

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

### **ВПРИВ®**

**Регистрационный номер:** ЛП-001975

**Торговое наименование:** ВПРИВ®

**Международное непатентованное наименование:** велаглюцераза альфа

#### **Лекарственная форма**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

#### **Состав на 1 флакон:**

*Действующее вещество:* велаглюцераза альфа 400 ЕД (10 мг)\*

*Вспомогательные вещества:* сахароза 200,00 мг, натрия цитрата дигидрат 51,76 мг, лимонной кислоты моногидрат 5,04 мг, полисорбат-20 0,44 мг.

\* 1 мг велаглюцеразы альфа соответствует 40 ЕД фермента. 1 ЕД – это такое количество фермента, которое катализирует превращение 1 мкмоль *n*-нитрофенил- $\beta$ -D-глюкопиранозида в *n*-нитрофенол за 1 мин при температуре 37 °С.

#### **Описание**

##### *Лиофилизат*

Белый или практически белый лиофилизированный порошок или пористая масса.

##### *Восстановленный раствор*

Бесцветная прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** ферментное средство

**Код АТХ:** А16АВ10

#### **Фармакологические свойства**

##### *Фармакодинамика*

Болезнь Гоше – аутомное рецессивное заболевание, вызываемое мутацией гена глюкоцереброзидазы (GBA), что приводит к дефициту лизосомального фермента бета-глюкоцереброзидазы. Дефицит лизосомального фермента вызывает накопление глюкоцереброзида, прежде всего, в макрофагах, приводя к их переполнению и росту пенистых клеток или «клеток Гоше».

Заболевание относится к группе лизосомальных болезней накопления (ЛБН), клинические проявления обусловлены распределением клеток Гоше в печени, селезенке, костном мозге, костях скелета и легких. Накопление глюкоцереброзида в печени и селезенке приводит к органомегалии. Поражение костной ткани сопровождается деформацией и аномалиями костей скелета, а также костными кризами. Накопление клеток в костном мозге и селезенке приводит к клинически выраженной анемии и тромбоцитопении.

Велаглуцераза альфа производится на линии HT-1080 фибробластов человека по технологии рекомбинантной ДНК.

Велаглуцераза альфа является гликопротеином. Мономер имеет молекулярную массу 63 кДа, включает 497 аминокислот, последовательность которых аналогична естественному ферменту глюкоцереброзидазе. Содержит 5 потенциальных участков для связывания с N-гликозаминогликанами, 4 из них не свободны. Велаглуцераза альфа содержит преимущественно гликозаминогликаны с высоким содержанием маннозы, которые способствуют интернализации фермента фагоцитарными клетками-мишенями при участии рецепторов к маннозе.

Велаглуцераза альфа замещает или усиливает действие фермента бета-глюкоцереброзидазы, который ускоряет гидролиз глюкоцереброзида с образованием глюкозы и церамида в лизосомах, уменьшая концентрацию накопленного глюкоцереброзида и, тем самым, оказывает благоприятное воздействие на патогенетические механизмы болезни Гоше. Применение велаглуцеразы альфа сопровождается повышением концентрации гемоглобина и общего числа тромбоцитов в крови у больных с болезнью Гоше I типа, а также уменьшением выраженности гепато- и спленомегалии.

### ***Фармакокинетика***

Не отмечено существенных различий в показателях фармакокинетики у пациентов с болезнью Гоше I типа обоего пола.

В ходе изучения фармакокинетики не зарегистрировано случаев выработки антител к велаглуцеразе. Таким образом, невозможно оценить влияние антител на фармакокинетический профиль велаглуцеразы альфа.

### ***Абсорбция***

При внутривенном 60-минутном введении концентрация велаглуцеразы альфа в плазме крови быстро повышается в течение первых 20 минут, максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{\max}$ ) достигается, как правило, через 40-60 минут. После завершения

введения велаглюцеразы альфа в дозах 15, 30, 45 и 60 ЕД/кг концентрация фермента быстро снижается по монофазной или двухфазной кривой, период полувыведения  $T_{1/2}$  в среднем составляет от 5 до 12 минут.

#### *Распределение*

Параметры фармакокинетики велаглюцеразы альфа имеют линейный или близкий к линейному профиль,  $C_{max}$  и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) повышаются практически пропорционально с увеличением дозы от 15 до 60 ЕД/кг. Равновесное состояние достигается при объеме распределения, который составляет около 10% массы тела. Высокий клиренс велаглюцеразы альфа (6,7-7,6 мл/мин/кг) определяется быстрым поглощением фермента макрофагами при участии рецепторов к маннозе.

