

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mersevir 2 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού σκευάσματος περιέχει 2 mg βεστρονιδάσης άλφα*. Κάθε φιαλίδιο των 5 ml πυκνού σκευάσματος περιέχει 10 mg βεστρονιδάσης άλφα.

*Η βεστρονιδάση άλφα είναι μια ανασυνδυασμένη μορφή ανθρώπινης βήτα γλυκουρονιδάσης (hGUS) και παράγεται σε κυτταρική καλλιέργεια ωοθήκης κινεζικού κρικητού μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 17,8 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό σκεύασμα).
Αχρωμο έως ελαφρά κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Mersevir ενδείκνυται για τη θεραπεία μη νευρολογικών εκδηλώσεων της βλεννοπολυσακχαρίδωσης τύπου VII (Mucopolysaccharidosis VII, MPS VII, σύνδρομο Sly).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να επιβλέπεται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με MPS VII ή άλλες κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές. Η χορήγηση βεστρονιδάσης άλφα θα πρέπει να πραγματοποιείται από κατάλληλα εκπαιδευμένο επαγγελματία υγείας, με δυνατότητα διαχείρισης έκτακτων ιατρικών περιστατικών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση βεστρονιδάσης άλφα είναι 4 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση κάθε δύο εβδομάδες.

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας, θα πρέπει να χορηγείται αντισταμινικό που δεν προκαλεί καταστολή, με ή χωρίς αντιπυρετικό φαρμακευτικό προϊόν, 30-60 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.4). Η έγχυση θα πρέπει να αποφεύγεται εάν ο ασθενής έχει οξεία εμπύρετη ή αναπνευστική νόσο τη δεδομένη στιγμή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βεστρονιδάσης άλφα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν συνιστάται εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βεστρονιδάσης άλφα σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν αξιολογηθεί. Δεν συνιστάται εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι ίδια με αυτή των ενηλίκων. Τα δεδομένα που είναι έως τώρα διαθέσιμα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1.

Τρόπος χορήγησης

Μόνο για ενδοφλέβια χρήση.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Ο συνολικός αραιωμένος όγκος του διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να χορηγείται με ρυθμικό σχήμα τιτλοποίησης σε διάστημα 4 ωρών περίπου.

Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να είναι ο εξής: στην πρώτη ώρα, θα εγχυθεί το 2,5% του συνολικού όγκου, με την υπόλοιπη ποσότητα να εγχύεται στις επόμενες τρεις ώρες. Θα πρέπει να υπολογίζεται τυχόν νεκρός χώρος στις γραμμές, για να διασφαλιστεί ότι το 2,5% του συνολικού εγχυόμενου όγκου θα εγχυθεί στην κυκλοφορία του αίματος του ασθενούς κατά τη διάρκεια της πρώτης ώρας της έγχυσης. Ο χαμηλότερος ρυθμός που χορηγήθηκε σε ασθενή στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης ήταν 0,5 ml/ώρα κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 λεπτών έγχυσης, ακολουθούμενος από 1 ml/ώρα στο διάστημα των επόμενων 30 λεπτών, που ισούται με 0,75 ml ως ο χαμηλότερος συνολικός όγκος που εγχύθηκε κατά τη διάρκεια της πρώτης ώρας.

Μην εκπλένετε τη γραμμή που περιέχει βεστρονιδάση άλφα, για να αποφύγετε την ταχεία bolus έγχυση του εγχυόμενου ενζύμου. Λόγω του χαμηλού ρυθμού έγχυσης, μπορεί να προστεθεί επιπλέον ποσότητα διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση σε ξεχωριστή γραμμή [δευτερεύουσα (piggyback) ή σωλήνας Y] για τη διατήρηση επαρκούς ενδοφλέβιας ροής. Μετά την πρώτη ώρα, ο ρυθμός μπορεί να αυξηθεί για την έγχυση του υπόλοιπου διαλύματος προς έγχυση σε διάστημα 3 ωρών, όσο γίνεται ανεκτό, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τον συνιστώμενο ρυθμό, στον πίνακα 2.

Σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να μειωθεί, να διακοπεί προσωρινά ή μόνιμα η έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Μην εγχύετε το Mersevir μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στη σωλήνωση έγχυσης. Η συμβατότητα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει αξιολογηθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Απειλητική για τη ζωή υπερευαισθησία (αναφυλακτική αντίδραση) στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι επιδράσεις της θεραπείας με βεστρονιδάση άλφα θα πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά, ενώ θα

πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε περιπτώσεις που δεν παρατηρούνται σαφή οφέλη (συμπεριλαμβανομένης της σταθεροποίησης των εκδηλώσεων της νόσου). Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει σημαντική επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Καθώς η βλάβη του τελικού οργάνου εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου, είναι πιο δύσκολο η θεραπεία να αναστρέψει τη βλάβη ή να καταδείξει βελτίωση. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να λάβει υπόψη του ότι η χορήγηση βεστρονιδάσης άλφα δεν επηρεάζει τις μη αναστρέψιμες επιπλοκές (π.χ. σκελετικές δυσμορφίες).

Η βεστρονιδάση άλφα, στα επίπεδα έκθεσης που παρατηρούνται για τους ανθρώπους, δεν αναμένεται να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και, συνεπώς, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τις νευρολογικές εκδηλώσεις της νόσου.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί με βεστρονιδάση άλφα. Συνεπώς, θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμη κατάλληλη ιατρική υποστήριξη κατά τη χορήγηση βεστρονιδάσης άλφα.

Η έγχυση θα πρέπει να αποφεύγεται εάν ο ασθενής έχει οξεία εμπύρετη ή αναπνευστική νόσο τη δεδομένη στιγμή.

Συνιστάται η χορήγηση προκαταρκτικής αγωγής με αντισταμινικά που δεν προκαλούν καταστολή, με ή χωρίς αντιπυρετικά, 30-60 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χορήγηση βεστρονιδάσης άλφα είναι σημαντικό να γίνεται σύμφωνα με το συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα ρυθμού έγχυσης (βλ. πίνακα 2 στην παράγραφο 6.6).

Εάν παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας βαριάς μορφής, διακόψτε αμέσως την έγχυση βεστρονιδάσης άλφα και ξεκινήστε κατάλληλη θεραπεία. Η διαχείριση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας θα πρέπει να βασίζεται στη βαρύτητα της αντίδρασης και συμπεριλαμβάνει την προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της έγχυσης ή/και τη χορήγηση πρόσθετων αντισταμινικών, αντιπυρετικών ή/και κορτικοστεροειδών για ήπιες έως μέτριες αντιδράσεις. Εξετάστε το ενδεχόμενο ταχείας έγχυσης διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση για τη μειωμένη αρτηριακή πίεση και χορήγησης οξυγόνου για την υποξία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 60 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης βεστρονιδάσης άλφα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας και να τους δίνονται οδηγίες να αναζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων σημείων και συμπτωμάτων. Θα πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι και τα οφέλη από την επαναχορήγηση βεστρονιδάσης άλφα μετά από μια αντίδραση υπερευαισθησίας βαριάς μορφής.

Συμπίεση νωτιαίου/αυχενικού μυελού

Η συμπίεση του νωτιαίου ή αυχενικού μυελού είναι μια γνωστή και σοβαρή επιπλοκή της MPS VII. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης, μπορεί να προκληθεί τραυματισμός της σπονδυλικής στήλης λόγω της βελτίωσης της κινητικότητας του αυχένα και της σπονδυλικής στήλης. Οι ασθενείς με MPS VII που λαμβάνουν βεστρονιδάση άλφα θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα συμπίεσης του νωτιαίου μυελού ή αστάθειας του αυχένα, συμπεριλαμβανομένης της αυχεναλγίας και της ραχιαλγίας, της αδυναμίας των άκρων, των αλλαγών στα αντανακλαστικά ή της ακράτειας ούρων ή κοπράνων. Θα πρέπει να αναζητείται άμεσα η κατάλληλη κλινική αντιμετώπιση.

