю 211 пацієнтів, включаючи 205 пацієнтів, які раніше застосовували іміглюцеразу, та 6 пацієнтів, які раніше не отримували лікування. Вік 57 пацієнтів був понад 65 років (56 з яких попередньо приймали іміглюцеразу). Пацієнтам, які раніше приймали іміглюцеразу, призначали інфузії лікарського засобу Впрів 1 раз на два тижні в такому ж дозуванні, що й іміглюцеразу, від 15 до 60 ОД/кг.

Пацієнти, які попередньо застосовували іміглюцеразу, отримали в середньому 8 інфузій Впріву в середньому протягом 15,1 тижня. Профіль безпеки у цих пацієнтів був подібним тому, який спостерігали протягом клінічних досліджень. Лише у 1 зі 163 пацієнтів спостерігали утворення антитіл до велаглюцерази альфа протягом дослідження.

Середній показник концентрації гемоглобіну та загального числа тромбоцитів у пацієнтів, які раніше приймали іміглюцеразу, підтримувався протягом дослідження та залишався у межах вихідних інтервалів.

Розширене дослідження 044

Всі 95 пацієнтів (73 дорослих та 22 дитини), які брали участь у дослідженнях 032, 034 та 039, продовжили відкрите розширене дослідження. 57 пацієнтів раніше не отримували лікування.

Всі пацієнти отримували замісну ензимну терапію хоча б 2 роки та перебували під наглядом в середньому протягом 4,5 року (мінімум 2,3 року, максимум 5,8 року).

В цьому дослідженні концентрація гемоглобіну, загальне число тромбоцитів, об'єм печінки та селезінки визначались після 24 місяців лікування. Результати представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати після 24 місяців: зміни відносно початкової точки. Дослідження 044 популяції призначеного лікування.

Клінічні параметри	Загальна група пацієнтів, які приймали Впрів (N = 39)	Пацієнти, які приймали іміглюцеразу протягом 9 місяців, потім Впрів протягом 15 місяців (N = 16)	Пацієнти, які змінили довготривале лікування іміглюцеразою на терапію лікарським засобом Впрів (N = 38)
	- Середня зміна відносно початкового значення (95 % ДІ)	- Середня зміна відносно початкового значення (95 % ДІ)	- Середня зміна відносно початкового значення (95 % ДІ)
Концентрація гемоглобіну (г/дл)	2,75 (2,28; 3,22)	2,00 (1,25; 2,75)	-0,05 (-0,34; 0,25)
Загальне число тромбоцитів ($\times 10^9/\text{л}$)	87,85 (72,69; 103,00)	160,94 (117,22; 204,66)	9,03 (-2,60; 20,66)
Нормальний об'єм печінки* (% від маси тіла)	-1,21 (-1,50; -0,91)	-1,69 (-2,16; -1,21)	-0,03 (-0,10; 0,05)
Нормальний об'єм селезінки* (% від маси тіла) [§]	-2,66 (-3,50; -1,82)	-3,63 (-7,25; -0,02)	-0,11 (-0,19; -0,03)

[§] Виключаючи пацієнтів, яким було видалено селезінку. N = 30, 6 та 34 для трьох зазначених груп.

* Об'єм печінки та селезінки відображали по відношенню до маси тіла. Нормальна селезінка становить 0,2 % до маси тіла, печінка – 2,5 % до маси тіла.

Примітка: метод підстановки даних використовували у разі переривчастих даних.

У цьому дослідженні мінеральна щільність кісток була визначена шляхом двоенергетичної рентгенівської абсорбції поперекового відділу хребта та шийки стегна. У 31 пацієнта, які раніше не приймали Впрів, середнє Z-значення мінеральної щільності кісток поперекового відділу початково складало -1,820 (95 % ДІ: -2,21, -1,43) та зросло до 0,62 (95 % ДІ: 0,39, 0,84) протягом 24 місяців лікування. Аналогічні результати спостерігали у пацієнтів, які приймали 9 місяців іміглюцеразу, а згодом Впрів протягом 15 місяців. У пацієнтів, які змінили довготривале лікування іміглюцеразою на Впрів, значення мінеральної щільності кісток



поперекового відділу утримувалося протягом 24 місяців. Значущих змін показника мінеральної щільності кісток шийки стегна не спостерігалось.

