

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mersevi 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 2 mg вестронидаза алфа\*(vestronidasealfa). Всеки флакон с 5 ml концентрат съдържа 10 mg вестронидаза алфа.

\*Вестронидаза алфа е форма на рекомбинантна човешка бета-глюкуронидаза (rhGUS) и се произвежда в клетъчна култура от яйчник на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки флакон съдържа 17,8 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)  
Безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Mersevi е показан за лечение на неневрологични прояви на мукополизахаридоза, тип VII (МПЗ VII; синдром на Sly).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се контролира от медицински специалист с опит в лечението на пациенти с МПЗ VII или други наследствени метаболитни нарушения. Вестронидаза алфа трябва да се прилага от специално обучен медицински специалист, който може да овладява спешни случаи.

### Дозировка

Препоръчителната доза вестронидаза алфа е 4 mg/kg телесно тегло, прилагана чрез интравенозна инфузия на всеки две седмици.

За да се намали рискът от реакции на свръхчувствителност, 30 – 60 минути преди началото на инфузията трябва да бъде приложен неседативен антихистамин със или без антипиретик (вж. точка 4.4). Трябва да се избягва прилагането на инфузия, ако в момента пациентът има висока температура или остро респираторно заболяване.

## *Специални популации*

### Старческа възраст

Липсват данни за безопасността и ефикасността на вестронидаза алфа при пациенти над 65-годишна възраст. Не е препоръчана алтернативна схема на лечение при такива пациенти (вж. точка 5.1).

### Бъбречни и чернодробни увреждания

Безопасността и ефикасността на вестронидаза алфа при пациенти с бъбречни и чернодробни увреждания не са оценени. Не е препоръчана алтернативна схема на лечение при тези пациенти.

### Педиатрична популация

Дозировката при педиатричната популация е същата както при възрастни. Наличните до момента данни са описани в точка 4.8 и точка 5.1.

### Начин на приложение

Само за интравенозно приложение.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Общият разреден обем на инфузионния разтвор трябва да бъде приложен при схема на титриране на скоростта в продължение на около 4 часа.

Скоростта на инфузия трябва да бъде както следва: през първия час се влива 2,5% от общия обем, а остатъкът се влива през следващите три часа. Трябва да се вземат предвид всички мъртви пространства в системата, за да се осигури вливане на 2,5% от общия инфузионен обем в кръвообращението на пациента през първия час на инфузията. Най-ниската скорост на инфузия, приложена на пациент в програмата за клинично разработване, е 0,5 mL/h през първите 30 минути на инфузия, последвана от 1 mL/h през следващите 30 минути, което се равнява на 0,75 mL като най-малък общ обем, влят през първия час.

Не промивайте инфузионната линия, която съдържа вестронидаза алфа, за да се избегне бърз болус на вливания ензим. Поради ниската скорост на инфузия може да се добави допълнителен обем инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/mL (0,9%) през отделна система (“piggyback” или Y-образна система) за поддържане на достатъчен интравенозен поток. След първия час скоростта може да се увеличи, за да се влее остатъкът от инфузионния разтвор в рамките на 3 часа, в зависимост от поносимостта, съгласно указанията за препоръчителна скорост на инфузия в Таблица 2.

Скоростта на инфузия може да се забави, инфузията временно да се прекъсне или да се преустанови при проява на реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.4).

Не вливайте с Мерсевii други лекарствени продукти през инфузионната система. Съвместимостта с други лекарствени продукти не е проучвана.

## **4.3 Противопоказания**

Животозастрашаваща свръхчувствителност (анафилактична реакция) към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.4).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Трябва да се прави редовна оценка на ефектите от лечението с вестронидаза алфа и да се обмисля прекъсването му в случаи, при които не се наблюдават ясно различими положителни

резултати (включително стабилизиране на проявите на заболяването). Прекратяване на лечението може да доведе до значително влошаване на клиничното състояние на пациента.

Тъй като с времето трайните увреждания на органите прогресират, все по-трудно лечението ще може да доведе до възстановяване на уврежданията или до поява на подобрения. Лекуващият лекар трябва да има предвид, че приложението на вестронидаза алфа не оказва влияние върху необратимите усложнения (напр. деформации на скелета).

При експозицията, наблюдавана при хора, не се очаква вестронидаза алфа да премине кръвно-мозъчната бариера, затова няма вероятност да окаже влияние върху неврологичните прояви на заболяването.

#### Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия

Съобщавани са сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия при употребата на вестронидаза алфа, затова при нейното приложение трябва да бъде осигурена подходяща медицинска помощ, която да е на разположение.

Инфузия трябва да се избягва, ако в момента пациентът има висока температура или остро респираторно заболяване.

Препоръчва се премедикация с неседативен антихистамин със или без антипиретик, приложен 30 – 60 минути преди началото на инфузията (вж. точка 4.2).

Важно е вестронидаза алфа да се прилага съгласно схемата за препоръчана скорост на инфузия (вж. Таблица 2 в точка 6.6).