Δίαιτα με περιορισμένη πρόσληψη νατρίου

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 17,8 mg νατρίου ανά φιαλίδιο και χορηγείται σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6). Για κάθε φιαλίδιο που χορηγείται, συμπεριλαμβανομένου του αντίστοιχου όγκου αραιωτικού, η ποσότητα του νατρίου που προσλαμβάνεται είναι 35,5 mg. Αυτή η ποσότητα ισοδυναμεί με το 1,8% της μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου που συνιστά ο Π.Ο.Υ. (2 g). Το Mersevi θεωρείται ότι περιέχει μεγάλη ποσότητα νατρίου. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διάρκεια της αραιώσης του φαρμακευτικού προϊόντος για ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου ή για τους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που πρέπει να περιορίσουν την πρόσληψη νατρίου και τη συνολική πρόσληψη νερού.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Επειδή είναι μια ανασυνδυασμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη και η ενζυμική της δράση ασκείται εντός του λυσοσώματος, η βεστρονιδάση άλφα δεν αναμένεται να αλληλεπιδρά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση βεστρονιδάσης άλφα σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με τη βεστρονιδάση άλφα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, στην εμβρυονική-εμβρυϊκή ανάπτυξη ή στην ανάπτυξη πριν και μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση βεστρονιδάσης άλφα κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί των πιθανών θεωρητικών κινδύνων για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν διατίθενται δεδομένα από μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Δεν είναι γνωστό εάν η βεστρονιδάση άλφα απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, αλλά δεν αναμένεται συστηματική έκθεση μέσω του μητρικού γάλακτος. Λόγω έλλειψης δεδομένων στους ανθρώπους, η βεστρονιδάση άλφα θα πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες γυναίκες μόνο εάν το πιθανό όφελος από τη βεστρονιδάση άλφα για τη μητέρα και το όφελος από τον θηλασμό για το βρέφος υπερτερούν των πιθανών θεωρητικών κινδύνων για το βρέφος.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους ανθρώπους σχετικά με τις επιδράσεις της βεστρονιδάσης άλφα στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα με τη βεστρονιδάση άλφα δεν υποδεικνύουν καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρρένων ή των θηλέων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Mersevi δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη προφίλ ασφαλείας

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκε στην έκθεση 23 ασθενών από 4 κλινικές δοκιμές, ηλικίας 5 μηνών έως 25 ετών, οι οποίοι έλαβαν βεστρονιδάση άλφα σε δόσεις έως και 4 mg/kg μία φορά κάθε δύο εβδομάδες, για έως και 187 εβδομάδες. Δεκαεννιά ασθενείς ήταν κάτω των 18 ετών.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από 4 κλινικές δοκιμές σε 23 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βεστρονιδάση άλφα ήταν το εξάνθημα (17,4%), η κνίδωση (17,4%), η εξαγγείωση του σημείου της έγχυσης (17,4%), η αναφυλακτοειδής αντίδραση (13%), η διόγκωση στο σημείο της έγχυσης (8,7%), ο κνησμός (8,7%) και η διάρροια (8,7%). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Παρατηρήθηκε μία ανεπιθύμητη ενέργεια πυρετικού σπασμού σε έναν ασθενή (4,3%). Ο ασθενής ανένηψε χωρίς επακόλουθα.

Παράθεση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από 4 κλινικές δοκιμές σε 23 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Mersevi.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Mersevi

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Προτιμώμενος όρος MedDRA (PT)	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτοειδής αντίδραση	Πολύ συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πυρετικός σπασμός*	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση Εξάνθημα** Κνησμός	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξαγγείωση στο σημείο της έγχυσης*** Διόγκωση στο σημείο της έγχυσης****	Πολύ συχνές Συχνές

*Ανατρέξτε στην περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για λεπτομέρειες σχετικά με τον πυρετικό σπασμό που αναφέρθηκε σε 1 από τους 23 ασθενείς που συμμετέχουν στη δοκιμή.

**Το εξάνθημα περιλαμβάνει ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους εξανθήματος, βλατιδώδους εξανθήματος, κνησμώδους εξανθήματος, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, βλατίδας και κηλίδας.