У 9 дітей збільшення середнього Z-показника спостерігалось протягом 60 місяців лікування серед пацієнтів, що раніше не отримували лікування, що говорить про лінійне збільшення користі лікування. Аналогічні ефекти лікування спостерігали протягом 48 місяців у дітей, які раніше отримували іміглюцеразу протягом 9 місяців, а згодом перейшли на Впрів. Діти, які змінили довготривале лікування іміглюцеразою на Впрів, у дослідженні 034 мали вищий Z-показник на початковому рівні, який і залишався стабільним протягом всього часу.

Ці впливи лікування на показник гемоглобіну, загальне число тромбоцитів, об'єм органів, мінеральну щільність кісток та висоту залишалися на певному рівні до кінця дослідження.

Дослідження 402

Дослідження 402 було відкритим неконтрольованим дослідженням IV фази, в якому оцінювався вплив лікарського засобу Впрів на кісткову патологію у 21 дорослого пацієнта з хворобою Гоше 1-го типу, які раніше не отримували лікування. Первинний аналіз ефективності проводився у 16 суб'єктів, які завершили 24-місячне лікування лікарським засобом Впрів. На початку дослідження середній вік пацієнтів становив 46 років, а середнє значення Z-показника мінеральної щільності кісток дорівнювало -1,93 (0,876).

У цьому дослідженні первинною кінцевою точкою ефективності була зміна від вихідного рівня до 24 місяця Z-показника мінеральної щільності кісток поперекового відділу хребта, який визначали за допомогою методу двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA). Було виявлено позитивну тенденцію щодо первинної кінцевої точки ефективності [зміна середнього значення (SD) Z-показника мінеральної щільності кісток поперекового відділу хребта від вихідного рівня до 24 місяця становила 0,17 (0,394), 95 % ДІ -0,04, 0,38; але ефект не був статистично значущим (p-значення 0,1077). Через 1 рік лікування не було виявлено достовірного ефекту лікарського засобу Впрів на Z-показник мінеральної щільності кісток поперекового відділу хребта.

Вторинні кінцеві точки [популяція ITT (всі рандомізовані пацієнти, які отримали не менше однієї дози досліджуваного препарату): СК (спостережувані випадки)] відповідали попереднім дослідженням.

Таблиця 2: Вторинні кінцеві точки в дослідженні SHP-GCB-402 – середнє значення на вихідному рівні (SD), середня зміна від вихідного рівня до 24-го місяця, 95 % ДІ

Клінічні параметри	Середнє значення на вихідному рівні (SD)	Середня зміна від вихідного рівня до 24-го місяця [95 % ДІ]
Показник навантаження на кістковий мозок (ВМВ) (n = 13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Концентрація гемоглобіну (г/дл) (n = 18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Загальне число тромбоцитів ($\times 10^9/\text{л}$) (n = 16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Нормальний об'єм печінки	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]

(% від маси тіла) (n = 15)		
Нормальний об'єм селезінки (% від маси тіла) (n = 15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]
ДІ – довірчий інтервал; SD – стандартне відхилення		

Профіль безпеки відповідав даним попередніх досліджень; не було виявлено жодних нових сигналів щодо безпеки.

Діти

Застосування дітям від 4 до 17 років підтверджувалось результатом контрольованих досліджень за участю дорослих та дітей [20 з 94 (21 %)]. Профілі безпеки та ефективності були подібними у дітей та дорослих. Результати дослідження дозволяють призначати препарат дітям віком від 2 років. Очікується, що профіль ефективності та безпеки буде подібним аналогічним показникам характерними для віку 2 років, хоча даних щодо застосування дітям менше 4 років немає. Вплив на ріст було відмічено саме у ході дослідження 044.

