

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mepsevii 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje vestronidasum alfa 2 mg*. Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml koncentrátu obsahuje vestronidasum alfa 10 mg.

*Vestronidáza alfa je rekombinantní formou lidské beta-glukuronidázy (rhGUS) a vyrábí se technologií rekombinantní DNA v buněčné linii ovariálních buněk křečika čínského (CHO).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 17,8 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).
Bezbarvý až lehce nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Mepsevii je indikován k léčbě jiných než neurologických manifestací mukopolysacharidózy VII. typu (MPS VII; Slyův syndrom).

4.2 Dávkování a způsob podání

Na léčbu musí dohlížet zdravotnický pracovník se zkušenostmi s péčí o pacienty s MPS VII nebo jinými dědičnými metabolickými poruchami. Vestronidázu alfa má podávat pouze řádně vyškolený zdravotnický pracovník schopný zvládat naléhavé lékařské stavy.

Dávkování

Doporučená dávka vestronidázy alfa je 4 mg/kg tělesné hmotnosti a podává se intravenózní infuzí jednou za dva týdny.

K minimalizaci rizika hypersenzitivních reakcí je třeba 30–60 minut před zahájením infuze podat nesesativní antihistaminikum v kombinaci s antipyretikem nebo samostatně (viz bod 4.4). Infuze se nemá podat, pokud má pacient v době plánovaného podání akutní febrilní nebo respirační onemocnění.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost vestronidázy alfa u pacientů starších 65 let nebyla stanovena. U těchto pacientů se nedoporučuje žádný alternativní dávkovací režim (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin a jater

Bezpečnost a účinnost vestronidázy alfa u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla hodnocena. U těchto pacientů se nedoporučuje žádný alternativní dávkovací režim.

Pediatrická populace

Dávkování je u pediatrické populace stejné jako u dospělých. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Pouze k intravenóznímu podání.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Celkový nařazený objem infuzního roztoku se podává v režimu postupné titrace rychlosti infuze po dobu přibližně 4 hodin.

Rychlost infuze je třeba regulovat takto: během první hodiny se podá 2,5 % celkového objemu a zbytek se podá rovnoměrně v následujících třech hodinách. Je třeba zohlednit mrtvý objem v infuzních linkách s cílem zajistit, že se pacientovi do krevního oběhu dodá 2,5 % celkového objemu infuze během první hodiny podávání. V rámci programu klinického vývoje byla nejnižší rychlost infuze podávané pacientovi 0,5 ml/h během prvních 30 minut infuze a následně 1 ml/h v průběhu následujících 30 minut, což se rovná 0,75 ml jakožto nejnižšímu celkovému objemu podanému během první hodiny.

Neproplachujte linku obsahující vestronidázu alfa, abyste zabránili rychlému bolusu podávaného enzymu. Vzhledem k nízké rychlosti infuze lze k zachování dostatečného intravenózního průtoku přidat dodatečný infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) oddělenou linkou (sekundární „piggyback“ nebo Y rozdvojka). Po první hodině lze rychlost zvýšit tak, aby byl zbývající infuzní roztok podán během 3 hodin podle tolerance pacienta v souladu s doporučenými rychlosti v tabulce 2.

V případě hypersenzitivních reakcí lze infuzi zpomalit, dočasně přerušit nebo ukončit (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Život ohrožující hypersenzitivita (anafylaktická reakce) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Všeobecně

Účinky léčby vestronidázou alfa je třeba pravidelně vyhodnocovat a v případech, kdy nejsou zřejmé jasné přínosy (včetně stabilizace manifestací onemocnění), je nutno zvážit ukončení léčby. Ukončení léčby může vést ke značnému zhoršení klinického stavu pacienta.

S tím, jak orgánové postižení v průběhu času progreduje, je obtížnější léčbou zvrátit poškození nebo vykázat zlepšení. Ošetřující lékař musí pamatovat, že podávání vestronidázy alfa nemá vliv na ireverzibilní komplikace (např. kosterní deformity).

Neočekává se, že by vestronidáza alfa při expozici pozorované u člověka prostupovala hematoencefalickou bariérou, a proto není pravděpodobné, že by měla dopad na neurologické manifestace onemocnění.

Hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe

U vestronidázy alfa byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe, a proto musí být při podávání vestronidázy alfa okamžitě k dispozici vhodná lékařská pomoc (viz bod 4.8).

Infuze se nemá podat, pokud má pacient v době plánovaného podání akutní febrilní nebo respirační onemocnění.

30–60 minut před zahájením infuze se doporučuje premedikace nesedativními antihistaminiky v kombinaci s antipyretikem nebo samostatně (viz bod 4.2).

Vestronidázu alfa je důležité podávat podle rozpisu doporučených rychlostí infuze (viz tabulka 2 v bodu 6.6).