*** Η εξαγγείωση στο σημείο της έγχυσης περιλαμβάνει έναν PT της εξαγγείωσης

****Μία ανεπιθύμητη ενέργεια περιφερικής διόγκωσης περιλαμβάνεται εντός της συχνότητας της διόγκωσης στο σημείο της έγχυσης, καθώς το συμβάν ταξινομείται ως ζήτημα που αφορά τον ενδοφλέβιο καθετήρα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Πυρετικός σπασμός

Ένας ασθενής που λάμβανε δόση βεστρονιδάσης άλφα 4 mg/kg παρουσίασε πυρετικό σπασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας την εβδομάδα 66, εντός 3 ημερών από τον εμβολιασμό για διφθερίτιδα, τέτανο, κοκκύτη. Η έγχυση διακόπηκε, ο ασθενής έλαβε αντισπασμωδικά, αντιπυρετικά και αντιβιοτικά και ο πυρετικός σπασμός υποχώρησε. Στη συνέχεια, επαναλήφθηκε η χορήγηση του φαρμάκου χωρίς υποτροπή και ο ασθενής συνέχισε να λαμβάνει θεραπεία με βεστρονιδάση άλφα.

Αυτό το συμβάν αξιολογήθηκε ως δυνητικά σχετιζόμενο με τη βεστρονιδάση άλφα λόγω της χρονικής συσχέτισης με την έγχυση.

Ανοσογονικότητα

Δεκαοκτώ από τους 23 ασθενείς (78%) από 4 κλινικές δοκιμές ανέπτυξαν αντισώματα (ADA) κατά της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης βήτα γλυκουρονιδάσης (rhGUS), δέκα από τους οποίους ανέπτυξαν περαιτέρω εξουδετερωτικά αντισώματα (neutralizing antibodies, NAb) τουλάχιστον σε μία περίπτωση, αλλά όχι σταθερά με την πάροδο του χρόνου. Δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ του τίτλου των αντισωμάτων και της ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Στους περισσότερους ασθενείς, προτάθηκε ένα μοτίβο εξασθενημένης ανοσογονικότητας με τη χρόνια έκθεση, με τη μείωση των τίτλων των αντισωμάτων με την πάροδο του χρόνου κατά τη συνεχή θεραπεία. Η παρουσία ADA (μη NAb και NAb) δεν φαίνεται να επηρεάζει τη μείωση του φαρμακοδυναμικού δείκτη, των γλυκοζαμινογλυκανών στα ούρα (urinary glycosaminoglycans, uGAGs) και την ανάπτυξη αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με τη βεστρονιδάση άλφα. Για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα για την πεπτική οδό και τον μεταβολισμό, ένζυμα, κωδικός ATC: A16AB18

Μηχανισμός δράσης

Η βλεννοπολυσακχαρίδωση τύπου VII είναι μια διαταραχή λυσοσωμικής αποθήκευσης που χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια της βήτα-γλυκουρονιδάσης (glucuronidase, GUS) που προκαλεί τη συσσώρευση γλυκοζαμινογλυκανών (glycosaminoglycans, GAG) στα κύτταρα σε ολόκληρο τον οργανισμό, οδηγώντας σε πολυσυστηματική βλάβη ιστών και οργάνων.

Η βεστρονιδάση άλφα είναι μια ανασυνδυασμένη μορφή του ανθρώπινου GUS και προορίζεται να παρέχει εξωγενές ένζυμο GUS, για πρόσληψη από τα κυτταρικά λυσοσώματα και επακόλουθο καταβολισμό των συσσωρευμένων GAG στους προσβεβλημένους ιστούς.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το κλινικό πρόγραμμα για τη βεστρονιδάση άλφα συμπεριέλαβε 23 ασθενείς με MPS VII, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, από 4 κλινικές δοκιμές, ηλικίας 5 μηνών έως 25 ετών, οι οποίοι έλαβαν βεστρονιδάση άλφα σε δόσεις έως και 4 mg/kg μία φορά κάθε δύο εβδομάδες, για έως και 187 εβδομάδες. Δεκαεννιά ασθενείς ήταν κάτω των 18 ετών.