Дослідження фази І/ІІ HGT-GCB-068 було проведене для вивчення ефективності та безпеки велаглуцерази альфа для ФЗТ у дітей та підлітків із хворобою Гоше 3-го типу, які раніше не отримували лікування. Це було багатоцентрове відкрите дослідження, в якому велаглуцеразу альфа вводили 6 пацієнтам (у віці від 2 до 17 років на момент реєстрації) з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 3-го типу у дозі 60 од/кг у вигляді внутрішньовенних інфузій раз на два тижні протягом 12 місяців.

У цьому невеликому пошуковому дослідженні результати з точки зору неврологічної ефективності та профіль безпеки внутрішньовенної велаглуцерази альфа у пацієнтів із хворобою Гоше 3-го типу відповідали тим, що спостерігались у пацієнтів із хворобою Гоше 1-го типу. У цьому дослідженні не було зареєстровано значного поліпшення неврологічних проявів хвороби Гоше 3-го типу, за винятком одного пацієнта.

Безпека та ефективність велаглуцерази альфа у дітей віком до 4 років ще не встановлені. Дані відсутні.

Європейська агенція з лікарських засобів відмовилась від обов'язку подавати результати досліджень лікарського засобу Впрів у всіх підгрупах педіатричної популяції із хворобою Гоше типу 2 (про застосування у педіатрії див. «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика

Різниця в показниках фармакокінетики у хворих на хворобу Гоше різної статі не відмічалась. Випадків появи антитіл до велаглуцерази не спостерігалось. Таким чином, неможливо оцінити вплив антитіл на фармакологічний профіль велаглуцерази альфа.

Абсорбція

При внутрішньовенному 60-хвилинному введенні концентрація велаглуцерази альфа в плазмі крові зростає протягом перших 20 хвилин, максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) досягається протягом 40–60 хвилин. Після закінчення введення велаглуцерази альфа в дозах 15, 30, 45 та 60 ОД/кг концентрація ферменту швидко знижується по монофазній чи двофазній кривій, період напіввиведення $t_{1/2}$ коливається між 5 та 12 хвилинами.

Розподіл

Параметри фармакокінетики велаглюцерази альфа мають лінійний або близький до лінійного профіль, $C_{\max}$ та площа під кривою «концентрація—час» (AUC) збільшуються зі збільшенням дозування від 15 до 60 ОД/кг. Рівноважний стан об'єму розподілу становить 10 % від маси тіла. Високий кліренс велаглюцерази альфа (6,7–7,6 мл/хв/кг) зберігається та супроводжується швидким захопленням ферменту макрофагами за участі манозних рецепторів.

Екскреція

Кліренс велаглюцерази альфа у дітей (N = 7, віком від 4 до 17 років) не відрізняється від відповідних показників у дорослих (N = 15, віком від 19 до 62 років).

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Впрів показаний для тривалої ензимної замісної терапії пацієнтів з хворобою Гоше І типу.

Протипоказання.

Важкі алергічні реакції на діючу речовину або на будь-яку допоміжну речовину.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії лікарського засобу Впрів з іншими лікарськими засобами не проводили.

Особливості застосування.

Простежуваність

Для покращення простежуваності біологічних лікарських засобів слід чітко фіксувати найменування та номер серії введеного препарату.

Гіперчутливість.

Реакції гіперчутливості, включаючи симптоми анафілаксії, спостерігались у пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, та у постреєстраційний період. Більшість реакцій гіперчутливості розвивались упродовж 12 годин після інфузії. Найбільш поширеними симптомами гіперчутливості є нудота, висип, задишка, біль у спині, дискомфорт у грудях (включаючи здавлення в грудях), кропив'янка, артралгія та головний біль.

Інфузійні реакції.

