

УТВЕРЖДЕНА
приказом Председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «24» 05 2019 г.
№ N021507

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

ВПРИВ

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Специалистам в области здравоохранения предлагается сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое название
ВПРИВ

Международное непатентованное название
Велаглуцераза альфа

Лекарственная форма
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 400 ЕД

Состав
Один флакон содержит
активное вещество – велаглуцераза альфа - 400 ЕД (10.00 мг)*,
вспомогательные вещества: сахароза, натрия цитрата дигидрат, кислоты лимонной моногидрат, полисорбат 20.

* При целевом объеме наполнения 4.4 мл, общее содержание каждого флакона составляет 11 мг или 440 ЕД велаглуцеразы альфа. После заготовки препарата, путем прибавления 4.3 мл воды для инъекций, из каждого флакона получается извлекаемый (номинальный) объем 4.0 мл раствора, содержащего 10 мг или 400 ЕД велаглуцеразы альфа; 1 мг велаглуцеразы альфа эквивалентен 40 ЕД велаглуцеразы альфа.

Описание
Лиофилизированная масса в виде лепешки белого или почти белого цвета.
Приготовленный раствор: прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный раствор, свободный от видимых механических включений

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ другие. Ферментные препараты. Велаглуцераза альфа

Код АТХ А16АВ10

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Не было выявлено очевидных различий в фармакокинетических свойствах препарата, проявляемых у мужчин и у женщин с болезнью Гоше 1-го типа. В дни проведения оценки фармакокинетических параметров ни у одного из пациентов не было зарегистрировано выработки антител по отношению к ВПРИВ. Таким образом, не представилось возможным оценить влияние ответа антител на фармакокинетический профиль велаглуцеразы альфа.

Абсорбция

Концентрация ВПРИВ в сыворотке крови быстро возрастала в течение первых 20 минут 60-минутной инфузии, после чего она стабилизировалась, причем C_{max} , как правило, достигалась в интервале от 40 до 60 минут после начала инфузии. После завершения инфузии концентрация велаглуцеразы альфа в сыворотке быстро падала, следуя картине снижения по однофазной или двухфазной модели, при среднем показателе $t_{1/2}$ в диапазоне от 5 до 12 минут при дозах 15, 30, 45 и 60 ЕД/кг.

Распределение

ВПРИВ продемонстрировал приблизительно линейный (т.е. первого порядка) фармакокинетический профиль, причем C_{max} и АUC (площадь под кривой) увеличивались пропорционально дозе в диапазоне 15-60 ЕД/кг. Объем распределения в стабильном состоянии составлял приблизительно 10% массы тела. Высокий сывороточный клиренс велаглуцеразы альфа (в среднем, от 6,7 до 7,6 мл/мин/кг) согласуется с быстрым поглощением велаглуцеразы альфа макрофагами через маннозные рецепторы.

Выведение

Диапазон показателей клиренса ВПРИВ у пациентов педиатрического профиля ($n=7$, возраст: от 4 до 17 лет) оставался в рамках диапазона показателей клиренса у взрослых пациентов ($n=15$, возраст: от 19 до 62 лет).

Фармакодинамика

ВПРИВ является оригинальным орфанным лекарственным препаратом биологического происхождения.

Болезнь Гоше является аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным мутациями в гене GBA, что приводит к дефициту лизосомального фермента бета-глюкоцереброзидазы.

Действующим веществом препарата ВПРИВ является велаглуцераза альфа, которая производится по технологии метода генной активации на человеческой линии клеток. Велаглуцераза альфа является

гликопротеином. Ее мономер имеет молекулярную массу примерно 63 кДа, содержит 497 аминокислот, последовательность которых аналогична аминокислотной последовательности в существующем в природе человеческом ферменте глюкоцеребозидазе. Она содержит 5 потенциальных участков N-гликозилирования, 4 из которых являются занятыми. Производимая велаглуцераза альфа содержит преимущественно богатые маннозой гликаны, которые способствуют интернализации фермента фагоцитарными клетками-мишенями при участии маннозного рецептора.

Велаглуцераза альфа дополняет или замещает действие бета-глюкоцеребозидазы – фермента, который ускоряет гидролиз глюкоцеребозида с образованием глюкозы и керамида в лизосомах, уменьшая количество накопленного глюкоцеребозида и оказывая благоприятное воздействие на патофизиологию болезни Гоше. Применение велаглуцеразы альфа приводит к увеличению концентрации гемоглобина и общего числа тромбоцитов, а также к уменьшению размера печени и селезенки у больных с болезнью Гоше 1-го типа.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследования на пациентах, которые ранее не получали лечение

После начала лечения препаратом ВПРИВ наблюдается клинически значимое улучшение (по сравнению с исходным уровнем) показателей концентрации гемоглобина и числа тромбоцитов уже через 3 месяца, а также объема печени и селезенки на 6-й и 9-й месяц.