Μελέτες 301 και 202

Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή μονής διασταύρωσης, φάσης 3 με τυφλή έναρξη (Μελέτη UX003-CL301, αναφέρεται ως μελέτη 301), 12 ασθενείς με MPS VII έλαβαν βεστρονιδάση άλφα 4 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες, για 24 έως 48 εβδομάδες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με τυφλό τρόπο σε 4 ομάδες: 3 ασθενείς έλαβαν βεστρονιδάση άλφα αμέσως για 48 εβδομάδες (Ομάδα Α), 3 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες και κατόπιν βεστρονιδάση άλφα για 40 εβδομάδες (Ομάδα Β), 3 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες και κατόπιν βεστρονιδάση άλφα για 32 εβδομάδες (Ομάδα C) και 3 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες και κατόπιν βεστρονιδάση άλφα για 24 εβδομάδες (Ομάδα D). Οι ασθενείς που εγγράφηκαν στη μελέτη 301 ήταν επιλέξιμοι για να ενταχθούν στη μελέτη UX003-CL202 (αναφέρεται ως μελέτη 202), μια δοκιμή ανοικτής επέκτασης, κατά την οποία οι ασθενείς λάμβαναν επιπρόσθετες δόσεις βεστρονιδάσης άλφα σε δόση 4 mg/kg ενδοφλέβια, κάθε δύο εβδομάδες, για έως και 144 εβδομάδες. Δέκα ασθενείς μετακυλήθηκαν απευθείας από το τέλος της Μελέτης 301 στην Εβδομάδα 0 της Μελέτης 202, ενώ 2 ασθενείς (17%) είχαν κενά στη θεραπεία πριν ενταχθούν στη Μελέτη 202.

Από τους 12 ασθενείς που εγγράφηκαν στη Μελέτη CL301, 4 ήταν άντρες και 8 γυναίκες, ενώ οι ηλικίες τους κυμαίνονταν από 8 έως 25 ετών (διάμεση ηλικία 14 έτη). Εννιά ασθενείς ήταν κάτω των 18 ετών. Η διάγνωση της MPS VII επιβεβαιώθηκε από τον προσδιορισμό της δραστηριότητας του ενζύμου GUS για 5 ασθενείς, από τον προσδιορισμό του γονοτύπου για 3 ασθενείς και από τον προσδιορισμό του ενζύμου και τον προσδιορισμό του γονοτύπου για 4 ασθενείς. Οι ασθενείς με MPS VII οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποκλείστηκαν από αυτήν τη μελέτη. Ο εξαιρετικά μικρός πληθυσμός ασθενών με MPS VII παγκοσμίως κατέστησε αναγκαία την εγγραφή όλων των ασθενών που μπορούσαν να συμμετάσχουν σε αυτή την κλινική δοκιμή, με αποτέλεσμα μια εξαιρετικά μεταβλητή ομάδα. Τα κλινικά τελικά σημεία δεν ήταν αξιολογήσιμα σε ορισμένους ασθενείς λόγω της έκτασης της νόσου τους, της ηλικίας ή του γνωστικού τους επιπέδου (23 από τις 72 αξιολογήσεις [-32%] σε 6 παραμέτρους για 12 ασθενείς ήταν μη αξιολογήσιμες κατά την αρχική αξιολόγηση).

Το κύριο τελικό σημείο ήταν η ποσοστιαία μείωση της απέκκρισης GAG στα ούρα [θειική δερματάνη (Dermatan Sulfate, DS)] πριν και μετά από τις 24 εβδομάδες θεραπείας με βεστρονιδάση άλφα. Το κύριο δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η βαθμολογία του δείκτη πολυπαραμετρικής κλινικής ανταπόκρισης (multi-domain clinical responder index, MDRI), ο οποίος αποτελείται από έξι παραμέτρους [δοκιμασία βάρδισης έξι λεπτών (six-minute walk test, 6MWT), βίαιη ζωτική χωρητικότητα (forced vital capacity, FVC), κάμψη ώμων, οπτική οξύτητα, δοκιμασία μέτρησης κινητικής επάρκειας Bruininks-Oseretsky (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, BOT-2) για τη λεπτή κινητική και την αδρή κινητική λειτουργία] μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας και η συνολική βαθμολογία κόπωσης, όπως μετράται από την πολυδιάστατη κλίμακα κόπωσης παιδιατρικής ποιότητας ζωής (Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale, PedsQL).