При проява на тежки реакции на свръхчувствителност инфузията с вестронидаза алфа трябва незабавно да бъде прекратена и да се започне подходящо лечение. Овлаждането на реакциите на свръхчувствителност трябва да бъде съобразено с тежестта на реакцията и да включва временно прекъсване или прекратяване на инфузията и/или приложение на допълнителни антихистамини, антипиретици и/или кортикостероиди при леки до умерени реакции. Може да се приложи бърза инфузия на инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/mL (0,9%) при понижено кръвно налягане и кислород при хипоксия. Пациентите трябва да останат под наблюдение най-малко 60 минути след приключване на инфузията на вестронидаза алфа.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на реакциите на свръхчувствителност и да бъдат инструктирани незабавно да потърсят медицинска помощ при поява на такива признаци и симптоми. След тежка реакция на свръхчувствителност трябва да се преценят рисковете и ползите от повторно прилагане на вестронидаза алфа.

#### Притискане на гръбначния мозък/на шийния отдел на гръбначния мозък

Притискането на гръбначния мозък или на шийния отдел на гръбначния мозък е известно и сериозно усложнение при МПЗ VII. При ензимозаместваща терапия може да възникне травма на гръбначния мозък поради подобрената подвижност на врата и гръбначния стълб. Пациенти с МПЗ VII, които получават вестронидаза алфа, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на притискане на гръбначния мозък или на нестабилност на врата, включително болки във врата или гърба, слабост на крайниците, промени в рефлексите или уринарна и фекална инконтиненция. Незабавно трябва да бъде предприето подходящо клинично лечение.

#### Диета с ограничен прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 17,8 mg натрий на един флакон и се прилага с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/mL (0,9%) (вж. точка 6.6). На всеки приложен флакон, включващ и съответния обем разреждател, приемът на натрий е 35,5 mg. Това количество е еквивалентно на 1,8% от максималния дневен прием на натрий (2 g), препоръчан от СЗО. Счита

се, че Мерсевii е с високо съдържание на натрий. Това трябва да бъде взето предвид при разреждане на лекарствения продукт при пациенти на диета с контролиран прием на натрий или при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, при които е необходимо да се ограничи натрият и общият прием на вода.

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействия. Тъй като той представлява рекомбинантен човешки протеин, чиято ензимна активност се проявява в лизозомите, не се очаква взаимодействие на вестронидаза алфа с други лекарствени продукти.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Липсват данни относно употребата на вестронидаза алфа при бременни жени. Проучванията с вестронидаза алфа при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрио-феталното развитие или пре- и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

За предпочитане е като предпазна мярка да се избягва употребата на вестронидаза алфа по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката е по-голяма от потенциалните теоретични рискове за плода.

##### Кърмене

Липсват данни от проучвания при кърмещи жени. Не е известно дали вестронидаза алфа се екскретира с кърмата, но не се очаква да има системна експозиция при кърмачето чрез кърмата. Поради липса на данни при хора вестронидаза алфа трябва да се прилага при кърмещи жени само ако потенциалната полза от вестронидаза алфа за майката и ползата от кърменето за детето са по-големи от потенциалните теоретични рискове за детето.

##### Фертилитет

Липсват данни при хора относно ефекта на вестронидаза алфа върху фертилитета. Проучванията с вестронидаза алфа при животни не показват пряко или непряко въздействие върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Мерсевii не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Оценката на нежеланите реакции се основава на експозицията на 23-ма пациенти на възраст от 5 месеца до 25 години в 4 клинични изпитвания, които получават вестронидаза алфа с дози до 4 mg/kg веднъж на две седмици в продължение на до 187 седмици. Деветнадесет от пациентите са на възраст под 18 години.

Най-често срещаните нежелани реакции в 4 клинични изпитвания при 23-ма пациенти, лекувани с вестронидаза алфа, са обрив (17,4%), уртикария (17,4%), екстравазация на мястото на инфузия (17,4%), анафилактоидна реакция (13%), оток на мястото на инфузия (8,7%), сърбеж (8,7%) и диария (8,7%). Повечето нежелани реакции са с лека до умерена степен на тежест. При един пациент (4,3%) е наблюдавана единична нежелана реакция, проявена като фебрилен гърч; пациентът се е възстановил без последствия.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 1 са изброени нежеланите реакции, съобщени при 4 клинични изпитвания при 23-ма пациенти, лекувани с Мерсевii.

Нежеланите реакции са представени по системно-органна класификация и категория по честота. Според категорията по честота се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

**Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с Мерсевii**

Системно-органна класификация по MedDRA	Предпочитан термин по MedDRA (PT)	Честота
Нарушения на имунната система	Анафилактоидна реакция	Много чести
Нарушения на нервната система	Фебрилен гърч*	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария Обрив** Пруритус	Много чести Чести Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Екстравазация на мястото на инфузия*** Оток на мястото на инфузия****	Много чести Чести

\*Вижте описанието на избраните нежелани реакции за подробности относно фебрилен гърч, съобщен при 1 от 23-ма пациенти, участвали в изпитването.