Препарат демонстрирует устойчивую клиническую активность в течение всего периода лечения с улучшением показателей концентрации гемоглобина и числа тромбоцитов, а также уменьшение объема печени и селезенки.

Исследование на пациентах с переходом от лечения имиглуцеразой к приему ВПРИВ

У тех пациентов, которые перешли от терапии с применением имиглуцеразы к лечению препаратом ВПРИВ, концентрации гемоглобина и числа тромбоцитов удерживались при терапевтических уровнях в течение 12 месяцев лечения.

Средняя концентрация гемоглобина и число тромбоцитов у пациентов, ранее принимавших имиглуцеразу, сохранялись в течение всего исследования и оставались на том же уровне в течение периода наблюдения.

Пациенты педиатрического профиля

Эффективность применения препарата у пациентов в возрасте от 4 до 17 лет подтверждается результатами контролируемых исследований на взрослой когорте и на когорте педиатрического профиля. Профиль безопасности и эффективности препарата у взрослых и у пациентов педиатрического профиля был одинаковым. Исследования позволили привлечь к участию пациентов возрастом 2 года и старше, причем предполагается, что профиль безопасности и эффективности препарата

будет таким же и у пациентов возрастом от 4 до 2 лет. Однако данные относительно применения препарата среди детей возрастом младше 4 лет отсутствуют.

Показания к применению

- для длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с болезнью Гоше 1-го типа.

Способ применения и дозы

Лечение с применением ВПРИВ должно проходить под наблюдением врача, имеющего опыт ведения пациентов с болезнью Гоше.

Рекомендуемая доза составляет 60 ЕД/кг при инфузионном введении препарата один раз в две недели.

Коррекцию дозы можно производить каждому отдельному пациенту на индивидуальной основе, исходя из результатов достижения и поддержания целевого лечебного эффекта. В ходе клинических исследований изучалось применение доз в диапазоне от 15 до 60 ЕД/кг при приеме препарата один раз в две недели. Исследование применения доз выше 60 ЕД/кг не проводилось.

Пациенты, которые в настоящее время получают ферментозаместительную терапию с применением имиглюцеразы для лечения болезни Гоше 1-го типа, могут перейти к приему ВПРИВ с использованием такой же дозы и частоты применения.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек или печени

Исходя из имеющейся в настоящее время информации относительно фармакокинетики и фармакодинамики велаглуцеразы альфа, пациенты с нарушением функции почек или печени не нуждаются в коррекции дозы.

Пациенты преклонного возраста (≥ 65 лет)

Пациенты преклонного возраста могут принимать такие же дозы (от 15 до 60 ЕД/кг), как и остальные взрослые пациенты.

Пациенты педиатрического профиля

Результаты проведенных клинических исследований показали, что профиль безопасности и эффективности у детей и взрослых был одинаковым.

Способ применения

Только для внутривенной инфузии.

Вводить путем проведения внутривенной инфузии продолжительностью 60 минут. Необходимо вводить через фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Возможность введения препарата на дому под наблюдением медицинского специалиста может рассматриваться только для тех пациентов, которые уже получили не менее трех инфузий и которые хорошо их переносят. При введении препарата ВПРИВ необходимо обеспечить возможность оказания надлежащей медицинской помощи, включая наличие персонала, соответствующим образом подготовленного к принятию экстренных мер.

В случае возникновения анафилактических или других острых реакций инфузию следует немедленно прекратить и приступить к оказанию соответствующей медицинской помощи (см. раздел «Особые указания»).

Инструкция по заготовке и разведению лекарственного средства перед его введением

Препарат ВПРИВ нужно заготавливать и разводить. Он предназначен только для внутривенной инфузии. Содержимое флакона предназначено для однократного использования и вводится через фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Следует соблюдать правила асептики!

Подготовка ВПРИВ к проведению инфузии:

1. Определить необходимое количество флаконов, содержимое которых требуется приготовить, с учетом массы тела пациента и назначенной дозы.
2. Извлечь из холодильника необходимое количество флаконов. Содержимое каждого флакона, содержащего 400 ЕД препарата, подвергнуть заготовке путем добавления 4,3 мл стерильной воды для инъекций.
3. После заготовки содержимое флаконов осторожно перемешать. Флаконы не встряхивать. В каждом флаконе имеется нужный извлекаемый объем 4,0 мл (100 ЕД/мл).
4. Перед последующим разведением изучить внешний вид раствора во флаконах. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, бесцветным. Раствор нельзя использовать, если он изменил цвет или если в нем обнаружены посторонние твердые включения.
5. Рассчитанный объем лекарственного средства извлечь из соответствующего количества флаконов и развести в 100 мл раствора натрия хлорида для инфузии концентрации 9 мг/мл (0,9%). Полученный раствор осторожно перемешать. Не встряхивать. Инфузию следует начать в течение 24 часов после разведения препарата.