Pokud se vyskytnou závažné hypersenzitivní reakce, je třeba infuzi vestronidázy alfa okamžitě ukončit a zahájit vhodnou léčbu. Léčba hypersenzitivních reakcí se odvíjí od závažnosti reakce a zahrnuje dočasné přerušování nebo ukončení infuze a/nebo podání dalších antihistaminik, antipyretik a/nebo kortikosteroidů u lehkých až středně těžkých reakcí. Při poklesu krevního tlaku zvažte rychlé podání infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a při hypoxii podání kyslíku. Po ukončení infuze vestronidázy alfa je pacienty potřeba nejméně 60 minut sledovat.

Informujte pacienty o známkách a příznacích hypersenzitivních reakcí a poučte je, aby v případě jejich výskytu bez prodlení vyhledali lékařskou pomoc. Po výskytu závažné hypersenzitivní reakce zvažte rizika a přínosy dalšího podávání vestronidázy alfa.

Komprese míchy / krční míchy

Komprese míchy nebo krční míchy je známou a závažnou komplikací MPS VII. Při enzymové substituční terapii může vzhledem ke zlepšené pohyblivosti krku a páteře dojít k poranění míchy. U pacientů s MPS VII, kterým je podávána vestronidáza alfa, je třeba sledovat známky a příznaky komprese míchy nebo nestability krku včetně bolesti krku nebo zad, slabosti končetin, změn reflexů nebo inkontinence moči a stolice. Bez prodlení je třeba vyhledat vhodnou klinickou léčbu.

Dieta s nízkým obsahem sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 17,8 mg sodíku v jedné injekční lahvičce a podává se v infuzním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (viz bod 6.6). Každá podaná injekční lahvička, při započítání příslušného objemu ředícího roztoku, obsahuje 35,5 mg sodíku. Toto množství odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Obsah sodíku v přípravku Mepsevii je považován za vysoký. To je nutné zohlednit při ředění léčivého přípravku pro pacienty na dietě s nízkým obsahem sodíku nebo pro pacienty s kongestivním srdečním selháním, kteří potřebují omezit příjem sodíku a celkový příjem vody.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vzhledem k tomu, že se jedná o rekombinantní lidský protein a jeho enzymatický účinek se odehrává uvnitř lyzozomu, nepředpokládá se, že vestronidáza alfa bude interagovat s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání vestronidázy alfa těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie s vestronidázou alfa na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryofetální vývoj nebo prenatální a postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Mepsevii v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje s výjimkou případů, kdy možný přínos pro matku převáží možná teoretická rizika pro plod.

Kojení

Údaje ze studií u kojících žen nejsou k dispozici. Není známo, zda se vestronidáza alfa vylučuje do lidského mateřského mléka, neočekává se ale, že by prostřednictvím mateřského mléka mohlo dojít k systémové expozici. Vzhledem k nedostatku údajů týkajících se použití u člověka se vestronidáza alfa má kojícím ženám podávat pouze, pokud možný přínos vestronidázy alfa pro matku a přínos kojení pro dítě převáží možná teoretická rizika pro dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích vestronidázy alfa na fertilitu u člověka. Studie s vestronidázou alfa na zvířatech nenaznačují žádný dopad podávání na fertilitu samců ani samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Mepsevii nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V těchto 4 klinických studiích byly u 23 pacientů léčených vestronidázou alfa nejčastějšími nežádoucími účinky vyrážka (17,4 %), kopřivka (17,4 %), extravazace v místě infuze (17,4 %), anafylaktoidní reakce (13 %), zduření v místě infuze (8,7 %), pruritus (8,7 %) a průjem (8,7 %). Ve většině případů se jednalo o lehké až středně těžké nežádoucí účinky.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Vyhodnocení nežádoucích účinků vychází z expozice 23 pacientů ve věku od 5 měsíců do 25 let ze 4 klinických studií, kteří dostávali vestronidázu alfa v dávkách až 4 mg/kg jednou za dva týdny po dobu až 187 týdnů. Devatenáct pacientů bylo mladších než 18 let.

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené ve 4 klinických studiích u 23 pacientů léčených přípravkem Mepsevii.

Nežádoucí účinky jsou prezentovány podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 1 – Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Mepsevii

Třídy orgánových systémů MedDRA	Preferovaný termín (PT) MedDRA	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Anafylaktoidní reakce	Velmi časté
Poruchy nervového systému	Febrilní křeče*	Časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Kopřivka Vyrážka** Pruritus	Velmi časté Velmi časté Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Extravazace v místě infuze***	Velmi časté
	Zduření v místě infuze****	Velmi časté

*Podrobné informace o febrilních křečích hlášené u 1 z 23 subjektů hodnocení viz popis vybraných nežádoucích účinků.

**Vyrážkou se rozumí seskupené PT vyrážky, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka, makulo-papulózní vyrážka, papuly a makuly.