\*\* "Обрив" включва групирани предпочитаните термини: обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, макуло-папулозен обрив, папула и макула.

\*\*\* "Екстравазация на мястото на инфузия" включва един предпочитан термин за екстравазация

\*\*\*\* Една нежелана реакция, Периферен оток, е включена като Оток на мястото на инфузия със съответната категория по честотата, тъй като тя е класифицирана като проблем с интравенозния катетър.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Фебрилен гърч

Един пациент, получаващ вестронидаза алфа с доза 4 mg/kg, е получил фебрилен гърч по време на лечението на седмицабб, в рамките на 3 дни след поставянето на ваксина за дифтерия, тетанус и коклюш. Инфузията е спряна, пациентът е получил антиконвулсанти, антипиретици и антибиотици и фебрилният гърч е овладян. Впоследствие при пациента е възобновено приложението на лекарството, без повторна проява на реакцията и лечението с вестронидаза алфа е продължено. Това събитие се оценява като вероятно свързано с вестронидаза алфа поради времевата връзка с инфузията.

##### Имуногенност

Осемнадесет от 23-ма пациенти (78%) от 4 клинични изпитвания са развили антитела (ADA) срещу антирекомбинантна човешка бета-глобулинонидаза (rhGUS), като десет от тях са развили допълнителни неутрализиращи антитела (NAb) в поне един от случаите, но не последователно във времето. Липсва категорична връзка между титъра на антителата и развитието на

неутрализиращи антитела. При повечето пациенти моделът на отслабена имуногенност при хронична експозиция се предполага въз основа на намаляващите титри на антителата с течение на времето при непрекъснато лечение. Наличието на ADA (не-NAb и NAb) изглежда не оказва влияние върху намаляването на фармакодинамичния маркер, глюкозаминогликани в урината (uGAGs) и развитието на реакции на свръхчувствителност, включително реакции, свързани с инфузията.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е много важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Липсва опит при предозиране с вестронидаза алфа. За овладяване на нежеланите реакции вижте точки 4.4 и 4.8.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други продукти за храносмилателна система и метаболизъм, ензими, АТС код: A16AB18

#### Механизъм на действие

Мукополизахаридоза VII е нарушение на лизозомното съхранение, характеризиращо се с недостиг на бета-глюкуронидаза (GUS), което води до натрупване на глюкозаминогликани (GAGs) в клетките на целия организъм, което предизвиква мултисистемни увреждания на тъканите и органите.

Вестронидаза алфа е рекомбинантна форма на човешка GUS и е предназначена да осигури екзогенен GUS ензим за ъптейк в клетъчните лизозоми и последващ катаболизъм на натрупаните GAGs в засегнатите тъкани.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната програма за вестронидаза алфа включва лечение на 23 нелекувани досега пациенти с МПЗ VII на възраст от 5 месеца до 25 години в 4 клинични изпитвания, които получават вестронидаза алфа с дози до 4 mg/kg веднъж на две седмици в продължение на 187 седмици. Деветнадесет от пациентите са на възраст под 18 години.

#### Проучвания 301 и 202

В многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано, със заслепено начало, кръстосано изпитване с едно рамо фаза 3 (Проучване UX003-CL301, наричано накратко Проучване 301), 12 пациенти с МПЗ VII получават вестронидаза алфа 4 mg/kg веднъж на две седмици за 24 до 48 седмици. Пациентите са рандомизирани на слеп принцип в 4 групи: 3-ма пациенти получават веднага вестронидаза алфа за 48 седмици (Група А), 3-ма пациенти получават плацебо за 8 седмици, а след това вестронидаза алфа за 40 седмици (Група В), 3-ма пациенти получават плацебо за 16 седмици, а след това вестронидаза алфа за 32 седмици (Група С) и 3-ма пациенти получават плацебо за 24 седмици, а след това вестронидаза алфа за 24 седмици (Група D). Пациентите, включени в Проучване 301, са подходящи да продължат в Проучване UX003-CL202 (наричано накратко Проучване 202), открито разширено изпитване, в което пациентите получават допълнителни дози вестронидаза алфа с доза 4 mg/kg интравенозно, веднъж на две

седмици, в продължение на до 144 седмици. Десет пациенти са преминали директно от края на Проучване 301 в седмица 0 на Проучване 202, докато 2-ма пациента (17%) имат пропуски в лечението, преди да се включат в Проучване 202.