Все остатки неиспользованного лекарственного средства или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными побочными реакциями, которые возникали у пациентов в ходе клинических испытаний, были реакции повышенной чувствительности.

Наиболее часто регистрируемыми побочными реакциями были реакции, связанные с проведением процедуры инфузии. Наиболее часто наблюдаемыми симптомами реакций, связанных с проведением процедуры инфузии, были головная боль, головокружение, гипотензия, гипертензия, тошнота, усталость/астения и пирексия/повышенная температура тела (более подробную информацию см. в разделе «Особые указания»). Единственной побочной реакцией, которая приводила к прекращению

лечения, была реакция, связанная с проведением процедуры инфузии.

Перечень побочных реакций

Побочные реакции, зарегистрированные при применении ВПРИВ у пациентов с болезнью Гоше 1-го типа, перечислены ниже. Информация представлена по частоте возникновения побочных реакций в соответствии с условными обозначениями по классификации MedDRA. Категории частоты определяются как "очень часто" ($\geq 1/10$) и "часто" (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$).

В рамках каждой категории частоты побочные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности. Побочные реакции на лекарственное средство, информация о которых взята из сообщений, полученных во время применения препарата в пострегистрационный период, за исключением применения в ходе клинических исследований, выделены курсивом.

Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- реакции повышенной чувствительности (включают аллергический дерматит и *анафилактические/анафилктоидные* реакции)
- тахикардия
- *одышка*
- гипертензия, гипотензия, приливы
- тошнота
- сыпь, крапивница, зуд
- *дискомфорт в груди*
- удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, присутствие нейтрализующих антител

Очень часто ($\geq 1/10$)

- головная боль, головокружение
- боль в животе/боль в верхней части живота
- боль в костях, артралгия, боль в спине
- реакции, связанные с проведением процедуры инфузии, астения/усталость, пирексия/повышенная температура тела

Пациенты педиатрического профиля

Профиль безопасности ВПРИВ в ходе клинических исследований с участием детей и подростков возрастом от 4 до 17 лет был таким же, как и у взрослых пациентов.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Профиль безопасности ВПРИВ в ходе клинических исследований с участием пациентов возрастом 65 лет и старше был таким же, как и у других взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях, которые выявляются после регистрации лекарственного средства. Это позволяет постоянно следить за соотношением пользы и риска применения лекарственного средства. Просьба к медицинским специалистам сообщать

о любых побочных реакциях через свою национальную систему сообщения.

Противопоказания

- тяжелые аллергические реакции на действующее вещество или на любые вспомогательные вещества препарата

Лекарственные взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия не проводились.

Особые указания

Повышенная чувствительность

В ходе клинических исследований и во время применения препарата в пострегистрационный период были зарегистрированы реакции повышенной чувствительности, включая симптомы, соответствующие картине анафилаксии. Большинство реакций повышенной чувствительности обычно развиваются в течение 12 часов после инфузии. К наиболее часто регистрируемым реакциям повышенной чувствительности относятся тошнота, сыпь, одышка, боль в спине, дискомфорт в груди (включая сдавленность в груди), крапивница, артралгия и головная боль.

Реакции, связанные с проведением процедуры инфузии

Реакция, связанная с проведением процедуры инфузии, – это любая побочная реакция на лекарственное средство, которая возникает в течение 24 часов после начала инфузии ВПРИВ. Реакции повышенной чувствительности были наиболее частыми побочными реакциями, которые наблюдались у пациентов в ходе проведения клинических исследований. Перечень наиболее часто регистрируемых симптомов реакции повышенной чувствительности включает тошноту, сыпь, одышку, боль в спине, дискомфорт в груди (включая сдавленность в груди), крапивницу, артралгию и головную боль. Кроме симптомов, связанных с реакциями повышенной чувствительности, это реакции, вызванные проведением процедуры инфузии, которые проявляются в виде усталости, головокружения, пирексии, повышения артериального давления или зуда. У пациентов, ранее не получавших лечения, большинство реакций, связанных с проведением процедуры инфузии, возникали в течение первых шести месяцев лечения.