*** Extravazace v místě infuze zahrnuje jeden PT extravazace.

**** Jeden nežádoucí účinek periferního zduření je zahrnut do frekvence zduření v místě infuze, protože příhoda je klasifikována jako problém s intravenózním katétrem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Febrilní křeče

U jednoho pacienta, kterému byla vestronidáza alfa podávána v dávce 4 mg/kg, došlo v 66. týdnu během léčby k febrilním křečím, a to během 3 dnů od očkování proti difterii, tetanu a pertussi. Infuze byla ukončena, pacientovi byla podána antikonvulziva, antipyretika a antibiotika a febrilní křeče odezněly. Přípravek byl následně pacientovi znovu podán bez opakování reakce a pacient pokračoval v léčbě vestronidázou alfa. U této události byla vyhodnocena možná souvislost s vestronidázou alfa vzhledem k časové spojitosti s infuzí.

Imunogenicitá

U osmnácti z 23 pacientů (78 %) ve 4 klinických studiích došlo k tvorbě protilátek (ADA) proti rekombinantní lidské beta-glukuronidáze (rhGUS). U desíti z nich se potom vytvořily neutralizující protilátky (NAb) nejméně při jedné příležitosti, ale nikoli konzistentně v průběhu času. Neexistuje jasná korelace mezi titrem protilátek a tvorbou neutralizujících protilátek. U většiny pacientů naznačovaly v průběhu času klesající titry protilátek při průběžné léčbě vzorec oslabené imunogenicity při chronické expozici. Přítomnost ADA (non-NAb a NAb) podle všeho nemá vliv na redukci farmakodynamického markeru, močových glykosaminoglykanů (uGAG) a rozvoj hypersenzitivních reakcí, včetně reakcí souvisejících s infuzí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejsou žádné zkušenosti s předávkováním vestronidázy alfa. Léčba nežádoucích účinků viz body 4.4 a 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, enzymy, ATC kód: A16AB18

Mechanismus účinku

Mukopolysacharidóza VII. typu je lyzozomální strádavé onemocnění, které se vyznačuje nedostatkem beta-glukuronidázy (GUS), v jehož důsledku dochází k hromadění glykosaminoglykanů (GAG) v buňkách po celém těle, které vede k multisystémovému poškození tkání a orgánů.

Vestronidáza alfa je rekombinantní formou lidské GUS a je zamýšlena jako exogenní GUS enzym k vychytávání do buněčných lyzozomů a následnému katabolismu nahromaděných GAG v postižených tkáních.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinický program pro vestronidázu alfa zahrnoval 23 pacientů s MPS VII dosud neléčených tímto přípravkem ve věku od 5 měsíců do 25 let ze 4 klinických studií, kteří dostávali vestronidázu alfa v dávkách až 4 mg/kg jednou za dva týdny po dobu až 187 týdnů. Devatenáct pacientů bylo mladších než 18 let.

Studie 301 a 202

V multicentrické, randomizované, placebem kontrolované, klinické studii fáze III se zaslepeným zahájením a jedním překřížením (studie UX003-CL301, označovaná jako „studie 301“) dostávalo 12 pacientů s MPS VII vestronidázu alfa v dávce 4 mg/kg jednou za dva týdny po dobu 24 až 48 týdnů. Pacienti byli zaslepeně randomizováni do 4 skupin: 3 pacienti dostávali vestronidázu alfa ihned po dobu 48 týdnů (skupina A), 3 pacienti dostávali placebo po dobu 8 týdnů a potom vestronidázu alfa po dobu 40 týdnů (skupina B), 3 pacienti dostávali placebo po dobu 16 týdnů a potom vestronidázu alfa po dobu 32 týdnů (skupina C) a 3 pacienti dostávali placebo po dobu 24 týdnů a potom vestronidázu alfa po dobu 24 týdnů (skupina D). Pacienti zařazení do studie 301 byli vhodní k převedení do studie UX003-CL202 (označovaná jako „studie 202“), otevřené pokračovací klinické studie, v níž pacienti dostávali další dávky vestronidázy alfa 4 mg/kg intravenózně jednou za dva týdny po dobu až 144 týdnů. Deset pacientů bylo převedeno přímo z konce studie 301 do 0. týdne studie 202, zatímco u 2 pacientů (17 %) došlo k prodlevě léčby před zařazením do studie 202.

4 z 12 pacientů zařazených do studie CL301 byli mužského pohlaví, 8 bylo ženského pohlaví a věkově byli v rozmezí 8 až 25 let (medián 14 let). Devět pacientů bylo mladších než 18 let. Diagnóza MPS VII byla potvrzena analýzou aktivity GUS enzymů u 5 pacientů, genotypizací u 3 pacientů a analýzou enzymů i genotypizací u 4 pacientů. Pacienti s MPS VII, kteří podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk, byli z této studie vyloučeni. Extrémně malá globální populace pacientů s MPS VII si vyžádala zařazení všech pacientů, kteří byli schopni se této klinické studii účastnit, což mělo za následek velmi různorodou skupinu. Klinické cílové parametry nebylo možné u některých pacientů vyhodnotit vzhledem k rozsahu onemocnění, věku nebo kognitivní úrovni (23 ze 72 hodnocení [~32 %] v 6 oblastech u 12 pacientů nebylo možné na vstupu vyhodnotit).