От 12 пациенти, включени в Проучване CL301, 4 са от мъжки пол и 8 са от женски пол на възраст от 8 до 25 години (с медиана на възрастта 14 години). Девет от пациентите са на възраст под 18 години. Диагнозата МПЗ VII е потвърдена чрез анализ на активността на GUS ензимите при 5-има пациенти, чрез генотипизиране при 3-ма пациенти и чрез двата метода - ензимен анализ и определяне на генотипа при 4-ма пациенти. Пациентите с МПЗ VII, които са лекувани чрез трансплантация на хематопоетични стволови клетки са изключени от проучването. Изключително малкият брой на пациентите с МПЗ VII като цяло налага включването на всички пациенти, които са имали възможност да участват в това клинично изпитване, което е довело до получаването на много разнообразна група. Клиничните крайни точки не могат да бъдат оценени при някои пациенти поради степента на заболяването, възрастта или нивото на когнитивност (23 от 72 оценки [~32%] по 6 показателя за 12 пациенти не са могли да бъдат оценени на изходно ниво).

Първичната крайна точка е процентът на намаляване на отделяната GAG в урината (дерматан сулфат, DS) преди и след 24 седмици лечение с вестронидаза алфа. Основната вторична крайна точка е скор по многосъставен индекс на клиничен отговор (multi-domain clinical responder index, MDRI), който се състои от шест части [6-минутен тест с ходене (six-minute walk test, 6MWT), форсиран витален капацитет (forced vital capacity, FVC), флексия на рамото, зрителна острота, тест за двигателни умения на Bruininks-Oseretsky (BOT-2) – фина и обща моторика] след 24 седмици лечение и общ скор на умората, измерен съгласно Многоизмерна скала за умора, свързана с оценката на качеството на живот при деца (Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale, PedsQL).

Минималните значими разлики (MIDs) са определени предварително за шестте части на MDRI плюс умора, и са както следва: 6MWT ( $\geq 23$  метра и  $\geq 10\%$  промяна спрямо изходното ниво), FVC (5% абсолютна промяна или 10% относителна промяна спрямо изходното ниво за FVC% прогн.), флексия на рамото (20 градуса промяна в диапазона на движение на двете рамена), зрителна острота (3 линии (коригирани, при двете очи)), BOT-2 фина моторика (прецизност на фината моторика: промяна 0,72 и двигателна сръчност: промяна 1,47), BOT-2 обща моторика (баланс: 0,57, и скорост на бягане и подвижност: 0,59), и умора (10 точки от общия скор).

#### *Първична крайна точка: намаление на uGAG*

След 24 седмици лечение с вестронидаза алфа е постигнато бързо и устойчиво значително намаление на екскретиранияте uGAG (DS) със средна процентна промяна, определена по метода на най-малките квадрати ( $\pm$ SE)-64,82% ( $\pm$ 2,468%) ( $p < 0,0001$ ). Всички 12 пациенти са отговорили на лечението, предварително определено като  $\geq 50\%$  намаление на uGAG, при най-малко едно посещение през първите 24 седмици от лечението. В допълнение към това промяната на uGAG (% промяна от седмица 0 на проучването) показва подобна степен на намаление на uGAG във всички групи след кръстосване към активно лечение. Намаленията на uGAG DS, наблюдавани в Проучване 301 се запазват, когато пациентите ( $n=12$ ) преминават в продължението по Проучване 202 и получават вестронидаза алфа до 3,6 години общо по двете проучвания. Намаление на uGAG DS екскрецията е постигнато с LS средни (SE) процентни промени от -62% (4,9%) в Проучване 202 Седмица 0 и -58% (7,2%) на Седмица 48 ( $n=10$ ). При пациенти, които са продължили след Седмица 48 на Проучване 202, средното процентно намаление на uGAG е по-голямо от 70% при всички последващи визити за оценка до Седмица 144 на Проучване 202 ( $n=4$ ).

#### *Ключова вторична крайна точка: Многосъставен индекс на клиничен отговор (MDRI) и 6-минутен тест с ходене (6MWT)*

При клиничните (вторични) крайни точки са наблюдавани положителни резултати, но не при всички пациенти. След 24 седмици лечение с вестронидаза алфа в Проучване 301 цялостните



резултати по MDRI, както при предварително определените, така и при *posthoc* анализите (6 части на MDRI плюс умора), са положителни с увеличение +0,5 ( $p = 0,0527$ ) и +0,8 ( $p = 0,0433$ ), включително умора, съответно (t-test). При пациентите, които са продължили в Проучване 202, е наблюдавано средно (SD) подобрене в MDRI на Седмица 24 (+0,7 [1,01] части) и в Седмица 48 (+0,9 [1,30] части).

При 6MWT, разстоянието се увеличава от изходно ниво до Седмица 24 от лечението в Проучване 301 с LS средно ( $\pm$ SE) от 20,8 м ( $\pm 16,75$  м) при 9 пациенти, които са били в състояние да проведат оценката на изходно ниво и поне на една визита след изходното ниво. 6 пациенти имат резултати от 6MWT теста на Седмица 24 от лечението. Трима от тях (50%) постигат предварително зададеното MID на Седмица 24 от лечението и са запазили подобреното в ходенето от 65 метра, 80 метра и 83 метра. При пациентите, които са продължили в Проучване 202, 8 пациенти са били в състояние да проведат 6MWT на Седмица 48. Наблюдава се запазване на резултатите от 6MWT със средно разстояние от 308,4 м (диапазон: 80-556), при средно (SE) увеличение от изходното ниво на Проучване 301 от 19,0 м (16,4 м).