Профилактика и лечение реакций, связанных с проведением процедуры инфузии, включая реакции повышенной чувствительности

При лечении в случае реакций, связанных с проведением процедуры инфузии, следует учитывать тяжесть реакции и предусматривать возможность принятия таких мер, как замедление скорости инфузии, применение лекарственных средств, например антигистаминов, жаропонижающих средств и/или кортикостероидов, а также/или

прекращение и возобновление лечения с увеличением продолжительности времени проведения инфузии.

Вследствие риска возникновения реакций повышенной чувствительности, включая анафилаксию, при введении ВПРИВ необходимо обеспечить возможность оказания надлежащей медицинской помощи, включая наличие персонала, соответствующим образом подготовленного к принятию экстренных мер. В случае возникновения анафилактической или другой острой реакции при проведении инфузии в больнице или на дому необходимо немедленно прекратить инфузию и приступить к оказанию соответствующей медицинской помощи. Для тех пациентов, у которых возникла анафилаксия при проведении инфузии на дому, следует рассмотреть возможность продолжения лечения в условиях клиники.

Следует проявлять осторожность при лечении пациентов, у которых наблюдались симптомы повышенной чувствительности к велаглуцеразе альфа или к другим препаратам ферментозаместительной терапии.

Предварительное применение антигистаминов и/или кортикостероидов может предупредить возникновение последующих реакций у тех пациентов, которым ранее требовалось симптоматическое лечение.

Иммуногенность

В развитии связанных с лечением реакций, которые возникали при применении ВПРИВ, определенную роль могут играть антитела. С целью дальнейшего изучения такой взаимосвязи при возникновении тяжелых реакций, связанных с проведением процедуры инфузии, и в случае недостаточности или снижения эффективности терапии пациентов следует проверить на наличие у них антител и сообщить компании о полученных результатах.

Натрий

В одном флаконе ВПРИВ содержится 12,15 мг натрия. Это следует учитывать тем пациентам, которые придерживаются диеты с ограниченным употреблением натрия.

Несовместимость

Поскольку исследования несовместимости не проводились, лекарственное средство не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Стабильность восстановленного и разведенного раствора для инфузии

Установлено, что препарат остается химически и физически устойчивым при применении в течение 24-х часов при температуре 2-8°C в защищенном от света месте.

С точки зрения необходимости обеспечения микробиологической чистоты лекарственное средство подлежит немедленному использованию. Если лекарство не использовано немедленно, пользователь отвечает за длительность и условия его хранения в пригодном состоянии до его использования, однако не дольше 24-х часов при температуре 2-8°C.

Беременность и лактация

Женщины детородного возраста

У страдающих от болезни Гоше беременных пациенток заболевание может активизироваться в период беременности и после родов. Для женщин с болезнью Гоше, которые собираются забеременеть, следует провести оценку соотношения риска и пользы применения препарата.

Беременность

Данные относительно применения ВПРИВ у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Результаты экспериментов на животных не свидетельствуют о наличии прямого или косвенного вредного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие. Для обеспечения индивидуализированного подхода к лечению в каждом отдельном случае необходимо проводить тщательный мониторинг течения беременности и клинических признаков проявления болезни Гоше. Следует проявлять осторожность при назначении препарата беременным женщинам.

Кормление грудью

Данные исследований на кормящих матерях отсутствуют. Неизвестно, выделяется ли велаглуцераза альфа с женским молоком. Следует проявлять осторожность при назначении препарата кормящей женщине.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
ВПРИВ не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов.

Передозировка

Случаи передозировки велаглуцеразы альфа отсутствуют.

Максимальная доза велаглуцеразы альфа, которая применялась в ходе клинических исследований, составляла 60 ЕД/кг.

Форма выпуска и упаковка

По 400 ЕД препарата помещают во флаконы из бесцветного боросиликатного стекла (тип I) вместимостью 20 мл, укупоренные бутилкаучуковыми пробками, покрытые фторсодержащей смолой и обжатые алюминиевыми колпачками, снабженными отрывными пластиковыми дисками типа «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от 2 °С до 8 °С, в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

«Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ & Ко.КГ»,
Моосвизен 2, 88214 Равенсбург, Германия

Упаковщик

«ДХЛ Сапплай Чейн (Нидерланды) Б.В.»,
Бейстерхёйзен, 11-27, Неймеген, 6546AR, Нидерланды.

Держатель регистрационного удостоверения

«Шайер Фармасьютикалс Айреленд Лимитед»,
5 Ривервок, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия.

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей; ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «ВИВА Фарм»,

Республика Казахстан, 050030, г. Алматы, ул. 2-я Остроумова, 33,

тел: +7 727 383 74 63, факс: +7 727 383 74 56, e-mail: pv@vivapharm.kz