Primárním cílovým parametrem bylo procentuální snížení vylučování GAG močí (dermatan-sulfát, DS) před léčbou a po 24 týdnech léčby vestronidázou alfa. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo skóre v kompozitním indexu klinické odpovědi (MDRI) sestávajícím ze šesti oblastí [6minutový test chůze (6MWT), usilovná vitální kapacita plic (FVC), flexe ramene, zřetelná ostrost, test motoriky *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency* (BOT-2) pro jemnou a hrubou motoriku] po 24 týdnech léčby a celkové skóre únavy měřené škálou *Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale* (PedsQL).

Minimální významné změny (MID) byly pro šest oblastí MDRI a únavu předem definované takto: 6MWT (≥ 23 m a $\geq 10\%$ změna oproti výchozí hodnotě), FVC (5% absolutní změna nebo 10% relativní změna oproti výchozí hodnotě u $FVC_{\%pred}$), flexe ramene (20° změna rozsahu pohybu u obou ramen), zraková ostrost (3 řádky (korigovaná, obě oči)), BOT-2 jemná motorika (přesnost jemné motoriky: změna o 0,72, a manuální zručnost: změna o 1,47), BOT-2 hrubá motorika (rovnováha: 0,57 a rychlost běhu a agilita: 0,59) a únava (10 bodů celkového skóre).

Primární cílový parametr: redukce uGAG

Po 24 týdnech léčby vestronidázou alfabyllo dosaženo rychlého a setrvalého, vysoce významného snížení vylučování uGAG (DS) s průměrnou procentuální změnou zjištěnou metodou nejmenších čtverců (LS) ($\pm$ standardní chyba [SE]) ve výši -64,82 % ($\pm 2,468$ %) ($p < 0,0001$). U všech 12 pacientů došlo k odpovědi, která byla předem definována jako $\geq 50\%$ snížení uGAG při nejméně jedné kontrole během prvních 24 týdnů léčby. Odpověď formou snížení uGAG (% změna v porovnání s 0. týdnem studie) navíc vykazuje podobný rozsah snížení uGAG u všech skupin po zkřížení do aktivní léčby. Snížení vylučování uGAG DS, které bylo pozorováno ve studii 301, přetrvávalo, když byli pacienti ($n = 12$) převedeni do prodloužené studie 202 a dostávali vestronidázu alfa po dobu celkem až 3,6 roku mezi těmito 2 studiemi. Bylo dosaženo snížení vylučování uGAG DS s průměrnou procentuální změnou zjištěnou metodou nejmenších čtverců (LS) a standardní chybou (SE) odpovídající -62 % (4,9 %) v 0. týdnu studie 202 a -58 % (7,2 %) ve 48. týdnu ($n = 10$). U pacientů, kteří pokračovali po 48. týdnu studie 202, bylo průměrné procentuální snížení uGAG DS větší než 70 % při všech následných hodnocených návštěvách až do 144. týdne studie 202 ($n = 4$).

Klíčové sekundární cílové parametry: kompozitní index klinické odpovědi (MDRI) a 6minutový test chůze (6MWT)

U klinických (sekundárních) cílových parametrů byly pozorovány příznivé odpovědi, avšak ne u všech pacientů. Po 24 týdnech léčby vestronidázou alfa ve studii 301 byly celkové výsledky MDRI, jak u předem definované, tak i post-hoc analýzy (6 oblastí MDRI a oblast únavy), pozitivní se zvýšením +0,5 oblastí ($p = 0,0527$) i +0,8 oblastí ($p = 0,0433$) včetně únavy (t-test). U pacientů, kteří pokračovali do studie 202, bylo průměrné zlepšení (SD) MDRI pozorováno ve 24. týdnu (+0,7 [1,01] oblastí) a ve 48. týdnu (+0,9 [1,30] oblastí).

U 6MWT se zvětšila vzdálenost od výchozího stavu do 24. týdne léčby ve studii 301 s průměrnou LS ($\pm$ SE) 20,8 m ($\pm 16,75$ m) u 9 pacientů, kteří byli schopni podstoupit vyšetření ve výchozím stavu a při alespoň jedné návštěvě po výchozí návštěvě. Šest pacientů mělo k dispozici výsledky 6MWT ve 24. týdnu léčby. Tři z nich (50 %) splnili předdefinovanou MID ve 24. týdnu léčby a zlepšené výsledky pro chůzi měly hodnoty 65 metrů, 80 metrů a 83 metrů. Z pacientů, kteří pokračovali do studie 202, bylo 8 pacientů schopných podstoupit 6MWT ve 48. týdnu. Byly pozorovány udržitelné výsledky 6MWT s průměrnou vzdáleností 308,4 m (rozsah: 80-556), s průměrným (SE) prodloužením 19,0 m (16,4 m) od výchozího stavu ve studii 301.