#### Други изследвания

Проучване UX003-CL201 (наречено Проучване 201) е открито изпитване за проучване на дозата с едно рамо, което включва трима пациенти с МПЗ VII на възраст от 5 до 25 години. След 120 седмици експозиция на вестронидаза алфа един от пациентите е показал 21% подобрене на форсиран витален капацитет (FVC% прогнозиран) спрямо изходното ниво при изследване на белодробната функция, в допълнение към подобрене от 105 метра при 6MWT. При други двама пациенти с хепатоспленомегалия на изходно ниво е наблюдавано намаляване на обема на черния дроб (24% и 53%) и обема на далака (28% и 47%) след 36 седмици лечение.

Проучване UX003-CL203 (наречено Проучване 203) е продължаващо, открито, неконтролирано проучване с едно рамо, което включва осем пациенти на възраст под 5 години, които са получавали вестронидаза алфа при доза 4 mg/kg на всеки две седмици, с период на лечение 48 седмици и допълнителен период на лечение по избор до 240 седмици. Проучването оценява намалението на екскретираните в урината GAG, скоростта на растеж и хепатоспленомегалията.

#### *Намаление на uGAG*

Лечението с вестронидаза алфа води до бързо и устойчиво, значимо ( $p < 0,0001$ ) намаление на екскрецията на uGAG DS със средна (SE) процентна промяна, определена по метода на най-малките квадрати -60% (6,6) на седмица 4, което се задържа на -61% (6,4) на седмица 48. При пациентите, които са включени в периода на продължение на лечението до седмица 132 има допълнително намаление на uGAG DS.

#### *Растеж*

На изходното ниво всичките 8 пациента имат нарушен растеж. Средният (SD) z-скор за цял ръст се подобрява спрямо изходното ниво с +0,196 (0,30) на седмица 48. Наблюдавана е незначима тенденция към увеличаване на скоростта на растеж след лечение с вестронидаза алфа от среден (SD) z-скор -2.59 (1,49) на изходното ниво до -0,392 (2,10) след изходното ниво ( $p=0,27$ ).

#### *Хепатомегалия*

Всички пациенти с хепатомегалия с оценка чрез изследване с ултразвук на изходното ниво ( $n=3/8$ ) имат намаляване на размера на черния дроб до нормалните граници за възраст и пол преди приключване на проучването.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на вестронидаза алфа е оценена при общо 23 пациенти с МПЗ VII, включително 19 педиатрични пациенти и 4 възрастни от 3 клинични изпитвания. След многократноприлаганена 4 mg/kg през една седмица, максималната серумна концентрация ( $C_{max}$ ) е  $17,3 \pm 19,6 \mu\text{g/mL}$  (средно  $\pm$  стандартното отклонение; диапазон: 4,7 до  $35,7 \mu\text{g/mL}$ ) и площта под кривата плазмена концентрация/време от време нула до последната измерима концентрация ( $AUC_{0-t}$ ) е  $50,9 \pm 32,2 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$  (средно  $\pm$  стандартното отклонение; диапазон: 17,4 до  $153 \mu\text{g}^*\text{h/mL}$ ). Фармакокинетиката на вестронидаза алфа е независима от времето при многократно прилагане. Ограничените фармакокинетични данни в стационарно състояние предполагат пропорционално на дозата повишение на експозицията на вестронидаза алфа в диапазона от 1 до 4 mg/kg през една седмица.

### Разпределение

След многократно прилаганена 4 mg/kg през една седмица при пациенти с МПЗ VII средно ( $\pm$  стандартното отклонение) общият обем на разпределение ( $V_{ss}$ ) е  $0,26 \pm 0,13 \text{ L/kg}$  (диапазон: 0,10 до  $0,60 \text{ L/kg}$ ).

### Биотрансформация

Вестронидаза алфа е рекомбинантен човешки ензим и следователно се елиминира чрез протеолитично разграждане до малки пептиди и аминокиселини.

### Елиминиране

След многократно прилаганена 4 mg/kg през една седмица при пациенти с МПЗ VII средно ( $\pm$  стандартното отклонение) общият клирънс (Cl) е  $0,079 \pm 0,045 \text{ L/h/kg}$  (диапазон: 0,038 до  $0,20 \text{ L/h/kg}$ ); средно ( $\pm$  стандартното отклонение) времето на полуелиминиране ( $t_{1/2}$ ) е  $2,6 \pm 0,6$  часа (диапазон: 0,9 до 3,6 часа).

