

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VPRIV 200 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 200 jednostek* welagluceraży alfa.

Po rozpuszczeniu, jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek welagluceraży alfa.

*Jednostka 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.

Welagluceraza alfa jest wytwarzana w linii komórek ludzkiego fibroblastu HT-1080 za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze:

Jedna fiolka zawiera 6,07 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

Lek 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 lekiem VPRIV powinna być nadzorowana przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera. Podawanie leku w warunkach domowych pod nadzorem pracownika służby zdrowia może być rozważane wyłącznie u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej trzy infuzje i dobrze tolerowali przyjmowane infuzje.

Dawkowanie

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

Dawka leku 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 podawane co dwa tygodnie. Dawek większych niż 60 jednostek/kg nie badano.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci aktualnie leczeni enzymatyczną terapią zastępczą.

Pacjenci aktualnie leczeni na chorobę Gauchera typu I przy pomocy enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imigluceraży mogą przejść na terapię lekiem VPRIV stosując taką samą dawkę pojedynczą i taką samą częstość dawkowania.

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby

Na podstawie aktualnej wiedzy dotyczącej farmakokinetyki i farmakodynamiki welagluceraży alfa, nie zaleca się dostosowania dawki leku u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby. Patrz punkt 5.2.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Czterech spośród 94 pacjentów (5%), którzy otrzymywali welaglucerażę alfa podczas badań klinicznych było w wieku 65 lat lub starszych. Ograniczona ilość danych nie wskazuje na konieczność dostosowywania dawki w tej grupie wiekowej.

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.

Sposób podawania

Do stosowania wyłącznie w infuzji dożylniej.

Należy podawać w postaci 60-minutowej infuzji dożylniej.

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

Instrukcja dotycząca ☐o☐konstytucji i rozcieńczania leku VPRIV, patrz punkt 6.6 oraz końcowa część ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

U pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Jak każdy podawany dożylnie białkowy produkt leczniczy, lek ten może wywoływać reakcje nadwrażliwości. Z tego względu, podczas podawania welagluceraży alfa powinna być dostępna odpowiednia natychmiastowa pomoc medyczna. Jeśli wystąpi ciężka reakcja, należy zastosować się do zasad współczesnych standardów medycyny ratunkowej.

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

Reakcje wywołane podaniem infuzji

Reakcje wywołane podaniem infuzji były najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi u pacjentów leczonych podczas badań klinicznych. Większość reakcji wywołanych podaniem infuzji miała formę łagodną. Najczęściej obserwowanymi objawami reakcji wywołanych podaniem infuzji były: ból głowy, zawroty głowy, obniżone ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi, mdłości, zmęczenie/astenia, oraz gorączka/podwyższona temperatura ciała. U pacjentów uprzednio nieleczonych, większość reakcji wywołanych podaniem infuzji występowała w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii.

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

Leczenie zapobiegawcze lekami antyhistaminowymi i(lub) kortykosteroidami może zapobiec kolejnym reakcjom w przypadkach, w których konieczne było zastosowanie leczenia objawowego. Leczenia zapobiegawczego nie stosowano rutynowo przed podaniem infuzji welagluceraży alfa podczas badań klinicznych.

Immunogenność

Przy występowaniu reakcji spowodowanych leczeniem z stosowaniem welagluceraży alfa mogą odgrywać rolę przeciwciała. W celu dalszej oceny tej zależności, w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji wywołanej podaniem infuzji oraz w przypadku braku lub zaniku działania leku należy wykonać badania na obecność przeciwciał u danego pacjenta, a wyniki zgłosić firmie.

Podczas badań klinicznych, u jednego spośród 94 pacjentów (1%) wykształciły się przeciwciała klasy IgG przeciw welaglucerażowi alfa. W tym pojedynczym przypadku, przeciwciała te zostały określone jako neutralizujące w badaniu *in vitro*. Nie zgłoszono dla tego pacjenta żadnych reakcji wywołanych podaniem infuzji. U żadnego z pacjentów nie wykształciły się przeciwciała klasy IgE przeciw welaglucerażowi alfa.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 6,07 mg sodu na fiolkę. Powinni o uwzględnić pacjenci będący na diecie niskosodowej.

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 każdej ciąży zaleca się przeprowadzenie osobnej analizy ryzyka i korzyści. Dla zindywidualizowania terapii konieczne jest dokładne monitorowanie ciąży i obrazu klinicznego choroby Gauchera.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania welagluceraży 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. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania leku kobietom w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych z badań dotyczących stosowania leku u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy welagluceraż alfa przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ wiele substancji czynnych przenika do mleka ludzkiego, należy zachować ostrożność przepisując lek kobiecie karmiącej piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

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

Poniższe dane przedstawiają wyniki dla 94 pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, którzy otrzymywali welagluceraż alfa w dawkach od 15 do 60 jednostek/kg co drugi tydzień w 5 badaniach klinicznych. Pięćdziesięciu czterech pacjentów nie było uprzednio leczonych enzymatyczną terapią zastępczą, a 40 pacjentów zamieniło terapię imiglucerażem na terapię lekiem VPRIV. Pacjenci byli w wieku od 4 do 71 lat w momencie rozpoczęcia leczenia lekiem VPRIV. Do badań włączono 46 mężczyzn i 48 kobiet.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi leku, które wystąpiły u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych były reakcje nadwrażliwości.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje wywołane podaniem infuzji. Najczęściej obserwowanymi objawami reakcji wywołanych 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). Jedyna reakcja niepożądana, która doprowadziła do przerwania terapii była reakcją wywołaną podaniem infuzji.