Ostatní hodnocení

Studie UX003-CL201 (označovaná jako „studie 201“) byla jednoramennou otevřenou klinickou studií ke zjištění dávky, do které byli zařazeni tři pacienti s MPS VII ve věku od 5 do 25 let. Po 120 týdnech expozici vestronidáze alfa jeden pacient vykázal v porovnání s výchozí hodnotou 21% zlepšení usilovné vitální kapacity plic ($FVC_{\%predikovaná}$) při měření funkce plic a zlepšení o 105 metrů při 6MWT. Dva ostatní pacienti se vstupní hepatosplenomegalií vykázali po 36 týdnech léčby redukcí objemu jater (24 % a 53 %) a sleziny (28 % a 47 %).

Studie UX003-CL203 (označovaná jako „studie 203“) byla otevřená, nekontrolovaná jednoramenná studie, do které bylo zařazeno osm pacientů ve věku do 5 let, kteří dostávali vestronidázu alfa v dávce 4 mg/kg jednou za dva týdny po léčebné období 48 týdnů s dalšími až 240 týdny ve volitelném pokračovacím období. Studie hodnotila redukcí vylučování GAG močí, rychlosti růstu a hepatosplenomegalie.

Redukce uGAG

Léčba vestronidázou alfa vedla k rychlé a trvale významné ($p < 0,0001$) redukci vylučování uGAG DS

s průměrnou procentuální změnou zjištěnou metodou nejmenších čtverců (LS) a standardní chybou (SE) ve výši -60 % (6,6) ve 4. týdnu, která se ve 48. týdnu udržela na úrovni -61 % (6,4). U pacientů, kteří vstoupili do pokračovacího období, byla do 132. týdne pozorována další redukce uGAG DS.

Růst

Ve výchozím stavu se vyskytovalo zpomalení růstu u všech 8 pacientů. Průměrné z-skóre výšky se standardní odchylkou (SD) se proti výchozímu stavu zlepšilo o +0,196 (0,30) ve 48. týdnu. Po léčbě vestronidázou alfa byl pozorován významný trend zrychlování růstu z průměrné hodnoty (SD) z-skóre -2,59 (1,49) ve výchozím stavu na -0,392 (2,10) po výchozím stavu ($p=0,27$).

Hepatomegalie

Všem pacientům s hepatomegalií hodnocenou ultrazvukovým vyšetřením ve výchozím stavu ($n=3/8$) se před ukončením studie zmenšila velikost jater na hodnotu odpovídající normálnímu rozmezí pro daný věk a pohlaví.

Výjimečné okolnosti

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika vestronidázy alfa byla vyhodnocena u celkem 23 pacientů s MPS VII včetně 19 pediatrických pacientů a 4 dospělých ze 3 klinických studií. Po podávání opakovaných dávek 4 mg/kg jednou za dva týdny byla maximální koncentrace v séru (C_{max}) $17,3 \pm 9,6 \mu\text{g/ml}$ (průměr $\pm$ směrodatná odchylka; rozmezí: 4,7 až 35,7 $\mu\text{g/ml}$) a plocha pod křivkou koncentrace-čas od času 0 do poslední změřitelné koncentrace (AUC_{0-t}) byly $50,9 \pm 32,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (průměr $\pm$ směrodatná odchylka; rozmezí: 17,4 až 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Farmakokinetika vestronidázy alfa je při opakovaném podávání nezávislá na čase. Omezené farmakokinetické údaje v ustáleném stavu naznačují zvýšení expozice vestronidáze alfa úměrné dávce v rámci rozmezí dávek 1–4 mg/kg jednou za dva týdny.

Distribuce

Po podávání opakovaných dávek 4 mg/kg jednou za dva týdny pacientům s MPS VII byl průměr $\pm$ směrodatná odchylka celkového distribučního objemu (V_{ss}) $0,26 \pm 0,13 \text{ l/kg}$ (rozmezí: 0,10 až 0,60 l/kg).

Biotransformace

Vestronidáza alfa je rekombinantní lidský enzym a je tudíž eliminována proteolytickou degradací na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminace

Po podávání opakovaných dávek 4 mg/kg jednou za dva týdny pacientům s MPS VII byl průměr $\pm$ směrodatná odchylka celkové clearance (CL) $0,079 \pm 0,045 \text{ l/h/kg}$ (rozmezí: 0,038 až 0,20 l/h/kg); průměr $\pm$ směrodatná odchylka eliminačního poločasu ($t_{1/2}$) byl $2,6 \pm 0,6 \text{ h}$ (rozmezí: 0,9 až 3,6 h).

