

**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**

***1 флакон содержит***

*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:** препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ, ферменты.

**Код АТХ:** A16AB10

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Болезнь Гоше – аутосомное 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 количества тромбоцитов в крови у пациентов с болезнью Гоше I типа, а также уменьшением выраженности гепато- и сплено-мегалии.

### ***Фармакокинетика***

Не отмечено существенных различий в показателях фармакокинетики у пациентов с болезнью Гоше I типа мужского и женского 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.

### *Распределение*

Параметры фармакокинетики велаглуцеразы 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 велаглуцеразы альфа (6,7-7,6 мл/мин/кг) определяется быстрым поглощением фермента макрофагами при участии рецепторов к маннозе.

### *Выведение*

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

### **Показания к применению**

Препарат ВПРИВ® показан для долгосрочной ферментной заместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с болезнью Гоше I типа.

### **Противопоказания**

Тяжелые аллергические реакции на велаглуцеразу альфа и/или любое вспомогательное вещество в составе препарата.

### **С осторожностью**

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

### **Применение во время 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 велаглуцеразы 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.



Применение препарата ВПРИВ® у беременных требует соблюдения мер предосторожности.

#### *Период грудного вскармливания*

Недостаточно данных о проникновении велаглюцеразы альфа или ее метаболитов в грудное молоко человека. Велаглюцераза - это синтетическая форма бета-глюкоцеребозидазы, которая является нормальным компонентом грудного молока. В исследованиях с другими формами фермента определялось очень небольшое количество фермента в грудном молоке. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/ воздержании от ВПРИВ®, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

#### **Способ применения и дозы**

Терапию препаратом ВПРИВ® следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с болезнью Гоше.

#### *Режим дозирования*

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

Дозу можно корректировать индивидуально в зависимости от достижения и поддержания терапевтического эффекта. 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, получающие ФЗТ имиглюцеразой, могут быть переведены на терапию препаратом ВПРИВ® в той же дозе и с той же частотой применения.

#### **Применение препарата в особых группах пациентов**

##### *У детей и подростков*

20 из 94 пациентов (21 %), получавших терапию велаглюцеразой альфа в рамках клинических исследований были в возрасте от 4 до 17 лет. Профили эффективности и безопасности велаглюцеразы альфа у детей и взрослых были сопоставимы.

Эффективность и безопасность применения велаглюцеразы альфа у детей в возрасте до 4 лет не установлена. Данных нет.

##### *У пожилых пациентов (в возрасте $\geq 65$ лет)*

Пациенты пожилого возраста могут получать терапию велаглуцеразой альфа в том же диапазоне доз (от 15 до 60 ЕД/кг), что и другие взрослые пациенты (см. раздел «Фармакодинамика»).

#### *У пациентов с нарушением функции почек*

На основании имеющихся данных по фармакокинетике и фармакодинамике велаглуцеразы альфа, коррекции дозы препарата ВПРИВ® у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### *У пациентов с нарушением функции печени*

На основании имеющихся данных по фармакокинетике и фармакодинамике велаглуцеразы альфа, коррекции дозы препарата ВПРИВ® у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

### **Способ применения**

Препарат ВПРИВ® предназначен только для внутривенной инфузии. Перед внутривенным введением препарат восстанавливают, а затем разводят. Препарат следует вводить только через фильтр диаметром 0,22 мкм.

Продолжительность инфузионного введения - 60 минут.

Следует соблюдать правила асептики.

Инфузии велаглуцеразы альфа должны проводиться в условиях медицинского учреждения, имеющего необходимое оборудование для оказания неотложной медицинской помощи при возникновении реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, и персонал с опытом лечения неотложных состояний. При развитии анафилактической реакции или других острых реакций необходимо немедленное прекращение инфузии препарата и проведение соответствующей терапии. Введение препарата в домашних условиях под наблюдением медицинского персонала возможно лишь для тех пациентов, которые получили не менее 3-х инфузий при хорошей переносимости терапией велаглуцеразой альфа (см. раздел «Особые указания»).

#### 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 перемешайте приготовленный раствор. **Не встряхивать.**

Введение препарата следует начинать 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 °С в защищенном от света месте.

С микробиологической точки зрения, препарат должен быть введен 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 °С.

### **Побочное действие**

#### Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями у пациентов в клинических исследованиях велаглуцеразы альфа были реакции гиперчувствительности (2,1 %).

Наиболее частыми нежелательными реакциями - реакции, связанные с инфузией (39,4 %); чаще всего регистрировались: головная боль, головокружение, артериальная гипотензия/гипертензия, тошнота, утомляемость/астения и лихорадка/гипертермия (см. раздел «Особые указания»). Единственной причиной для прекращения терапии препаратом ВПРИВ® были реакции, связанные с инфузией.