Інфузійна реакція — це будь-яка небажана лікарська реакція, що виникає протягом 24 годин після початку інфузії велаглюцерази альфа. Інфузійні реакції (ІР) були найчастішими небажаними реакціями у пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях. Часто ІР розвивались як реакції гіперчутливості. Найбільш поширеними симптомами гіперчутливості є нудота, висип, задишка, біль у спині, дискомфорт у грудях (включаючи здавлення в грудях), кропив'янка, артралгія та головний біль. Симптоми, що вказують на анафілаксію, спостерігались у пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, та у постреєстраційний період. Окрім симптомів, пов'язаних з реакціями гіперчутливості, ІР можуть проявлятися як втома, запаморочення, лихоманка, підвищення артеріального тиску, свербіж, розмитість зору або блювання. У пацієнтів, які раніше не отримували лікування, більшість інфузійних реакцій, виникли протягом перших 6 місяців терапії.

Профілактика та лікування інфузійних реакцій, включаючи реакції гіперчутливості

Лікування інфузійних реакцій слід призначати з урахуванням тяжкості реакції, а відповідними заходами можуть бути зниження швидкості інфузії, застосування лікарських засобів, таких як антигістамінні препарати, жарознижувальні засоби та/або кортикостероїди, або припинення лікування з подальшим відновленням зі збільшенням тривалості інфузії.

Через ризик розвитку реакцій гіперчутливості, в тому числі анафілаксії, при застосуванні велаглюцерази альфа має бути доступна належна медична допомога, включаючи кваліфікований персонал для проведення інтенсивної терапії. У разі розвитку анафілактичної чи іншої гострої реакції у клініці або поза клінікою слід негайно припинити інфузію та надати пацієнту належну медичну допомогу. У разі розвитку анафілактичної реакції у пацієнта поза клінікою слід розглянути необхідність продовження лікування в клінічних умовах.

Слід з обережністю призначати лікування пацієнтам, у яких виникають симптоми реакції гіперчутливості до велаглюцерази альфа чи інших засобів ферментозамісної терапії.

Медикаментозна підготовка з використанням антигістамінних препаратів та/або кортикостероїдів може попередити наступну реакцію у випадках потреби в симптоматичному лікуванні.

Імуногенність.

Антитіла можуть відігравати значну роль у викиненні реакцій, пов'язаних із застосуванням велаглюцерази альфа. Для подальшого визначення залежності у разі виникнення тяжких інфузійних реакцій та у разі зменшення дії лікарського засобу або її відсутності слід визначити присутність антитіл та повідомити про результати компанії. У ході клінічних досліджень у одного з 94 (1 %) хворих спостерігали появу антитіл класу IgG до велаглюцерази альфа, при аналізі *in vitro* визначено, що вони є нейтралізуючими. У даного пацієнта інфузійних реакцій виявлено не було. Антитіл класу IgE до велаглюцерази альфа не було виявлено.

Пост-маркетингова фаза

Під час додаткового пост-маркетингового дослідження у одного хворого спостерігали появу антитіл класу IgG до лікарського засобу Впрів. Крім того, в ході пост-маркетингового дослідження повідомлялося про кілька випадків появи позитивних нейтралізуючих антитіл та відсутності ефекту.

Натрій.

Даний лікарський засіб містить 12,15 мг натрію на флакон, що еквівалентно 0,6 % від рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання натрію для дорослої людини, яка становить 2 г. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

У жінок репродуктивного віку, які страждають на хворобу Гоше, можливе загострення перебігу хвороби під час вагітності та в післяродовий період. Для жінок із хворобою Гоше, які розглядають можливість вагітності, необхідна оцінка співвідношення «користь/ризик».

Вагітність

Дані щодо застосування велаглюцерази альфа вагітним жінкам відсутні або обмежені. Експериментальні дослідження на тваринах не виявили прямого чи опосередкованого несприятливого впливу велаглюцерази альфа на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи чи постнатальний розвиток. Для підбору підходящої терапії необхідний ретельний контроль

8
Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



перебігу вагітності та клінічних проявів хвороби Гоше. Слід бути обережним при призначенні лікарського засобу вагітним жінкам.