#### *Выведение*

Клиренс велаглюцеразы альфа у детей (в возрасте от 4 до 17 лет) не отличается от соответствующих показателей у взрослых (возраст от 19 до 62 лет).

#### Доклинические данные по безопасности

В ходе доклинических исследований не установлено неблагоприятного влияния препарата на человека на основании результатов общепринятых тестов фармакологической безопасности и хронической токсичности, а также изучения репродукции и эмбриогенеза.

#### **Показания к применению**

ВПРИВ® показан для длительной заместительной терапии пациентов с болезнью Гоше I типа.

#### **Противопоказания**

Тяжелые аллергические реакции на велаглюцеразу альфа или любое вспомогательное вещество.

#### **С осторожностью**

У пациентов, у которых отмечались симптомы гиперчувствительности к велаглюцеразе альфа или к другим препаратам ферментозаместительной терапии.

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

##### *Беременность*

В настоящее время имеются ограниченные данные о применении препарата ВПРИВ® у беременных женщин. Доклинические исследования не указывают на прямое или косвенное неблагоприятное воздействие велаглюцеразы альфа в период беременности: на

эмбриональное/фето-плацентарное или постнатальное развитие, а также процесс родоразрешения. Необходим индивидуальный подход к ведению беременности и контролю состояния пациентки, а также к оценке эффективности лечения.

При назначении препарата ВПРИВ® беременным женщинам следует соблюдать осторожность.

#### *Грудное вскармливание*

Данные о применении препарата женщинами в период грудного вскармливания отсутствуют. Не установлено, проникает ли велаглуцераза альфа в грудное молоко. В период грудного вскармливания препарат рекомендуется применять с осторожностью.

#### *Влияние на фертильность*

Исследования на животных не выявили неблагоприятного влияния велаглуцеразы альфа на фертильность.

#### *Применение у женщин с сохраненным детородным потенциалом*

У женщин с сохраненным детородным потенциалом, страдающих болезнью Гоше, возможно ухудшение течения заболевания при беременности и в послеродовом периоде. Следует проводить оценку соотношения польза/риск при планировании беременности у женщин с болезнью Гоше.

### **Способ применения и дозы**

Только для внутривенных инфузий!

ВПРИВ® следует применять под контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов с болезнью Гоше. Применение препарата в домашних условиях под контролем медицинского сотрудника возможно только у тех пациентов, которым препарат вводили не менее 3 раз при условии хорошей переносимости лечения. При введении велаглуцеразы альфа должна быть доступна надлежащая медицинская помощь, в том числе персонал, имеющий опыт в лечении неотложных состояний. При развитии анафилактической или других острых реакций, необходимо немедленно прекратить инфузию препарата и начать соответствующую терапию (см. раздел «Особые указания»).

#### *Дозы*

Рекомендуемая доза составляет 60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели.

Дозу можно корректировать индивидуально, на основании достижения ожидаемого эффекта и его сохранения. В клинических исследованиях применяли дозы препарата от 15 до 60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели. Применение доз выше 60 ЕД/кг не изучали.

### *Проводимая ферментозаместительная терапия*

Пациенты с болезнью Гоше I типа, которые получают заместительную терапию имиглуцеразой, могут быть переведены на терапию препаратом ВПРИВ® в той же дозе и с той же частотой применения.

### **Особые группы пациентов**

#### *Нарушение функции печени или почек*

Коррекции дозы не требуется у пациентов с нарушениями печени или почек, учитывая особенности фармакокинетики и фармакодинамики велаглуцеразы альфа.

#### *У пожилых (старше 65 лет)*

Пожилые пациенты могут получать такие же дозы препарата (15-60 ЕД/кг) как и взрослые пациенты (см. раздел «Фармакодинамика»).

#### *Применение у детей*

20 (21%) из 94 пациентов, которые получали велаглуцеразу альфа в рамках клинических исследований, относились к возрасту детей и подростков (от 4 до 17 лет). Профили эффективности и безопасности у взрослых и детей не различались (см. раздел «Фармакодинамика»).

#### *Способ введения*

Продолжительность инфузионного введения - 60 минут. ВПРИВ® необходимо развести, препарат предназначен только для внутривенных инфузий. Содержимое флакона – только для однократного применения. Препарат следует вводить только через фильтр диаметром 0,22 мкм.

Следует соблюдать правила асептики.

#### *Инструкция по восстановлению и разведению препарата ВПРИВ®:*

1. Следует определить количество флаконов, содержимое которых необходимо развести, с учетом массы тела пациента и рекомендуемой дозой.
2. Требуемое количество флаконов извлекают из холодильника.
  - В каждый флакон с дозировкой 400 ЕД/мл прибавляют 4,3 мл стерильной воды для инъекций.
3. После разведения, осторожно переверните флакон. **Не встряхивать.** Из каждого флакона с дозировкой 400 ЕД можно извлечь 4,0 мл (100 ЕД/мл) восстановленного раствора препарата.