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 zgodnie z konwencją MedDRA. Częstość definiowana jest jako: bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcja nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	
Zaburzenia serca		częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe		podwyższone ciśnienie krwi, obniżone ciśnienie krwi, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha/ból górnej partii brzucha, mdłości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kości, ból stawów, ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcja wywołana podaniem infuzji, astenia/zmęczenie, gorączka/podwyższona temperatura ciała	
Badania diagnostyczne		wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), obecność przeciwciał neutralizujących

Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia dotyczącego przedawkowania welagluceraży alfa. Maksymalna dawka welagluceraży alfa stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 60 jednostek/kg. 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 dziedzicznym 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 A lizosomalna choroba spichrzeniowa (ang. lysosomal storage α AD α nomeg, 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 α A α AD α nomegalia. 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 leku VPRIV jest welagluceraza alfa, która jest wytwarzana za pomocą 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 α AD α nomega, 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). Lek VPRIV początkowo podawano w dawkach rosnących u 3 pierwszych pacjentów (15, 30, 60 jednostek/kg), natomiast pozostałych 9 pacjentów rozpoczęło leczenie dawką 60 jednostek/kg.

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 lekiem VPRIV.

Dziesięciu pacjentów, którzy zakończyli badanie 025, zostało włączonych do otwartego badania będącego przedłużeniem badania głównego (025EXT). Po co najmniej 12 miesiącach nieprzerwanej terapii lekiem VPRIV, wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani do stopniowanego zmniejszenia dawki leku VPRIV z 60 do 30 jednostek/kg, 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 przedziale od 30 do 60 jednostek/kg (mediana dawki wynosiła 35 jednostek/kg) co drugi tydzień przez okres do 60 miesięcy (5 lat). Wykazywano długotrwałą

aktywność kliniczną podczas 5 lat trwania leczenia, objawiającą się wzrostem stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi oraz zmniejszeniem objętości wątroby i śledziony.

Badanie 032 było trwającym 12 miesięcy randomizowanym badaniem skuteczności prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w równoległych grupach, wśród 25 pacjentów w wieku od 2 lat wzwyż, 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 $\square AD \square$ nomegalia. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących lek VPRIV w dawce 45 jednostek/kg (N=13) lub 60 jednostek/kg (N=12), co drugi tydzień.

Welagluceraza alfa podawana dożylnie w dawce 60 jednostek/kg 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%). Klinicznie znaczący wzrost parametrów od poziomu wyjściowego obserwowano w grupie otrzymującej dawkę 45 jednostek/kg 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 (imigluceraza), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w równoległych grupach, wśród 34 pacjentów w wieku od 2 lat wzwyż, 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 małopłytkowością bądź $\square AD \square$ nomegalia. Pacjenci otrzymywali lek VPRIV w dawce 60 jednostek/kg (N=17) lub imiglucerazę w dawce 60 jednostek/kg (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 lekiem VPRIV. Wykazano, że taki wzrost stężenia hemoglobiny jest klinicznie i statystycznie równoważny z wynikami dla imiglucerazy (średnia różnica w leczeniu na podstawie zmiany od poziomu wyjściowego do 9 miesięcy [VPRIV – imigluceraza]: 0,135 g/dl). Nie było statystycznie znaczących różnic pomiędzy lekiem VPRIV a imiglucerazą, ani w kwestii zmiany w liczbie płytek krwi czy objętości wątroby i śledziony po 9 miesiącach terapii lekiem VPRIV, 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 imiglucerazą zastąpiono terapią lekiem VPRIV

Badanie 034 było trwającym 12 miesięcy otwartym badaniem $\square AD$ bezpieczeństwem stosowania leku, przeprowadzonym wśród 40 pacjentów w wieku od 2 lat wzwyż, którzy otrzymywali terapię imiglucerazą w dawkach od 15 do 60 jednostek/kg przez okres co najmniej 30 kolejnych miesięcy. Warunkiem przystąpienia do badania było otrzymywanie przez pacjenta stałej dawki imiglucerazy przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Terapię lekiem VPRIV była podawana według tej samej liczby jednostek i schematu dawkowania co terapia imiglucerazą. Stężenie hemoglobiny i liczba płytek krwi były oceniane jako zmiany od poziomu wyjściowego, definiowanego jako moment zakończenia przez pacjenta terapii imiglucerazą.