Грудне вигодовування

Невідомо, чи проникає велаглюцераза альфа або її метаболіти у грудне молоко. Велаглюцераза — це синтетична форма бета-глюкоцереброзидази, яка є звичайним компонентом грудного молока. У дослідженнях з використанням інших форм ферменту був виявлений дуже низький рівень ферменту в грудному молоці. Потрібно прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від застосування лікарського засобу Впрів, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.

Вплив на репродуктивну функцію

Дослідження на тваринах не виявили порушення репродуктивної функції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Впрів не проявляє або проявляє несуттєвий вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншою технікою.

Спосіб застосування та дози.

Кожен флакон з лікарським засобом Впрів призначений тільки для одноразового використання та містить 400 ОД велаглюцерази альфа. Препарат Впрів призначений для внутрішньовенної інфузійної терапії.

Дози

Рекомендована доза становить 60 ОД/кг 1 раз на два тижні.

Можливе індивідуальне коригування дози на основі досягнення та підтримки терапевтичних цілей. У клінічних дослідженнях оцінювали застосування доз у діапазоні від 15 до 60 ОД/кг раз на два тижні. Пацієнти, які наразі приймають іміглюцеразу як ензимну замісну терапію хвороби Гоше I типу, можуть починати застосовувати Впрів, зберігаючи дозу та частоту прийому. Дози, вищі 60 ОД/кг, не досліджувалися.

Пацієнтам, які змінили лікування іміглюцеразою на лікування препаратом Впрів, призначається еквівалентна доза та частота введення велаглюцерази альфа.

Спосіб введення

Тривалість інфузії – 60 хвилин. Впрів потребує розведення та розчинення перед введенням. Препарат слід вводити тільки крізь фільтр з діаметром пор 0,22 мкм.

Процедура виконується в асептичних умовах.

Спосіб розведення:

1. Визначте кількість флаконів, які необхідно розвести, відповідно до маси тіла пацієнта та з урахуванням рекомендованої дози.
2. Необхідну кількість флаконів дістають із холодильника. У кожен флакон переносять 4,3 мл стерильної води для ін'єкцій.
3. Після розведення обережно перемішують вміст флакона, не струшуючи. Екстрагований об'єм кожного флакона складатиме 4 мл (100 ОД/мл).
4. Для подальшого розведення проводять візуальний контроль розчину у флаконах. Розчин має бути прозорим або злегка опалесцентним та безбарвним — не використовувати у разі зміни кольору чи появи сторонніх часток.

9
Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



5. Набирають розрахований об'єм препарату з відповідної кількості флаконів, розводять загальний об'єм у 100 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для інфузії. Обережно перемішують, не струшують. Слід ввести інфузію протягом 24 годин після розведення.

Лікування препаратом Впрів потрібно здійснювати під наглядом лікаря, який має досвід догляду за пацієнтами з хворобою Гоше. Застосування лікарського засобу в домашніх умовах під наглядом медичного працівника може бути прийнятним тільки для хворих, які отримали хоча б три інфузії та перенесли їх без ускладнень. Під час введення велаглуцерази альфа повинна бути доступна відповідна медична допомога, включаючи належним чином навчений персонал у надзвичайних заходах. Якщо виникають анафілактичні або інші гострі реакції, негайно припиніть інфузію та розпочніть відповідне медичне лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Пацієнти літнього віку можуть застосовувати таку ж дозу (від 15 до 60 ОД/кг), як і інші дорослі пацієнти.

Порушення функції нирок чи печінки

Хворі з порушеною функцією нирок чи печінки не потребують коригування дози.

Діти.

Лікарський засіб застосовують у педіатричній практиці.

Двадцять із 94 пацієнтів (21%), які отримували велаглуцеразу альфа під час клінічних досліджень, перебували у педіатричному та підлітковому віковому діапазоні (від 4 до 17 років). Профілі безпеки та ефективності у дітей та підлітків були подібними до того, що спостерігався у дорослих пацієнтів.