4. Перед следующим разведением оцените содержимое флакона – раствор должен быть прозрачным, бесцветным или слегка опалесцирующим; не применяйте препарат, если раствор изменил цвет или в нем обнаружены посторонние включения.

5. Следует извлечь рассчитанный объем восстановленного раствора препарата из соответствующего количества флаконов и развести в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Осторожно перемешать. **Не встряхивать.**

Введение препарата следует начать в течение 24 часов после разведения.

#### *Восстановленный и разведенный раствор для инфузий*

Подтверждена химическая и физическая стабильность препарата при хранении в течение 24 часов при температуре от 2 до 8°C в защищенном от света месте.

С микробиологической точки зрения, препарат должен быть применен сразу после разведения. Если препарат не введен пациенту сразу после разведения, ответственность за несоблюдение требований к хранению разведенного раствора лежит на потребителе, но срок хранения при соблюдении указанных условий хранения не должен превышать 24 часа при температуре от 2 до 8°C.

#### **Побочное действие**

Данные о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) получены в ходе 5 клинических исследований у 94 пациентов в возрасте 4 - 71 лет (46 мужчин и 48 женщин) с болезнью Гоше I типа, которые получали велаглуцеразу альфа в дозах от 15 до 60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели. 54 пациента не получали ранее ферментозаместительную терапию, а 40 пациентов были переведены с терапии имиглюцеразой на терапию велаглуцеразой альфа.

Наиболее серьезными НЛР у пациентов в клинических исследованиях были реакции гиперчувствительности.

Наиболее частыми НЛР были реакции, связанные с инфузией. Чаще всего регистрировались следующие симптомы, связанные с инфузионным введением препарата: головная боль, головокружение, снижение артериального давления (АД), повышение АД, тошнота, утомляемость/астения, и лихорадка/повышение температуры тела (см. раздел «Особые указания»). Препарат отменяли только по причине нежелательных реакций, связанных с инфузией.

Нежелательные реакции, отмеченные более чем у 1 пациента с болезнью Гоше I типа, перечислены ниже. Информация представлена в соответствии с поражением органов и систем органов и в зависимости от частоты возникновения согласно MedDRA: очень часто ( $\geq 1/10$ ) и часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ). В каждой группе побочные реакции представлены в

порядке снижения степени серьезности. НЛР, выявленные в пострегистрационном периоде, не относящиеся к интервенционным клиническим исследованиям, выделены «курсивом»

*Нарушения со стороны иммунной системы*

*часто:* реакции повышенной чувствительности (включая аллергический дерматит и анафилактические/анафилактоидные реакции)

*Нарушения со стороны нервной системы*

*очень часто:* головная боль, головокружение

*Нарушения со стороны сердца*

*часто:* тахикардия

*Нарушения со стороны сосудов*

*часто:* повышение АД, снижение АД, «приливы»

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

*часто:* одышка

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

*очень часто:* боль в животе/боль в верхних отделах живота

*часто:* тошнота

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

*часто:* сыпь, крапивница, зуд

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

*очень часто:* боли в костях, артралгия, боль в спине

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

*очень часто:* реакции, связанные с инфузией, утомляемость/астения, лихорадка/повышение температура тела

*часто:* чувство дискомфорта в груди

### *Лабораторные и инструментальные данные*

*часто*: увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), положительная реакция на нейтрализующие антитела.

### У детей

Профиль безопасности препарата у детей 4-17 лет и у взрослых не различался.

### У пожилых (старше 65 лет)

Профиль безопасности препарата у пожилых пациентов не отличался от такового в популяции в целом.

### **Передозировка**

Случаи передозировки препарата не зарегистрированы. Максимальная доза - 60 ЕД/кг (см. раздел «Особые указания»).

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Исследования по изучению взаимодействия не проводились.

### **Особые указания**

#### *Гиперчувствительность*

Реакции гиперчувствительности, в том числе симптомы, соответствовавшие анафилаксии, отмечались в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде применения препарата. Большинство реакций гиперчувствительности обычно развивается в течение до 12 часов после инфузии. Наиболее часто отмечаются следующие симптомы гиперчувствительности: тошнота, кожные высыпания, одышка, боль в спине, чувство дискомфорта в грудной клетке (в том числе, чувство «стеснения» грудной клетки), крапивница, артралгия и головная боль.