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

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.

Europejska Agencja Leków uchyla obowiązek dołączania wyników badań VPRIV we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rozpoznaniem choroby Gauchera typu II oraz wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań VPRIV w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I i III, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań populacji dzieci i młodzieży (PIP, ang. *Paediatric Investigation Plan*).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie welaglucerazy 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 w ostatnich 20 minutach infuzji. Po zakończeniu wlewu, stężenie welaglucerazy 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.

Welagluceraza 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. Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{dss}) wynosiła około 10% masy ciała. Wysoki klirens welaglucerazy alfa z surowicy (średnio od 6,7 do 7,6 ml/min/kg) jest zgodny z gwałtownym wychwytem welaglucerazy alfa do makrofagów poprzez receptory mannozy.

Zakres klirensu welaglucerazy 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). Ponadto, nie wystąpiły widoczne różnice farmakokinetyczne między pacjentami płci męskiej i żeńskiej z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

U żadnego z pacjentów biorących udział w badaniach farmakokinetyki nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw welaglucerazie alfa w dniach przeprowadzania oceny farmakokinetycznej. W związku z tym, nie była możliwa ocena skutków reakcji przeciwciał na profil farmakokinetyczny welaglucerazy alfa.

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.

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 produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Rozpuszczony 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 ☐ e konstytucji i(lub) rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

200 jednostek welagluceraży alfa w szklanej fiołce (szkło typu I) o pojemności 5 ml, zamykanej korkiem (z gumy butylowej pokrytej warstwą polimerów fluorowych), jednoczęściowym kapsłem i zabezpieczeniem typu "flip off cap". Opakowania zawierające 1, 5 i 25 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Lek VPRIV wymaga rozpuszczenia i rozcieńczenia, i jest przeznaczony do podawania wyłącznie w infuzjach dożylnych. Lek VPRIV przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użyciu i podawany jest przez filtr o średnicy porów 0,22 µm.

Stosować technikę aseptyczną.

Lek VPRIV przygotowywać w następujący sposób:

1. Liczbę fiołek przeznaczonych do rozpuszczenia ustala się na podstawie masy ciała danego pacjenta i jego indywidualnego schematu dawkowania.
2. Z lodówki wyjmuje się potrzebną ilość fiołek. Każda fiołka zawierająca 200 jednostek leku jest rozpuszczana w 2,2 ml sterylnej wody do wstrzykiwań.
3. Po rozpuszczeniu, fiołki delikatnie wymieszać. Nie wstrząsać. Każda fiołka będzie zawierać ekstrahowalną objętość 2,0 ml (100 jednostek/ml).
4. Przed dalszym rozcieńczeniem, należy wizualnie sprawdzić wygląd roztworu w fiołkach; roztwór powinien być przejrzysty do lekko opalizującego i bezbarwny; nie należy stosować roztworu, który jest zabarwiony lub w którym widoczne są cząsteczki obcej materii.
5. Wyliczoną objętość produktu leczniczego pobiera się ze stosownej liczby fiołek i rozcieńcza całą wymaganą objętość w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczonego do infuzji. Delikatnie wymieszać. Nie 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

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/646/001
EU/1/10/646/003
EU/1/10/646/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26/08/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/11/10

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VPRIV 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 400 jednostek* welagluceraży alfa.

Po rozpuszczeniu, jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek welagluceraży alfa.

*Jednostka 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.

Welagluceraza alfa jest wytwarzana w linii komórek ludzkiego fibroblastu HT-1080 za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze:

Jedna 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

Lek 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 lekiem VPRIV powinna być nadzorowana przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera. Podawanie leku w warunkach domowych pod nadzorem pracownika służby zdrowia może być rozważane wyłącznie u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej trzy infuzje i dobrze tolerowali przyjmowane infuzje.

Dawkowanie

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

Dawka leku 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 podawane co dwa tygodnie. Dawek większych niż 60 jednostek/kg nie badano.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci aktualnie leczeni enzymatyczną terapią zastępczą

Pacjenci aktualnie leczeni na chorobę Gauchera typu I przy pomocy enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imigluceraży mogą przejść na terapię lekiem VPRIV stosując taką samą dawkę pojedynczą i taką samą częstość dawkowania.

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby

Na podstawie aktualnej wiedzy dotyczącej farmakokinetyki i farmakodynamiki welagluceraży alfa, nie zaleca się dostosowania dawki leku u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby. Patrz punkt 5.2.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Czterech spośród 94 pacjentów (5%), którzy otrzymywali welaglucerażę alfa podczas badań klinicznych było w wieku 65 lat lub starszych. Ograniczona ilość danych nie wskazuje na konieczność dostosowania dawki w tej grupie wiekowej.

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.