Exkrece

Nebyly provedeny žádné studie exkrece u člověka. Neočekává se, že vestronidáza alfa bude vylučována ledvinami nebo stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jediném podání potkanům, toxicity po opakovaném podávání myším a mláďatům opic s MPS VII, fertility a embryofetálního vývoje u potkanů nebo králíků a prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie genotoxicity a kancerogenity nebyly s vestronidázou alfa provedeny. Vzhledem k mechanismu účinku se nepředpokládá, že by rhGUS byla kancerogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Histidin
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěného léčivého přípravku byla prokázána na dobu až 36 hodin při uchovávání v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C a následně až 6 hodin při pokojové teplotě do maximálně 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 36 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně až 6 hodin při pokojové teplotě do maximálně 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla (třídy I) uzavřená pryžovou zátkou potaženou fluorovou pryskyřicí a hliníkovým krytem s odtrhovacím plastovým víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička obsahující 5 ml koncentrátu pro infuzní roztok

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvička přípravku Mepsevii je určena pouze k jednorázovému podání. Přípravek Mepsevii se musí aseptickou technikou naředit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) podle níže popsaného postupu. Naředěný infuzní roztok se pacientům podává pomocí infuzního vaku a setu s nízkou vazbou proteinů (lze použít vak neobsahující di(2-ethylhexyl)ftalát [DEHP]) a doporučuje se použít set s integrovaným filtrem 0,2 µm s nízkou vazbou proteinů.

1. Počet injekčních lahviček, které je třeba naředit, stanovte na základě skutečné tělesné hmotnosti pacienta a doporučené dávky 4 mg/kg za pomoci těchto výpočtů (a-b):
 - a. Celková dávka (mg) = tělesná hmotnost pacienta (kg) x 4 mg/kg (doporučená dávka)
 - b. Celkový počet injekčních lahviček = celková dávka (mg) dělená 10 mg/injekční lahvičku
2. Zaokrouhlete na nejbližší celou injekční lahvičku, vyndejte požadovaný počet injekčních lahviček z chladničky (viz tabulka 2) a nechte je vytemperovat na pokojovou teplotu do maximálně 25 °C. Injekční lahvičky neohřívejte (ani v mikrovlnné troubě) a netřepte jimi.
 - a. Objem (ml) vypočítané dávky = celková dávka (mg) dělená koncentrací 2 mg/ml
3. Nařeďte vypočítanou dávku v poměru 1:1 stejným objemem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) k intravenózní infuzi. Celkový objem infuze vychází z celkové dávky a objemu přípravku Mepsevii (viz tabulka 2). Výše vypočítaná dávka naředěná v poměru 1:1 injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) se přidá do nového prázdného infuzního vaku. Naředění se provádí při pokojové teplotě.
4. Před odběrem přípravku Mepsevii z injekční lahvičky pohledem zkontrolujte, zda se v něm nevyskytují částice nebo nedošlo ke změně zabarvení. Koncentrát pro infuzní roztok přípravku Mepsevii má být bezbarvý až lehce nažloutlý. Nepoužívejte, pokud roztok vykazuje jiné zbarvení nebo se v něm vyskytují částice.
5. Pomalu odeberte přípravek Mepsevii z příslušného počtu injekčních lahviček; dbejte, abyste zamezili nadměrnému rozvíření, průniku vzduchu nebo zpěnění. K minimalizaci bublinek v roztoku je třeba používat dostatečně velkou jehlu (velikost 18 G).
6. Přípravek Mepsevii pomalu přidávejte do infuzního vaku; zamezte rozvíření a zajistěte kontakt kapaliny s kapalinou bez vytváření bublinek nebo turbulence.
7. Jemným houpáním infuzního vaku zajistěte řádnou distribuci přípravku Mepsevii. Roztok neprotřepávejte.

Tabulka 2. Rozpis doporučených rychlostí infuze podle tělesné hmotnosti pacienta k podání přípravku Mepsevii v doporučené dávce 4 mg/kg

Rozmezí tělesné hmotnosti pacienta (kg)	Rozmezí celkové dávky přípravku Mepsevii (mg)	Celkový objem přípravku Mepsevii (zaokrouhlený) (ml)	Celkový počet injekčních lahviček přípravku Mepsevii	Celkový objem infuze (podaný za 4 h) (ml)	Rychlost infuze po dobu 1. hodiny (2,5 %) (ml/h)	Rychlost infuze v dalších 3 hodinách (97,5 %/3) (ml/h)
3,5–5,9	14–23,6	10	2	20	0,5	6,5
6–8,4	24–33,6	15	3	30	0,75	9,75
8,5–10,9	34–43,6	20	4	40	1	13
11–13,4	44–53,6	25	5	50	1,25	16,25
13,5–15,9	54–63,6	30	6	60	1,5	19,5
16–18,4	64–73,6	35	7	70	1,75	22,75
18,5–20,9	74–83,6	40	8	80	2	26
21–23,4	84–93,6	45	9	90	2,25	29,25
23,5–25,9	94–103,6	50	10	100	2,5	32,5
26–28,4	104–113,6	55	11	110	2,75	35,75
28,5–30,9	114–123,6	60	12	120	3	39
31–33,4	124–133,6	65	13	130	3,25	42,25
33,5–35,9	134–143,6	70	14	140	3,5	45,5
36–38,4	144–153,6	75	15	150	3,75	48,75
38,5–40,9	154–163,6	80	16	160	4	52
41–43,4	164–173,6	85	17	170	4,25	55,25
43,5–45,9	174–183,6	90	18	180	4,5	58,5
46–48,4	184–193,6	95	19	190	4,75	61,75
48,5–50,9	194–203,6	100	20	200	5	65
51–53,4	204–213,6	105	21	210	5,25	68,25
53,5–55,9	214–223,6	110	22	220	5,5	71,5
56–58,4	224–233,6	115	23	230	5,75	74,75
58,5–60,9	234–243,6	120	24	240	6	78
61–63,4	244–253,6	125	25	250	6,25	81,25
63,5–65,9	254–263,6	130	26	260	6,5	84,5
66–68,4	264–273,6	135	27	270	6,75	87,75
68,5–70,9	274–283,6	140	28	280	7	91

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1301/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. srpna 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 28. července 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II.