#### *Реакции, связанные с инфузионным введением*

Инфузионная реакция определяется как любая НЛР, развивающаяся в течение 24 часов после начала инфузии велаглуцеразы альфа. У пациентов, получавших лечение в клинических исследованиях, наиболее часто отмечались именно инфузионные НЛР. Инфузионные реакции часто проявлялись как реакции гиперчувствительности. Из симптомов гиперчувствительности чаще других отмечались: тошнота, кожные высыпания, одышка, боль в спине, чувство дискомфорта в грудной клетке (в том числе, чувство «стеснения» грудной клетки), крапивница, артралгия и головная боль. Симптомы, соответствовавшие анафилаксии, отмечались у пациентов в клинических исследованиях и



в процессе постмаркетингового применения. Помимо симптомов, ассоциированных с реакциями гиперчувствительности, инфузионные реакции могут проявляться в виде утомляемости, головокружения, лихорадки, повышения АД или кожного зуда. У пациентов, ранее не получавших препарат, большинство инфузионных реакций развивается в течение первых 6 месяцев терапии.

#### Профилактика и лечение инфузионных реакций, в том числе реакций гиперчувствительности

Лечение реакций, связанных с инфузионным введением, зависит от степени выраженности реакций, и включает, наряду со снижением скорости введения препарата, применение таких препаратов, как антигистаминные и жаропонижающие средства, и/или глюкокортикостероиды, и/или прекращение введения препарата с последующим повышением продолжительности инфузии. Вследствие риска развития реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксии, при введении велаглуцеразы альфа необходимо наличие медицинской поддержки, в том числе квалифицированного персонала, способного немедленно оказать помощь в экстренных ситуациях. При развитии анафилактических или других острых реакций в клинике и на дому необходимо немедленно прекратить инфузию и начать соответствующую терапию. Пациентам, у которых отмечалось развитие анафилаксии на дому, продолжение лечения должно осуществляться в условиях стационара. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов, у которых отмечались симптомы гиперчувствительности к велаглуцеразе альфа или к другим препаратам ферментозаместительной терапии. Проведение премедикации антигистаминными средствами и/или глюкокортикостероидами может предотвращать последующие реакции в тех случаях, в которых требуется симптоматическая терапия.

#### *Иммуногенность*

При введении велаглуцеразы альфа антитела могут играть роль в развитии связанных с проводимой терапией реакций. С целью дополнительной оценки данной зависимости, в случае тяжелых инфузионных реакций, а также при отсутствии или утрате эффекта терапии, необходимо обследование пациентов на наличие антител и предоставление этих результатов в компанию-производитель.

В клинических исследованиях у одного из 94 (1%) пациентов выявлены антитела класса IgG против велаглуцеразы альфа; при анализе *in vitro* было установлено, что они являются нейтрализующими. У данного пациента не выявлено реакций, связанных с

внутривенной инфузией. Антител класса IgE к велаглуцеразе альфа не было обнаружено ни у одного пациента.

### *Натрий*

Пациенты, которым необходимо соблюдать диету с ограничением содержания натрия, должны учитывать, что лекарственный препарат содержит 12,15 мг натрия во флаконе.

### *Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата*

Неиспользованный лекарственный препарат или его остатки должны быть уничтожены в соответствии с местными требованиями.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

ВПРИВ® не оказывает неблагоприятного влияния на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами.

### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 400 ЕД.

По 400 ЕД велаглуцеразы альфа во флаконы из боросиликатного стекла (тип I) вместимостью 20 мл, укупоренные бутылкаучуковой пробкой, покрытой фторсодержащей смолой и уплотненной сверху алюминиевым колпачком, снабженным отрывным пластиковым диском типа «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

При температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

Хранить флакон в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте.

**ХРАНИТЬ В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ.**

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения:**

Шайер Фармасьютикалс Айерленд Лимитед, Ирландия / Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Ireland

*Block 2 & 3, Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 Y754, Ireland*

**Производитель и Первичный упаковщик:**

Кэнджин БиоФарма, ЛЛС, США / Cangene BioPharma, LLC, USA

*1111 South Paca Street, Baltimore, MD 21230, USA*

или

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ, Германия / Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany

*Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany*

**Выпускающий контроль качества:**

Шайер Хьюман Дженетик Терапис, Инк., США/ Shire Human Genetic Therapies, Inc., USA  
*300 Shire Way, Lexington, MA 02421, USA*

или

Шайер Фармасьютикалс Айерленд Лимитед, Ирландия/ Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Ireland

*Block 2 & 3, Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 Y754, Ireland*

**Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:**

ООО «Шайер Биотех Рус», Российская Федерация

119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, этаж 6, пом. I, ком. 6; 8; 12

Тел.: +7 (495) 787-04-77

Факс: +7 (495) 787-04-78

Ведущий менеджер по регистрации

ООО «Шайер Биотех Рус»

Демьяченко Е.А.