Sposób podawania

Do stosowania wyłącznie w infuzji dożylniej

Należy podawać w postaci 60-minutowej infuzji dożylniej

Należy podawać przez filtr o średnicy porów 0,22 μm

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania leku VPRIV, patrz punkt 6.6 oraz końcowa część ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

U pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Jak każdy podawany dożylnie białkowy produkt leczniczy, lek ten może wywoływać reakcje nadwrażliwości. Z tego względu, podczas podawania welagluceraży alfa powinna być dostępna odpowiednia natychmiastowa pomoc medyczna. Jeśli wystąpi ciężka reakcja, należy zastosować się do zasad współczesnych standardów medycyny ratunkowej.

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

Reakcje wywołane podaniem infuzji

Reakcje wywołane podaniem infuzji były najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi u pacjentów leczonych podczas badań klinicznych. Większość reakcji wywołanych podaniem infuzji miała formę łagodną. Najczęściej obserwowanymi objawami reakcji wywołanych podaniem infuzji były: ból głowy, zawroty głowy, obniżone ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi, mdłości, zmęczenie/astenia, oraz gorączka/podwyższona temperatura ciała. U pacjentów uprzednio nieleczonych, większość reakcji wywołanych podaniem infuzji występowała w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii.

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

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

Leczenia zapobiegawczego nie stosowano rutynowo przed podaniem infuzji welagluceraży alfa podczas badań klinicznych.

Immunogenność

Przy występowaniu reakcji spowodowanych leczeniem z stosowaniem welagluceraży alfa mogą odgrywać rolę przeciwciała. W celu dalszej oceny tej zależności, w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji wywołanej podaniem infuzji oraz w przypadku braku lub zaniku działania leku należy wykonać badania na obecność przeciwciał u danego pacjenta, a wyniki zgłosić firmie.

Podczas badań klinicznych, u jednego spośród 94 pacjentów (1%) wykształciły się przeciwciała klasy IgG przeciw welaglucerażom alfa. W tym pojedynczym przypadku, przeciwciała te zostały określone jako neutralizujące w badaniu *in vitro*. Nie zgłoszono dla tego pacjenta żadnych reakcji wywołanych podaniem infuzji. U żadnego z pacjentów nie wykształciły się przeciwciała klasy IgE przeciw welaglucerażom alfa.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 12,15 mg sodu na fiolkę. Powinni to uwzględnić pacjenci będący na diecie niskosodowej.

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 każdej ciąży zaleca się przeprowadzenie osobnej analizy ryzyka i korzyści. Dla zindywidualizowania terapii konieczne jest dokładne monitorowanie ciąży i obrazu klinicznego choroby Gauchera.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania welagluceraży 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. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania leku kobietom w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych z badań dotyczących stosowania leku u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy welagluceraż alfa przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ wiele substancji czynnych przenika do mleka ludzkiego, należy zachować ostrożność przepisując lek kobiecie karmiącej piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

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

Poniższe dane przedstawiają wyniki dla 94 pacjentów z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I, którzy otrzymywali welagluceraż alfa w dawkach od 15 do 60 jednostek/kg co drugi tydzień w 5 badaniach klinicznych. Pięćdziesięciu czterech pacjentów nie było uprzednio leczonych enzymatyczną terapią zastępczą, a 40 pacjentów zamieniło terapię imiglucerażą na terapię lekiem VPRIV. Pacjenci

byli w wieku od 4 do 71 lat w momencie rozpoczęcia leczenia lekiem VPRIV. Do badań włączono 46 mężczyzn i 48 kobiet.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi leku, które wystąpiły u pacjentów podczas badań klinicznych były reakcje nadwrażliwości.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje wywołane podaniem infuzji. Najczęściej obserwowanymi objawami reakcji wywołanych 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). Jedyna reakcja niepożądana, która doprowadziła do przerwania terapii była reakcją wywołaną podaniem infuzji.

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 zgodnie z konwencją MedDRA. Częstość definiowana jest jako: bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	
Zaburzenia serca		częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe		podwyższone ciśnienie krwi, obniżone ciśnienie krwi, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha/ból górnej partii brzucha, mdłości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kości, ból stawów, ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcja wywołana podaniem infuzji, astenia/zmęczenie, gorączka/podwyższona temperatura ciała	
Badania diagnostyczne		wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), obecność przeciwciał neutralizujących

Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia dotyczącego przedawkowania welagluceraży alfa. Maksymalna dawka welagluceraży alfa stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 60 jednostek/kg. 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 to 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 leku 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). Lek VPRIV początkowo podawano w dawkach rosnących u 3 pierwszych pacjentów (15, 30, 60 jednostek/kg), natomiast pozostałych 9 pacjentów rozpoczęło leczenie dawką 60 jednostek/kg.

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 lekiem VPRIV.