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Německo

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat 1, Unit 104
1118 CL Schiphol
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem získání dlouhodobých údajů o účinnosti a bezpečnosti léčby pomocí přípravku Mepsevii a za účelem kompletní charakterizace mukopolysacharidózy VII. typu, včetně jejích rozmanitých klinických příznaků, progresu a přirozeného průběhu, je držitel rozhodnutí o registraci povinen předložit výsledky studie vycházející z adekvátních zdrojů dat pocházejících z programu monitorování nemocí u pacientů s mukopolysacharidózou VII. typu.	Zprávy předkládané v rámci opakovaného ročního hodnocení

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mepsevii 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
vestronidasum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml sterilního koncentrátu obsahuje vestronidasum alfa 2 mg. Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml koncentrátu obsahuje vestronidasum alfa 10 mg (10 mg/ 5 ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Histidin
Polysorbát 20
Voda pro injekci
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

10 mg/5 ml

1 injekční lahvička (5 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému podání.
Intravenózní podání po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlín
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1301/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVÍČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Mepsevii 2 mg/ml sterilní koncentrát
vestronidasum alfa
i.v. podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému podání.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 mg/5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Mepsevii 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok vestronidasum alfa

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Mepsevii a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám přípravek Mepsevii začne být podáván
3. Jak se přípravek Mepsevii podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Mepsevii uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Mepsevii a k čemu se používá

Co je přípravek Mepsevii

Přípravek Mepsevii obsahuje enzym, který se nazývá vestronidáza alfa. Ten patří do skupiny přípravků označovaných jako enzymové substituční terapie. Používá se u dospělých a dětí všech věkových kategorií s MPS VII k léčbě jiných než neurologických projevů onemocnění (mukopolysacharidóza VII. typu, známá též jako Slyův syndrom).

Co je MPS VII

MPS VII je onemocnění, které se předává v rodinách, při němž tělo nevytváří dostatek enzymu označovaného jako beta-glukuronidáza.

- Tento enzym pomáhá v těle odbourávat cukry známé jako mukopolysacharidy.
- Mukopolysacharidy se tvoří v těle a pomáhají s tvorbou kostí, chrupavek, kůže a šlach.
- Tyto cukry jsou neustále recyklovány – vytvářejí se nové a staré se odbourávají.
- Při nedostatku beta-glukuronidázy se části těchto cukrů hromadí v buňkách, což vede k poškození těla.

Jak přípravek Mepsevii účinkuje

Tento léčivý přípravek nahrazuje beta-glukuronidázu – to pomáhá odbourávat cukry, které se hromadí v tkáních pacientů s MPS VII.

- Léčba může zlepšit různé známky a příznaky nemoci, jako např. problémy s chůzí a únavu.

Včasná zahájení léčby u dětí může zastavit zhoršování onemocnění a omezit trvalé poškození.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám přípravek Mepsevii začne být podáván

Přípravek Mepsevii Vám nesmí být podáván

- jestliže jste v minulosti měl(a) závažnou alergickou reakci na vestronidázu alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude podán přípravek Mepsevii, poraďte se se svým lékařem.

Účinky léčby vestronidázou alfa je třeba pravidelně vyhodnocovat a v případech, kdy nejsou zřejmé přínosy (včetně stabilizace manifestací onemocnění), je nutno zvážit ukončení léčby. Ukončení léčby může vést ke značnému zhoršení klinického stavu pacienta.

Je třeba pamatovat, že podávání vestronidázy alfa nemá vliv na nezvratné komplikace (např. kosterní deformity).

Dávejte pozor, zda se během infuze přípravku Mepsevii nebo krátce po ní nevyskytnou nežádoucí účinky

- Při podání přípravku Mepsevii a až jeden den po něm se u Vás mohou vyskytnout nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky se označují jako reakce na infuzi, protože je způsobuje infuze léčivého přípravku. Mohou zahrnovat alergickou reakci (viz bod 4). Pokud se u Vás vyskytnou reakce na infuzi, **okamžitě to sdělte svému lékaři.**
- Pokud u Vás během infuze dojde k alergické reakci, lékař může infuzi zpomalit nebo zastavit. Lékař Vám může podat (nebo již podal) i další přípravky k léčbě alergické reakce, jako např. antihistaminikum nebo kortikosteroid nebo antipyretikum (přípravek ke snížení horečky).