Возможные на фоне терапии велаглуцеразой альфа нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ) и нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ).

| Системно-органный класс                                                        | Нежелательная реакция                       |                                                                                                            |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                                | Очень часто                                 | Часто                                                                                                      | Нечасто            |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          |                                             | реакции гиперчувствительности (включая аллергический дерматит и анафилактические*/анафилactoидные реакции) |                    |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | головная боль, головокружение               |                                                                                                            |                    |
| Нарушения со стороны органа зрения                                             |                                             |                                                                                                            | нечеткость зрения* |
| Нарушения со стороны сердца                                                    |                                             | тахикардия                                                                                                 |                    |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   |                                             | повышение артериального давления, снижение артериального давления, «приливы»                               |                    |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                                             | одышка*                                                                                                    |                    |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                | боль в животе/боль в верхних отделах живота | тошнота                                                                                                    | рвота*             |
| Нарушения со                                                                   |                                             | сыпь, крапивница, зуд*                                                                                     |                    |

|                                                               |                                                                                           |                                                                                                                            |  |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| стороны кожи и подкожных тканей                               |                                                                                           |                                                                                                                            |  |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | боли в костях, артралгия, боль в спине                                                    |                                                                                                                            |  |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения               | реакции, связанные с инфузией, утомляемость/астения, лихорадка/повышение температуры тела | чувство дискомфорта в груди*                                                                                               |  |
| Лабораторные и инструментальные данные                        |                                                                                           | увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), положительная реакция на нейтрализующие антитела. |  |

\* Нежелательные реакции, выявленные во время пострегистрационного периода наблюдения.

#### Описание некоторых нежелательных реакций

##### Рвота

В некоторых случаях, возможна рвота в тяжелой форме. Рвота чаще всего возникает во время инфузии и до 24 часов после инфузии.

##### Другие особые группы пациентов

##### Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Профиль безопасности препарата в клинических исследованиях, включавших пожилых пациентов старше 65 лет не отличался от такового в популяции в целом.

##### Дети

Профиль безопасности препарата в клинических исследованиях, включавших детей и подростков в возрасте 4-17 лет и у взрослых не различался.



## **Передозировка**

Информация о передозировке валаглуцеразы альфа ограничена. В большинстве случаев при передозировке дополнительных нежелательных реакций не наблюдалось. Однако, в случае случайной или преднамеренной передозировки следует тщательно наблюдать за состоянием пациента и проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Специфического антидота нет. Максимальная доза валаглуцеразы альфа, применяемая во время клинических исследований - 60 ЕД/кг (см. раздел «Особые указания»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Исследования по изучению взаимодействия не проводились.

## **Особые указания**

### *Прослеживаемость*

Для более эффективного отслеживания биологических лекарственных препаратов, следует четко записывать название и номер серии введенного лекарственного средства.

### *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» в грудной клетке), крапивница, артралгия и головная боль.

### *Инфузионные реакции (ИР)*

ИР определяется как любая нежелательная реакция, развивающаяся в течение 24 часов после начала инфузии валаглуцеразы альфа. У пациентов, получавших лечение в клинических исследованиях, наиболее часто отмечались именно инфузионные нежелательные реакции. ИР 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» в грудной клетке), крапивница, артралгия и головная боль. Симптомы, соответствовавшие анафилаксии, отмечались у пациентов в клинических исследованиях и во время пострегистрационного периода применения. Помимо симптомов, ассоциированных с реакциями гиперчувствительности, инфузионные реакции могут проявляться в виде утомляемости, головокружения, лихорадки, повышения артериального давления, кожного зуда или нечеткости зрения. У пациентов, ранее не

получавших препарат, большинство инфузионных реакций развивается в течение первых 6 месяцев терапии.

#### Профилактика и лечение ИР, 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 наблюдение за пациентом и наличие возможности немедленного оказания медицинской помощи, 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 ИР, а также при отсутствии или снижении эффективности терапии, необходимо обследование пациентов на наличие антител и предоставление этих результатов в адрес компании.

В клинических исследованиях у одного из 94 пациентов (1%) 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*

Данный лекарственный препарат содержит 12,15 мг натрия во флаконе, что соответствует 0,6 % от максимальной суточной дозы натрия, рекомендованной ВОЗ, которая составляет 2 г натрия для взрослого человека.



*Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата*  
Неиспользованный лекарственный препарат или его остатки должны быть уничтожены в соответствии с местными требованиями.

#### *Влияние на фертильность*

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

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

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

#### 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.

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

Препарат 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**

**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 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, принимающая претензии от потребителей:**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Телефон: +7 (495) 933 55 11

Факс: +7 (495) 502 16 25

Электронная почта: [russia@takeda.com](mailto:russia@takeda.com)

Адрес в интернете: <http://www.takeda.com.ru>

Руководитель Отдела фармаконадзора,  
Россия, СНГ/УЛФ ЕАЭС  
ООО «Такеда Фармасьютикалс»



Марчук В.А.