Dziesięciu pacjentów, którzy zakończyli badanie 025, zostało włączonych do otwartego badania będącego przedłużeniem badania głównego (025EXT). Po co najmniej 12 miesiącach nieprzerwanej terapii lekiem VPRIV, wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani do stopniowanego zmniejszenia dawki leku VPRIV z 60 do 30 jednostek/kg, 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 przedziale od 30 do 60 jednostek/kg (mediana dawki wynosiła 35 jednostek/kg) co drugi tydzień przez okres do 60 miesięcy (5 lat). Wykazano długotrwałą aktywność kliniczną leku podczas 5 lat trwania leczenia, objawiającą się wzrostem stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi oraz zmniejszeniem objętości wątroby i śledziony.

Badanie 032 było trwającym 12 miesięcy randomizowanym badaniem skuteczności prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w równoległych grupach, wśród 25 pacjentów w wieku od 2 lat wzwyż, 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 małopłytkowości bądź organomegalii. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących lek VPRIV w dawce 45 jednostek/kg (N=13) lub 60 jednostek/kg (N=12), co drugi tydzień.

Welagluceraza alfa podawana dożylnie w dawce 60 jednostek/kg 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 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 (imigluceraza), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w równoległych grupach, wśród 34 pacjentów w wieku od 2 lat wzwyż, 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 lek VPRIV w dawce 60 jednostek/kg (N=17) lub imiglucerazę w dawce 60 jednostek/kg (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 lekiem VPRIV. Wykazano, że taki wzrost stężenia hemoglobiny jest klinicznie i statystycznie równoważny z wynikami dla imiglucerazy (średnia różnica w leczeniu na podstawie zmiany od poziomu wyjściowego do 9 miesięcy [VPRIV – imigluceraza]: 0,135 g/dl). Nie było statystycznie znaczących różnic pomiędzy lekiem VPRIV a imiglucerazą, ani w kwestii zmiany w liczbie płytek krwi czy objętości wątroby i śledziony po 9 miesiącach terapii lekiem VPRIV, 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 lekiem VPRIV

Badanie 034 było trwającym 12 miesięcy otwartym badaniem nad bezpieczeństwem stosowania leku, przeprowadzonym wśród 40 pacjentów w wieku od 2 lat wzwyż, którzy otrzymywali terapię imiglucerażą w dawkach od 15 do 60 jednostek/kg przez okres co najmniej 30 kolejnych miesięcy. Warunkiem przystąpienia do badania było otrzymywanie przez pacjenta stałej dawki imiglucerazy przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Terapię lekiem VPRIV 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 lekiem VPRIV, stężenie hemoglobiny oraz liczba płytek krwi utrzymywały się na poziomach terapeutycznych przez okres 12 miesięcy leczenia.

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.

Europejska Agencja Leków uchyla obowiązek dołączania wyników badań VPRIV we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rozpoznaniem choroby Gauchera typu II oraz wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań VPRIV w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I i III, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań populacji dzieci i młodzieży (PIP, ang. *Paediatric Investigation Plan*).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 osiągnięte w ostatnich 20 minutach 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.

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. 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.

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). Ponadto, nie wystąpiły widoczne różnice farmakokinetyczne między pacjentami płci męskiej i żeńskiej z rozpoznaniem choroby Gauchera typu I.

U żadnego z pacjentów biorących udział w badaniach farmakokinetyki nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw welaglucerażom alfa w dniach przeprowadzania oceny farmakokinetycznej. W związku z tym, nie była możliwa ocena skutków reakcji przeciwciał na profil farmakokinetyczny welagluceraży alfa.

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.

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 produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Rozpuszczony 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 rekonstytucji i(lub) rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

400 jednostek welagluceraży alfa w szklanej fiołce (szkło typu I) o pojemności 20 ml, zamykanej korkiem (z gumy butylowej pokrytej warstwą polimerów fluorowych), jednoczęściowym kapsłem i zabezpieczeniem typu "flip off cap". Opakowania zawierające 1, 5 i 25 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Lek VPRIV wymaga rozpuszczenia i rozcieńczenia, i jest przeznaczony do podawania wyłącznie w infuzjach dożylnych. Lek VPRIV przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku i podawany jest przez filtr o średnicy porów 0,22 µm.

Stosować technikę aseptyczną.

Lek VPRIV przygotowywać w następujący sposób:

1. Liczbę fiołek przeznaczonych do rozpuszczenia ustala się na podstawie masy ciała danego pacjenta i jego indywidualnego schematu dawkowania.