Προκαθορίστηκαν οι ελάχιστες σημαντικές διαφορές (MIDs) για τις έξι παραμέτρους του δείκτη MDRI συν την κόπωση, οι οποίες είναι οι εξής: 6MWT (≥ 23 μέτρα και $\geq 10\%$ μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση), FVC [5% απόλυτη μεταβολή ή 10% σχετική μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στην ποσοστιαία προβλεπόμενη βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC%pred)], κάμψη ώμων (μεταβολή 20 μοιρών στο εύρος κίνησης και των δύο ώμων), οπτική οξύτητα [3 γραμμές (διορθωμένη, και για τους δύο οφθαλμούς)], λεπτή κινητικότητα BOT-2 (ακρίβεια λεπτής κινητικότητας: μεταβολή κατά 0,72 και λεπτή επιδεξιότητα χεριών: μεταβολή κατά 1,47), αδρή κινητικότητα BOT-2 (ισορροπία: 0,57 και ταχύτητα τρεξίματος και ευκινησία: 0,59) και κόπωση (10 βαθμοί της συνολικής βαθμολογίας).

Κύριο τελικό σημείο: μείωση uGAG

Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με βεστρονιδάση άλφα, επιτεύχθηκε ταχεία και παρατεταμένη, εξαιρετικά σημαντική μείωση στην απέκκριση της uGAG (DS), με μέση ποσοστιαία μεταβολή LS (\pm SE) ίση με -64,82% (\pm 2,468%) ($p < 0,0001$). Και οι 12 ασθενείς παρουσίασαν ανταπόκριση, η οποία προκαθορίζεται ως $\geq 50\%$ μείωση στην uGAG σε τουλάχιστον μία επίσκεψη κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 εβδομάδων θεραπείας. Επιπλέον, η ανταπόκριση της uGAG (ποσοστιαία μεταβολή από την εβδομάδα μελέτης 0) παρουσιάζει μείωση παρόμοιας τάξης μεγέθους στην uGAG σε όλες τις

ομάδες, μετά την αλλαγή σε δραστική θεραπεία. Οι μειώσεις στην uGAG DS που παρατηρήθηκαν στη Μελέτη 301 διατηρήθηκαν όταν οι ασθενείς (n=12) μετακλήσαν στη Μελέτη επέκτασης 202 και έλαβαν βεστρονιδάση άλφα για έως και 3,6 χρόνια συνολικά μεταξύ των 2 μελετών. Επετεύχθη μείωση στην έκκριση uGAG DS με μέσες LS (SE) ποσοστιαίες μεταβολές -62% (4,9%) την Εβδομάδα 0 της Μελέτης 202 και -58% (7,2%) την Εβδομάδα 48 (n=10). Σε ασθενείς που συνέχισαν πέραν της Εβδομάδας 48 της Μελέτης 202, η μέση ποσοστιαία μείωση στην uGAG DS ήταν μεγαλύτερη από 70% σε όλες τις επακόλουθες επισκέψεις αξιολόγησης μέχρι την Εβδομάδα 144 της Μελέτης 202 (n=4).

Βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία: Δείκτης πολυπαραμετρικής κλινικής ανταπόκρισης (MDRI) και Δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6MWT)

Για τα κλινικά (δευτερεύοντα) τελικά σημεία, παρατηρήθηκαν ωφέλιμες ανταποκρίσεις, αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με βεστρονιδάση άλφα στη Μελέτη 301, τα συνολικά αποτελέσματα του δείκτη MDRI, τόσο στις προκαθορισμένες όσο και στις post-hoc (6 παράμετροι δείκτη MDRI συν παράμετρος κόπωσης) αναλύσεις, ήταν θετικά, με αύξηση κατά +0,5 παραμέτρους (p = 0,0527) και +0,8 παραμέτρους (p = 0,0433), συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, αντίστοιχα (δοκιμασία t). Στους ασθενείς που συνέχισαν στη Μελέτη 202, παρατηρήθηκε μέση (SD) βελτίωση στην MDRI κατά την Εβδομάδα 24 [τομείς +0,7 (1,01)] και την Εβδομάδα 48 [τομείς +0,9 (1,30)].