### Екскреция

Не са провеждани проучвания по отношение на екскрецията при хора. Не се очаква вестронидаза алфа да се елиминира чрез бъбречна или фекална екскреция.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват конкретен риск за хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно прилагане при плъхове, многократно прилагане при мишки и млади маймуни с МПЗ VII, фертилитет и ембрио-фетално развитие при плъхове или зайци, както и пре- и постнатално развитие при плъхове.

Не са провеждани проучвания за генотоксичност и проучвания за канцерогенност на вестронидаза алфа. Поради механизма на действие не се очаква туморогенност на rhGUS.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Хистидин  
Полисорбат 20  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

36 месеца

След разреждане: химичната и физичната стабилност на разредения лекарствен продукт в периода на използване е демонстрирана при до 36 часа при съхранение в хладилник на 2°C – 8°C, последван от период на съхранение до 6 часа при стайна температура до максимум 25°C.

От гледна точка на микробиологичната безопасност разреденият продукт трябва да се използва веднага след разреждането. Ако не се използва веднага, потребителят носи отговорност за времето и условията на съхранение в периода на използване, които не би трябвало да превишават 36 часа при 2°C – 8°C, последвани от максимум 6 часа при стайна температура до максимум 25°C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствения продукт след разреждане, вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон от безцветно стъкло (Ph. Eur. Тип I) с гумена запушалка с покритие от флуорна смола и алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче.

Опаковка: 1 флакон, съдържащ 5 mL концентрат за инфузионен разтвор.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Всеки флакон Мерсевii е предназначен само за еднократна употреба. Мерсевii трябва да се разрежда с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/mL (0,9%) като се използва асептична техника съгласно стъпките, описани по-долу. Разреденият инфузионен разтвор трябва да се прилага на пациента като се използва сак с ниско протеинно свързване и система (може да се използва сак, който не съдържа ди-(2-етилхексил) фталат [DEHP]), като се препоръчва използване на система за вливане, снабдена с вътрешен филтър 0,2 µm с ниско протеинно свързване.

1. Определете броя на флаконите, които трябва да се разредят въз основа на реалното тегло на пациента и препоръчителната доза 4 mg/kg с помощта на следните изчисления (а-б):
  - а. Обща доза (mg) = тегло на пациента (kg) x 4 mg/kg (препоръчителна доза)

- б. Общ брой флакони = обща доза (mg), разделена на 10 mg/флакон
2. Закръглете до следващия цял флакон и извадете необходимия брой флакони (вж. Таблица 2) от хладилника, като ги оставите да достигнат стайна температура до максимум 25°C. Не загрявайте, не поставяйте в микровълнова фурна и не разклащайте флаконите.
    - а. Обем (mL) на изчислената доза = обща доза (mg), разделена на концентрация 2 mg/mL
  3. Разрежете изчислената доза 1:1, като използвате равен обем инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/mL (0,9%) за интравенозна инфузия. Общият инфузионен обем се изчислява въз основа на общата доза и обем на Мерсевii (вж. Таблица 2). Изчислената по гореописания начин доза, разрежена в съотношение 1:1 с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/mL (0,9%), трябва да бъде поставена в нов, празен инфузионен сак. Разреждането трябва да става при стайна температура.
  4. Преди да изтеглите Мерсевii от флакона, огледайте за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Концентратът за инфузионен разтвор Мерсевii трябва да бъде безцветен до бледожълт. Не използвайте, ако разтворът има промяна в цвета или ако в него има видими частици.
  5. Бавно изтеглете Мерсевii от съответния брой флакони, като внимателно избягвате прекомерно разклащане, навлизане на въздух или образуване на пяна. Използвайте достатъчно голяма игла (с размер 18), за да се намали до минимум образуването на мехурчета в разтвора.
  6. Бавно добавете Мерсевii в инфузионния сак, като внимателно избягвате разклащане и осигурявате смесване чрез контакт между двете течности без да се образуват мехурчета или завихряне.
  7. Леко разклатете инфузионния сак, за да осигурите правилно разпределение на Мерсевii. Не разтръсквайте разтвора.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**Таблица 2. Схема за препоръчителна скорост на инфузия спрямо теглото на пациента за приложение на Мерсевii при препоръчителна доза 4 mg/kg**

Диапазон на теглото на пациента (kg)	Общ дозов диапазон на Мерсевii (mg)	Общ обем Мерсевii (закръглен) (mL)	Общ брой флакони Мерсевii	Общ обем на инфузията (вливане за 4 часа) (mL)	Скорост на инфузията през първия час (2,5%) (mL/h)	Скорост на инфузията през следващите 3 часа (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

Диапазон на теглото на пациента (kg)	Общ дозов диапазон на Мерсевii (mg)	Общ обем Мерсевii (закръглен) (mL)	Общ брой флакони Мерсевii	Общ обем на инфузията (вливане за 4 часа) (mL)	Скорост на инфузията през първия час (2,5%) (mL/h)	Скорост на инфузията през следващите 3 часа (97,5%/3) (mL/h)
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

#### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ultragenyx Germany GmbH  
 Rahel-Hirsch-Str. 10  
 10557 Berlin  
 Германия

#### 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1301/001

#### 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 август 2018

#### 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Millmount Healthcare Ltd.  
Block-7, City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath,  
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност(ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
За да се получат дългосрочни данни за ефективността и безопасността на лечението с Мерсевii, и да се характеризира цялата мукополизахаридоза VII, включително вариабилността на клиничната проява, прогресия и естествената история на заболяването, от ПРУ се изисква да подаде резултатите от проучването на базата на адекватен източник на данни, използващ данни от Програма за наблюдение на заболяването при пациенти с мукополизахаридоза VII.	Докладите трябва да се подават като част от годишната преоценка



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Mersevii 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
вестронидаза алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всеки ml стерилен концентрат съдържа 2 mg вестронидаза алфа. Всеки флакон с 5 ml концентрат съдържа 10 mg вестронидаза алфа (10 mg/5 ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Хистидин  
Полисорбат 20  
Вода за инжекции  
Съдържа натрий. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон (5 ml)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба  
За интравенозно приложение след разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, защитен от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ultragenyx Germany GmbH  
Rahel-Hirsch-Str. 10  
10557 Berlin  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1301/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. ОБЩА КЛАСИФИКАЦИЯ ЗА ДОСТАВКА**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – 2D БАРКОД**

2D баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ, ПРЕДНАЗНАЧЕНИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ЧОВЕК**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**5 ml ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И НАЧИН(И) НА ПРИЛАГАНЕ**

Mersevii 2 mg/ml стерилен концентрат  
вестронидаза алфа  
i.v. приложение след разреждане

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Само за еднократна употреба.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

10 mg/5 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: Информация за потребителя

### Mersevii 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор вестронидаза алфа (vestronidasealfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4..

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Mersevii и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mersevii
3. Как ще се прилага Mersevii
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Mersevii
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Mersevii и за какво се използва

##### Какво представлява Mersevii

Mersevii съдържа ензим, наречен вестронидаза алфа. Той принадлежи към група лекарства, наречени лекарства за ензимозаместваща терапия. Използва се при възрастни и деца от всички възрасти с МПЗ VII за лечение на неврологични прояви на заболяването (мукополизахаридоза, тип VII, известно също като синдром на Слай).

##### Какво представлява МПЗ VII

МПЗ VII представлява наследствено заболяване, при което организмът не произвежда достатъчно ензим, наречен бета-глюкуронидаза.

- Този ензим спомага за разграждане на захари в тялото, известни като мукополизахариди.
- Мукополизахаридите се произвеждат в организма и спомагат за изграждането на костите, хрущялите, кожата и сухожилията.
- Тези захари постоянно се обменят – произвеждат се нови захари, а старите се разграждат.
- Без достатъчно бета-глюкуронидаза части от тези захари се натрупват в клетките, което води до увреждане на организма.

##### Как действа Mersevii

Това лекарство замества бета-глюкуронидазата, като така спомага за разграждане на захарите, които се натрупват в тъканите при хора, страдащи от МПЗ VII.

- Лечението може да доведе до подобрене на различни признаци и симптоми на болестта, като затруднено ходене и умора.

Ранното започване на лечение при деца може да спре влошаването на болестта и да намали трайните увреждания.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Мерсевii

### Не трябва да Ви се прилага Мерсевii:

- Ако някога сте имали тежка алергична реакция към вестронидаза алфа или към някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6).

### Предупреждения и предпазни мерки

Преди да Ви бъде приложен Мерсевii се консултирайте с лекаря си.

Трябва да се прави редовна оценка на ефектите от лечението с вестронидаза алфа и да се обмисля прекъсването му в случаи, че не се наблюдават категорични положителни резултати (включително стабилизиране на проявите на заболяването). Прекратяване на лечението може да доведе до значително влошаване на клиничното състояние.

Трябва да се има предвид, че приложението на вестронидаза алфа не оказва влияние върху необратимите усложнения (напр. деформации на скелета).

### Наблюдавайте за появява нежелани реакции

- Възможно е при Вас да се проявят нежелани реакции, докато Ви се прилага Мерсевii или до един ден след това. Тези нежелани реакции се наричат реакции, свързани с инфузията, тъй като се предизвикват от инфузията (вливането) на лекарството. Те могат да включват алергична реакция (вижте точка 4). Ако получите реакция, свързана с инфузията **незабавно уведомете лекаря си.**
- Ако получите алергична реакция по време на вливането, Вашият лекар може да забави или да спре вливането. Вашият лекар може също да Ви даде (или да Ви е дал) други лекарства за овладяване на алергичната реакция като антихистамин, кортикостероид или антипиретик – лекарство за понижаване на температурата.

### Други симптоми, за които трябва да внимавате

- Ако имате болки във врата или гърба, имате изтръпване на ръцете или краката или ако усетите, че нямате контрол при отделяне на урина или изпразнения, **незабавно уведомете лекаря си.** Тези проблеми могат да са признаци на болестта и може да са предизвикани от притискане на гръбначния мозък.