2. Z lodówki wyjmuje się potrzebną ilość fiolek. Każda fiołka zawierająca 400 jednostek leku rozpuszczana jest w 4,3 ml sterylnej wody do wstrzykiwań.
3. Po rozpuszczeniu, fiołki delikatnie wymieszać. Nie wstrząsać. Każda fiołka będzie zawierać ekstrahowalną objętość 4,0 ml (100 jednostek/ml).
4. Przed dalszym rozcieńczeniem, należy wizualnie sprawdzić wygląd roztworu w fiołkach; roztwór powinien być przejrzysty do lekko opalizującego i bezbarwny; nie należy stosować roztworu, który jest zabarwiony lub w którym widoczne są cząsteczki obcej materii.
5. Wyliczoną objętość produktu leczniczego pobiera się ze stosownej liczby fiolek i rozcieńcza całą wymaganą objętość w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczonego do infuzji. Delikatnie wymieszać. Nie wstrząsać. Wlew należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od momentu rekonstrukcji.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) 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/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26/08/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/11/10

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Cell Bank storage and Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
205 Alewife Brook Parkway, Cambridge, Massachusetts 02138
Stany Zjednoczone

Drug Substance Manufacture
Shire Human Genetic Therapies, Inc
400 Shire Way, Lexington, Massachusetts 02421
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Shire Human Genetic Therapies AB
Åldermansgatan 13,
227 64 Lund,
Szwecja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 6.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- Jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- W ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKA TEKSTUROWE – 200 JEDNOSTEK (opakowanie zawierające
jedną fiolkę)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VPRIV 200 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji
welagluceraza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 200 jednostek welaglucerazy alfa.
Po rozpuszczeniu, jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek welaglucerazy alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza
Cytrynian sodu dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Polisorbat 20
Zawiera sód, więcej informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

5 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlandia

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/646/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE – 200 JEDNOSTEK (opakowanie zawierające 5
fiolk)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VPRIV 200 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji
welagluceraza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiołka zawiera 200 jednostek welaglucerazy alfa.
Po rozpuszczeniu, jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek welaglucerazy alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza
Cytrynian sodu dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Polisorbat 20
Zawiera sól, więcej informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
5 fiolk
Nie do sprzedaży indywidualnej

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/646/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE – 200 JEDNOSTEK (opakowanie zawierające 25
fiolk)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VPRIV 200 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji
welagluceraza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiołka zawiera 200 jednostek welaglucerazy alfa.
Po rozpuszczeniu, jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek welaglucerazy alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza
Cytrynian sodu dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Polisorbat 20
Zawiera sól, więcej informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
25 fiolek
Nie do sprzedaży indywidualnej

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/646/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA – 200 JEDNOSTEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

VPRIV 200 j proszek do sporządzania roztworu do infuzji
welagluceraza alfa
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 jednostek

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE – 400 JEDNOSTEK (opakowanie zawierające
jedną fiolkę)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VPRIV 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji
welagluceraza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 400 jednostek welaglucerazy alfa.
Po rozpuszczeniu, jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek welaglucerazy alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza
Cytrynian sodu dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Polisorbat 20
Zawiera sól, więcej informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/646/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – 400 JEDNOSTEK (opakowanie zawierające 5
fiolek)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VPRIV 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji
welagluceraza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 400 jednostek welaglucerazy alfa.
Po rozpuszczeniu, jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek welaglucerazy alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza
Cytrynian sodu dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Polisorbat 20
Zawiera sód, więcej informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
5 fiolek
Nie do sprzedaży indywidualnej

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/646/005

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – 400 JEDNOSTEK (opakowanie zawierające 25
fiolek)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VPRIV 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji
welagluceraza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiołka zawiera 400 jednostek welaglucerazy alfa.
Po rozpuszczeniu, jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek welaglucerazy alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza
Cytrynian sodu dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Polisorbat 20
Zawiera sód, więcej informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
25 fiolek
Nie do sprzedaży indywidualnej

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

5 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlandia

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/646/006

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA – 400 JEDNOSTEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

VPRIV 400 j proszek do sporządzania roztworu do infuzji

welagluceraza alfa

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

400 jednostek

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

VPRIV 200 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji VPRIV 400 jednostek proszek do sporządzania roztworu do infuzji welagluceraza alfa

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek VPRIV i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku VPRIV
3. Jak stosować lek VPRIV
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek VPRIV
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK VPRIV I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek VPRIV jest rodzajem długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej (ERT, ang. enzyme replacement therapy) dla pacjentów cierpiących na chorobę Gauchera typu I.

Choroba Gauchera jest zaburzeniem genetycznym powodowanym brakiem lub uszkodzeniem enzymu o nazwie glukocerebrozydaza. Brak tego enzym lub jego niewłaściwe działanie prowadzi do gromadzenia się w komórkach organizmu substancji zwanej glukocerebrozydem. Nagromadzenie tego materiału powoduje objawy i dolegliwości występujące w chorobie Gauchera.