Για τη 6MWT, η απόσταση αυξήθηκε από την αρχική αξιολόγηση μέχρι την Εβδομάδα 24 της θεραπείας στη Μελέτη 301 κατά μέση τιμή LS (\pm SE) 20,8 m (\pm 16,75 m) σε 9 ασθενείς που ήταν σε θέση να εκτελέσουν την αξιολόγηση κατά την έναρξη και τουλάχιστον μία επίσκεψη μετά την έναρξη. 6 ασθενείς είχαν αποτελέσματα 6MWT την Εβδομάδα 24 της θεραπείας. Τρεις από αυτούς (50%) πληρούσαν την προκαθορισμένη MID κατά την Εβδομάδα 24 της θεραπείας και είχαν σταθερές βελτιώσεις βάρδισης 65 μέτρων, 80 μέτρων και 83 μέτρων. Για ασθενείς που συνέχισαν στη Μελέτη 202, 8 ασθενείς ήταν σε θέση να εκτελέσουν την 6MWT την Εβδομάδα 48. Παρατηρήθηκαν σταθερά αποτελέσματα 6MWT με μέση απόσταση 308,4 m (εύρος: 80-556), για μέση (SE) αύξηση από την τιμή αναφοράς 19,0 m (16,4 m) της Μελέτης 301.

Άλλες παρακλινικές εξετάσεις

Η μελέτη UX003-CL201 (αναφέρεται ως μελέτη 201) ήταν μια ανοικτή δοκιμή διερεύνησης δόσης ενός σκέλους, στην οποία εγγράφηκαν τρεις ασθενείς με MPS VII, με ηλικία που κυμαινόταν από 5 έως 25 ετών. Μετά από 120 εβδομάδες έκθεσης στη βεστρονιδάση άλφα, ένας ασθενής παρουσίασε βελτίωση κατά 21% σε σχέση με την αρχική τιμή στη βίαιη ζωτική χωρητικότητα (προβλεπόμενο ποσοστό FVC) στη δοκιμασία πνευμονικής λειτουργίας, εκτός από βελτίωση κατά 105 μέτρα στη δοκιμασία 6MWT. Δύο άλλοι ασθενείς με ηπατοσπληνομεγαλία κατά την αρχική αξιολόγηση παρουσίασαν μείωση στον όγκο του ήπατος (24% και 53%) και στον όγκο του σπλήνα (28% και 47%) μετά από 36 εβδομάδες θεραπείας.

Η μελέτη UX003-CL203 (αναφέρεται ως μελέτη 203) ήταν μια ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη ενός σκέλους, στην οποία εγγράφηκαν οκτώ ασθενείς κάτω των 5 ετών οι οποίοι έλαβαν βεστρονιδάση άλφα σε δόση 4 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες για περίοδο θεραπείας 48 εβδομάδων, καθώς και για επιπλέον έως 240 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της προαιρετικής περιόδου συνέχειας. Η μελέτη αξιολόγησε τη μείωση της απέκκρισης της GAG στα ούρα, του ρυθμού ανάπτυξης και της ηπατοσπληνομεγαλίας.

Μείωση της uGAG

Η θεραπεία με βεστρονιδάση άλφα είχε ως αποτέλεσμα την ταχεία και παρατεταμένη, σημαντική (p < 0,0001) μείωση στην απέκκριση της uGAG DS με μέση ποσοστιαία μεταβολή LS (SE) ίση με -60% (6,6) την Εβδομάδα 4, η οποία διατηρήθηκε στο -61% (6,4) την Εβδομάδα 48. Στους ασθενείς που εισήλθαν στην περίοδο συνέχειας έως την Εβδομάδα 132 παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση της uGAG DS.