### Други лекарства и Мерсевii

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди употребата на това лекарство.

Мерсевii няма да Ви бъде приложен, ако сте бременна, освен ако това лечение не е абсолютно необходимо. Трябва да обсъдите с лекаря си дали ползите от приема на Мерсевii са по-големи от възможните рискове за детето преди да се роди. Това е необходимо, тъй като липсва опит от употребата на Мерсевii по време на бременност.

Не е известно дали Мерсевii преминава в майчиното мляко, но не се очаква лекарството да премине чрез кърмене в организма на Вашето бебе. Трябва да обсъдите с лекаря си дали ползите от приема на Мерсевii са по-големи от потенциалните рискове за Вашето бебе при кърмене.

### Шофиране и работа с машини

Няма вероятност Мерсевii да окаже влияние върху способността Ви да шофирате и да работите с машини.



### **Mersevii съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 17,8 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон 5 mL, която се прилага с натриев хлорид 9 mg/mL като разредител. Следователно всеки приложен флакон е еквивалентен на 1,8% от максималния препоръчителен дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Имайте това предвид, ако сте на диета с контролиран прием на натрий.

### **3. Как се прилага Mersevii**

Лечението с Mersevii трябва да бъде започнато и наблюдавано от Вашия лекар.

- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви постави Mersevii чрез инфузия (вливане) във вената.
- Лекарството трябва да се разрежи, преди да Ви бъде поставено.
- Вашият лекар може да Ви даде (или да ви е дал) други лекарства за овладяване на алергична реакция, като антихистамин, кортикостероид, или антипиретик - лекарство за понижаване на температурата.

### **Доза**

Дозата, която ще получите зависи от Вашето тегло.

- Препоръчителната доза е 4 mg на всеки килограм телесно тегло.
- Дозата се прилага веднъж на две седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия).
- Всяко вливане продължава около 4 часа.

### **Ако Ви е поставена по-голяма от необходимата доза Mersevii, трябва да направите следното**

Mersevii се поставя и се следи от Вашия лекар. Той или тя ще провери дали Ви е поставена правилната доза и ще предприеме необходимите мерки.

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Страничните ефекти се наблюдават основно, докато на пациентите се прилага лекарството или в рамките на един ден след вливането (реакции, свързани с инфузията).

**Незабавно уведомете лекаря си**, ако забележите някоя от следните нежелани реакции, тъй като може да се наложи спешно медицинско лечение:

**Много чести** нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Тежка алергична реакция (анафилактоидна реакция) – симптомите на тежка алергична реакция могат да включват задух, хрипове, затруднено дишане и подуване на лицето и езика. Вашият лекар може да Ви даде (или да Ви е дал) други лекарства за овладяване на алергичната реакция като антихистамин, кортикостероид или антипиретик – лекарство за понижаване на температурата.
- Копривна треска (уртикария)
- Обрив
- Оток на мястото на вливане, включително проникване в тъканите около вената (оток на мястото на инфузията или екстравазация в мястото на инфузията)

**Чести** нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Сърбеж по кожата (пруритус)
- Редки изпражнения (диария)

- Висока температура с неволеви съкращения на мускулите на лицето или крайниците (температурен гърч)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщавате нежелани реакции директно чрез **Националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация за безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Мерсевii**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху кутията след обозначението „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

### **Неотворени флакони:**

- Да се съхраняват в хладилник (2 °C – 8 °C).
- Да не се замразява.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите видими частици в него.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Мерсевii**

- Активното вещество е вестронидаза алфа. Всеки mL от концентрата съдържа 2 mg вестронидаза алфа. Всеки флакон с концентрат по 5 mL съдържа 10 mg вестронидаза алфа.
- Другите съставки са: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, хистидин, полисорбат 20 и вода за инжекции (относно съдържанието на натрий вижте точка 2 „Мерсевii съдържа натрий“).

### **Как изглежда Мерсевii и какво съдържа опаковката**

Мерсевii се доставя под формата на концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат). Прозрачният до бледожълт концентрат не трябва да съдържа видими частици. Доставя се във флакон от безцветно стъкло с гумена запушалка и алуминиева обкатка с пластмасово капаче.

Опаковка: 1 флакон с 5 ml

### **Притежател на разрешението за употреба**

Ultragenyx Germany GmbH  
Rahel-Hirsch-Str. 10  
10557 Berlin  
Германия

**Производител**

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

Millmount Healthcare Ltd.  
Block-7, City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath,  
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

**FR**

Ultragenyx France SAS, FR  
Tél: + 33 185 653761 ou 0800 9179 24 (numéro vert)

**Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ТТТТ.**

Това лекарство е разрешено за употреба при „Извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта, до момента не е било невъзможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази листовка съответно ще се актуализира.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е представена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения..

-----