Lek VPRIV ma za zadanie zastąpić brakujący lub wadliwy enzym - glukocerebrozydazę, u pacjentów z chorobą Gauchera.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU VPRIV

Kiedy nie stosować leku VPRIV

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na welaglucerazę alfa lub którykolwiek z pozostałych składników leku VPRIV.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek VPRIV

- U pacjenta leczonego lekiem VPRIV, podczas podawania leku lub krótko po jego podaniu, może wystąpić działanie niepożądane (patrz punkt 4 pt. „Możliwe działania niepożądane”). Jest to reakcja wywołana podaniem infuzji i czasem może być ciężka.
- Do reakcji wywołanych podaniem infuzji należą: zawroty głowy, ból głowy, nudności, niskie lub wysokie ciśnienie krwi, zmęczenie oraz gorączka. Jeśli wystąpi u pacjenta reakcja wywołana podaniem infuzji, **należy o tym natychmiast poinformować lekarza.**
- Jeśli wystąpi u pacjenta reakcja wywołana podaniem infuzji, mogą zostać podane dodatkowe leki, w ramach leczenia lub aby zapobiec przyszłym reakcjom. Mogą to być leki antyhistaminowe, przeciwgorączkowe lub kortykosteroidy.
- Jeśli wystąpi u pacjenta ciężka reakcja wywołana podaniem infuzji, lekarz natychmiast przerwie podawanie infuzji dożylną i zastosuje odpowiednie leczenie.
- W większości wypadków terapia lekiem VPRIV może być kontynuowana, nawet jeśli wystąpiła reakcja wywołana podaniem infuzji.

Należy powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta w przeszłości wystąpiła reakcja wywołana podaniem infuzji lub reakcja alergiczna na inny lek podany w ramach terapii ERT na chorobę Gauchera.

Dzieci

Leku VPRIV nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Choroba Gauchera może nasilić się u kobiet w okresie ciąży i przez kilka tygodni po porodzie. Kobiety z rozpoznaniem choroby Gauchera, które planują zająć w ciążę, powinny porozmawiać ze swoim lekarzem.

Nie badano zastosowania leku VPRIV u kobiet w okresie ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazują szkodliwych działań leku VPRIV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku VPRIV w okresie ciąży.

Nie badano zastosowania leku VPRIV u kobiet w okresie karmienia piersią i nie wiadomo czy lek VPRIV przenika do mleka kobiecego. Aczkolwiek, lek VPRIV zawiera białko, które może być strawione przez dziecko. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania leku VPRIV w okresie karmienia piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Ważne informacje o jednym ze składników leku VPRIV

Każda fiolka zawierająca 200 jednostek tego leku zawiera 6,07 mg sodu. Każda fiolka zawierająca 400 jednostek tego leku zawiera 12,15 mg sodu. Powinni to uwzględnić pacjenci będący na diecie niskosodowej.

3. JAK STOSOWAĆ LEK VPRIV

Lek VPRIV należy stosować wyłącznie pod odpowiednim nadzorem lekarza, posiadającego wiedzę na temat leczenia choroby Gauchera. Lek VPRIV podawany jest w postaci infuzji dożylną przez lekarza lub pielęgniarkę.

Dawka

Zazwyczaj stosowana dawka, to 60 jednostek/kg i jest podawana co drugi tydzień.

Jeśli pacjent jest aktualnie leczony na chorobę Gauchera inną formą enzymatycznej terapii zastępczej, a lekarz chce zastąpić tę terapię lekiem VPRIV, lek VPRIV może być podawany początkowo w tej samej dawce i według tego samego schematu, co uprzednio stosowany lek enzymatycznej terapii zastępczej. W badaniach klinicznych stosowano dawki od 15 jednostek/kg do 60 jednostek/kg.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek VPRIV można podawać dzieciom i młodzieży (w wieku od 2 do ≤ 17 lat) stosując tę samą dawkę i częstość jak u dorosłych.

Reakcja na leczenie

Lekarz będzie kontrolować reakcję pacjenta na leczenie i może z czasem zmienić dawkę leku (zwiększyć lub zmniejszyć).

Jeśli pacjent dobrze toleruje infuzje podawane w poradni, infuzje mogą być podawane przez lekarza lub pielęgniarkę w domu pacjenta.

Podawanie

Lek VPRIV jest dostarczany w fiolce, w formie zbitego proszku, który przed podaniem w infuzji dożylną wymieszany jest ze sterylną wodą, a następnie rozcieńczany roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).

Po przygotowaniu, lekarz lub pielęgniarka podaje lek VPRIV przez kroplówkę podłączoną do żyły (infuzja dożylna), co trwa 60 minut.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku VPRIV

Jeśli pacjent poczuje się niedobrze podczas podawania infuzji, powinien o tym natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę.

Pominięcie przyjęcia leku VPRIV

W przypadku pominięcia infuzji leku, należy skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku VPRIV.

Zmiany w leczeniu należy konsultować z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek VPRIV może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W badaniach z zastosowaniem leku VPRIV działania niepożądane obserwowano głównie podczas podawania infuzji lub krótko po jej zakończeniu (reakcje wywołane podaniem infuzji). Do tych działań niepożądanych należały ból głowy, zawroty głowy, obniżone ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi, mdłości, zmęczenie i gorączka/podwyższona temperatura ciała. Jeśli wystąpią którekolwiek z wymienionych działań niepożądanych, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza. Większość z wymienionych działań niepożądanych występowała w formie łagodnej.