Безпека та ефективність велаглуцерази альфа у дітей у віці до 4 років поки не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Інформація щодо випадків передозування велаглуцеразою альфа обмежена. У більшості випадків передозування не було зареєстровано додаткових небажаних явищ. Однак у разі випадкового або навмисного передозування слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів, а лікування має бути симптоматичним і підтримувальним. Специфічний антидот відсутній. У клінічних дослідженнях максимальна доза велаглуцерази альфа становила 60 ОД/кг (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції.

Найбільш серйозними побічними реакціями у пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, були реакції гіперчутливості (2,1 %).

Найчастішими побічними реакціями були інфузійні реакції (39,4 %). Серед найбільш поширених симптомів інфузійних реакцій були головний біль, запаморочення, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, нудота, втомлюваність/астенія, лихоманка/підвищення температури тіла (див. також розділ «Особливості застосування»). Інфузійна реакція була єдиною з небажаних реакцій, що призвела до припинення терапії.



Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів з хворобою Гоше 1-го типу, наведені в таблиці 3 за системами органів та частотою відповідно до класифікації MedDRA. Реакції класифіковані за частотою таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$) та нечасто ($\geq 1/1,000 - < 1/100$). У межах кожної групи побічні реакції представлені в порядку зменшення їх серйозності.

Таблиця 3: Побічні реакції, зареєстровані при застосуванні препарату ВПРІВ у пацієнтів із хворобою Гоше 1-го типу

Система органів	Побічна реакція		
	Дуже часто	Часто	Нечасто
Імунна система		реакції гіперчутливості (в тому числі алергічний дерматит та анафілактичні*/анафілактоїдні реакції)	
Нервова система	головний біль, запаморочення		
Органи зору			розмитість зору*
Серце		тахікардія	
Органи дихання, грудної клітки та середостіння		задишка*	
Судини		артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, приливи	
Шлунково-кишковий тракт	біль у животі / біль у верхній частині живота	нудота	блювання*
Шкіра та підшкірні тканини		висип, кропив'янка, свербіж*	
Опорно-руховий апарат та сполучна тканина	біль у кістках, артралгія, біль у спині		
Загальні порушення та реакції у місці застосування	інфузійна реакція, астенія/втома, лихоманка /підвищення температури тіла	дискомфорт у грудях*	
Результати лабораторних та		збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу,	

інструментальних досліджень		позитивний результат аналізу на нейтралізуючі антитіла	
-----------------------------	--	--	--

*Побічні реакції, інформація про які була отримана з постреєстраційних повідомлень

Опис окремих побічних реакцій

Блювання. У деяких випадках блювання може бути серйозного і важкого ступеню. Блювання найчастіше виникає під час інфузії та впродовж 24 годин після інфузії.

Інші особливі популяції

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Профіль безпеки препарату Впрів у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів у віці від 65 років був подібним до того, що спостерігався у інших дорослих пацієнтів.

Діти

Профіль безпеки препарату Впрів у клінічних дослідженнях за участю дітей та підлітків у віці від 4 до 17 років був подібним до того, що спостерігався у дорослих пацієнтів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Несумісність

За відсутності досліджень сумісності цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Термін придатності. 3 роки.

Хімічна та фізична стабільність у процесі використання була продемонстрована у дослідженнях стабільності протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C у захищеному від світла місці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у холодильнику (при температурі 2–8 °C) для захисту від дії світла.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не заморозувати.

З точки зору мікробіології розведений препарат підлягає негайному застосуванню. Якщо препарат не був застосований негайно, строки та умови зберігання приготовленого препарату до його застосування є відповідальністю користувача і не мають перевищувати 24 годин при температурі від 2 до 8 °C.

Упаковка.

Флакон об'ємом 20 мл (скло типу I) з пробкою (бутилкаучук із фторованим покриттям), алюмінієвим запобіжником та знімним ковпачком. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Такеда Фармасьютікалз Інтернешнл АГ Ірландія Бренч.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Блок 2 Мізіен Плаза, 50-58 Беггот Стріт Лоуер, Дублін 2, D02 HW68, Ірландія.

Дата останнього перегляду. 28.01.2025



Текст узгоджено
12.12.2024
Савицька О.П.