Další příznaky, které je třeba sledovat

- Pokud Vás bolí krk nebo záda, ztratíte citlivost horních nebo dolních končetin nebo nemáte kontrolu nad vylučováním moči nebo stolice, **okamžitě to sdělte svému lékaři.** Tyto problémy mohou být známkami onemocnění a mohou být způsobeny tlakem na míchu.

Další léčivé přípravky a přípravek Mepsevii

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste těhotná, přípravek Mepsevii nedostanete, není-li léčba jednoznačně nezbytná. Poraďte se se svým lékařem, zda přínos používání přípravku Mepsevii převažuje možná rizika pro nenarozené dítě. Je to proto, že s používáním přípravku Mepsevii během těhotenství nejsou žádné zkušenosti.

Není známo, zda se přípravek Mepsevii vylučuje do mateřského mléka, ale nepředpokládá se, že by přecházel do dítěte. Poraďte se se svým lékařem, zda přínos používání přípravku Mepsevii převažuje potenciální riziko pro Vaše dítě při kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že přípravek Mepsevii ovlivní Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Mepsevii obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 17,8 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné 5ml injekční lahvičce a podává se naředěný chloridem sodným o koncentraci 9 mg/ml. Každá podaná injekční lahvička tedy odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Mějte to na paměti, pokud jste na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek Mepsevii podává

Léčbu přípravkem Mepsevii zahajuje a sleduje Váš lékař.

- Lékař nebo zdravotní sestra Vám přípravek Mepsevii podají formou infuze (kapačky) do žíly.
- Léčivý přípravek musí být před podáním naředěn.
- Lékař Vám může podat (nebo již podal) určité přípravky k léčbě alergické reakce, jako např. antihistaminikum nebo kortikosteroid nebo antipyretikum (přípravek ke snížení horečky).

Dávkování

Dávka, kterou dostanete, závisí na Vaší tělesné hmotnosti.

- Doporučená dávka je 4 mg na jeden kg tělesné hmotnosti.
- Dávka se podává jednou za dva týdny kapačkou do žíly (nitrožilní infuzí).
- Jedna infuze trvá přibližně 4 hodiny.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Mepsevii, než mělo být

Přípravek Mepsevii Vám podá lékař a bude sledovat průběh podávání. Zkontroluje, zda byla podána správná dávka a podle potřeby bude přijímat nezbytná opatření.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se převážně projevovaly při podávání přípravku nebo během jednoho dne po infuzi (reakce na infuzi).

Závažné nežádoucí účinky

Závažná alergická reakce (velmi častá: může se vyskytnout u více než 1 pacienta z 10):

Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli z následujících příznaků závažné alergické reakce (anafylaktoidní reakce), **okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře**. Infuze bude okamžitě zastavena a lékař Vám může podat (nebo již podal) další přípravky k léčbě alergické reakce, jako např. antihistaminikum nebo kortikosteroid nebo antipyretikum (přípravek ke snížení horečky). Příznaky závažné alergické reakce mohou být např. dušnost, sípot, ztížené dýchání a otok tváře a jazyka.

Další nežádoucí účinky

Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud zjistíte jakékoli dále uvedené nežádoucí účinky – můžete potřebovat naléhavé lékařské ošetření:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 pacienta z 10):

- Kopřivka (urtikárie)
- Vyrážka
- Zduření v místě infuze včetně prosakování do tkání kolem žíly (zduření v místě infuze nebo únik tekutiny v okolí místa infuze)

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 10):

- Svědění kůže (pruritus)
- Řídká stolice (průjem)
- Horečka s mimovolními stahy svalů tváře nebo končetin (febrilní křeče)
- Otok v okolí místa infuze

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků

uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Mepsevii uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky:

- Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).
- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Tento léčivý přípravek nepoužívejte, pokud pozorujete částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Mepsevii obsahuje

- Léčivou látkou je vestronidasum alfa. Jeden ml koncentráту obsahuje vestronidasum alfa 2 mg. Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml koncentráту obsahuje vestronidasum alfa 10 mg.
- Dalšími složkami jsou: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, histidin, polysorbát 20 a voda pro injekci (informace ohledně sodíku viz bod 2, „Přípravek Mepsevii obsahuje sodík“).

Jak přípravek Mepsevii vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Mepsevii se dodává jako koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát). Tento bezbarvý až lehce nažloutlý koncentrát nesmí obsahovat viditelné částice. Dodává se v čiré skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička o objemu 5 ml

Držitel rozhodnutí o registraci

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlín
Německo

Výrobce

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat 1, Unit 104
1118 CL Schiphol
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, EL, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE

Ultragenyx Germany GmbH, DE
Tel/Tél /Тел./Tlf/Tηλ/Puh/Sími : + 49 30 20179810

ES

Ultragenyx Iberia, S.L., ES

Tel: +34 900 838 238

FR

Ultragenyx France SAS, FR

Tél: + 33 1 85 65 37 61 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.