Aczkolwiek u kilku pacjentów wystąpiły reakcje uczuleniowe skóry, takie jak ciężka postać wysypki lub świądu. Wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa, objawiająca się utrudnionym oddychaniem, opuchlizną twarzy, ust, języka lub gardła. Jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza.

Częstość występowania wymienionych poniżej możliwych działań niepożądanych, została zdefiniowana przy użyciu następującej konwencji:

Bardzo często	Dotyka więcej niż 1 na 10 użytkowników
Często	Dotyka od 1 do 10 na 100 użytkowników
Niezbyt często	Dotyka od 1 do 10 na 1000 użytkowników
Rzadko	Dotyka od 1 do 10 na 10 000 użytkowników
Bardzo rzadko	Dotyka mniej niż 1 na 10 000 użytkowników
Nie znana	Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Podczas badań z zastosowaniem leku VPRIV zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo często występujące działania niepożądane:

- ból głowy

- zawroty głowy
- ból kości
- ból stawów
- ból pleców
- reakcja wywołana podaniem infuzji
- osłabienie/utrata siły/zmęczenie
- gorączka/podwyższona temperatura ciała

Często występujące działania niepożądane:

- ból brzucha/mdłości
- zaburzenia krzepnięcia krwi
- obniżone ciśnienie krwi
- podwyższone ciśnienie krwi
- zaczerwienienie twarzy
- przyspieszone bicie serca
- wysypka/pokrzywka
- poważne reakcje uczuleniowe
- wykształcenie się przeciwciał przeciw lekowi VPRIV

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK VPRIV

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku VPRIV po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i fiolce po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować roztworu, jeśli jest zabarwiony lub znajdują się w nim obce cząsteczki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek VPRIV

- Substancją czynną jest welagluceraza alfa.
Jedna fiolka proszku VPRIV 200 jednostek zawiera 200 jednostek welaglucerazy alfa.
Jedna fiolka proszku VPRIV 400 jednostek zawiera 400 jednostek welaglucerazy alfa.
Po rozpuszczeniu, 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek welaglucerazy alfa.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, cytrynian sodu dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny i polisorbat 20.

Jak wygląda lek VPRIV i co zawiera opakowanie

Lek VPRIV jest to proszek do sporządzania roztworu do infuzji, mający postać białego lub białawego proszku.

Proszek VPRIV 200 jednostek dostarczany jest w szklanej fiolce o pojemności 5 ml, przy czym jedno opakowanie zawiera 1, 5 lub 25 fiolek.

Proszek VPRIV 400 jednostek dostarczany jest w szklanej fiolce o pojemności 20 ml, przy czym jedno opakowanie zawiera 1, 5 lub 25 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Shire Human Genetic Therapies AB
Åldermansgatan 13,
227 64 Lund,
Szwecja

Data zatwierdzenia ulotki

03/11/10

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia.

Lek VPRIV jest proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji. Lek VPRIV wymaga rozpuszczenia i rozcieńczenia i jest przeznaczony wyłącznie do podawania w infuzji dożylniej. Lek VPRIV przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku i podawany jest przez filtr o średnicy porów 0,22 µm. Fiolki przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić. Leku VPRIV nie należy podawać w tej samej infuzji z innymi lekami, ponieważ jego zgodność z innymi lekami nie została zbadana. Całkowita objętość infuzji powinna być podana w ciągu 60 minut.

Stosować technikę asetyczną.

Lek VPRIV przygotowywać w następujący sposób:

1. Liczbę fiolek przeznaczonych do rozpuszczenia ustala się na podstawie masy ciała danego pacjenta i jego indywidualnego schematu dawkowania.
2. Z lodówki wyjmuje się potrzebną ilość fiolek. Każdą fiolkę rozcieńcza się przy użyciu sterylnej wody do wstrzykiwań:

Rozmiar fiolek	Woda do wstrzykiwań
200 jednostek	2,2 ml
400 jednostek	4,3 ml

3. Po rozpuszczeniu, fiolek delikatnie wymieszać. Nie wstrząsać.
4. Przed dalszym rozcieńczeniem, należy wizualnie sprawdzić wygląd roztworu w fiolkach; roztwór powinien być przejrzysty do lekko opalizującego i bezbarwny; nie należy stosować roztworu, który jest zabarwiony, lub w którym obecne są cząsteczki obcej materii.

5. Wyliczoną objętość produktu leczniczego pobiera się z odpowiedniej ilości fiolek. Pewna ilość roztworu pozostanie we fiolce:

Rozmiar fioki	Ekstrahowalna objętość
200 jednostek	2,0 ml
400 jednostek	4,0 ml

6. Całkowitą wymaganą objętość rozcieńcza jest w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczonego do infuzji. Delikatnie wymieszać. Nie wstrząsać. Infuzję należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od momentu rozpuszczenia.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, lek 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.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.