Ανάπτυξη

Κατά την αρχική αξιολόγηση, και οι 8 ασθενείς παρουσίαζαν αναπτυξιακές δυσλειτουργίες. Η μέση (SD) βαθμολογία z ύψους σε όρθια θέση βελτιώθηκε από την αρχική αξιολόγηση κατά +0,196 (0,30) την Εβδομάδα 48. Παρατηρήθηκε μια μη σημαντική τάση αύξησης του ρυθμού ανάπτυξης μετά τη θεραπεία με βεστρονιδάση άλφα, όσον αφορά τη μέση (SD) βαθμολογία z από -2,59 (1,49) κατά την αρχική αξιολόγηση σε -0,392 (2,10) μετά την αρχική αξιολόγηση ($p = 0,27$).

Ηπατομεγαλία

Σε όλους τους ασθενείς με ηπατομεγαλία που υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση μέσω υπερηχογραφίας κατά την αρχική αξιολόγηση ($n = 3/8$) παρατηρήθηκε μείωση του μεγέθους του ήπατος σε τιμές που εμπίπτουν εντός του κανονικού εύρους για την ηλικία και το φύλο πριν από την ολοκλήρωση της μελέτης.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας, δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της βεστρονιδάσης άλφα αξιολογήθηκε σε συνολικά 23 ασθενείς με MPS VII, συμπεριλαμβανομένων 19 παιδιατρικών ασθενών και 4 ενηλίκων από 3 κλινικές δοκιμές. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 4 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες, η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) ήταν $17,3 \pm 9,6$ μg/ml (μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση, εύρος: 4,7 έως 35,7 μg/ml) και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου από τον χρόνο μηδέν έως την τελευταία μετρήσιμη συγκέντρωση (AUC_{0-t}) ήταν $50,9 \pm 32,2$ μg*h/ml (μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση, εύρος: 17,4 έως 153 μg*h/ml). Η φαρμακοκινητική της βεστρονιδάσης άλφα είναι χρονοεξαρτώμενη με επαναλαμβανόμενες δόσεις. Τα περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε σταθερή κατάσταση υποδηλώνουν αύξηση ανάλογη της δόσης στην έκθεση στη βεστρονιδάση άλφα, σε εύρος δόσεων από 1 - 4 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Κατανομή

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 4 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με MPS VII, η μέση τιμή \pm η τυπική απόκλιση του συνολικού όγκου κατανομής (V_{ss}) ήταν $0,26 \pm 0,13$ l/kg (εύρος: 0,10 έως 0,60 l/kg).

Βιομετασχηματισμός

Η βεστρονιδάση άλφα είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο ένζυμο και συνεπώς αποβάλλεται με πρωτεολυτική αποδόμηση σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα.

Αποβολή

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 4 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με MPS VII, η μέση τιμή \pm η τυπική απόκλιση της ολικής κάθαρσης (CL) ήταν $0,079 \pm 0,045$ l/h/kg (εύρος: 0,038 έως 0,20 l/h/kg), η μέση τιμή \pm η τυπική απόκλιση του χρόνου ημίσειας ζωής αποβολής ($t_{1/2}$) ήταν $2,6 \pm 0,6$ ώρες (εύρος: 0,9 έως 3,6 ώρες).

Απέκκριση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες απέκκρισης σε ανθρώπους. Η βεστρονιδάση άλφα δεν αναμένεται να αποβληθεί μέσω νεφρικής απέκκρισης ή απέκκρισης με τα κόπρανα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μεμονωμένης δόσης σε επίμυες,

τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντίκια και εφήβους πιθήκους με MPS VII, γονιμότητας και εμβρυονικής-εμβρυϊκής ανάπτυξης σε επίμυες ή κουνέλια και προγενετικής και μεταγενετικής ανάπτυξης σε επίμυες.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονοτοξικότητας και καρκινογόνου δράσης με τη βεστρονιδάση άλφα. Βάσει του μηχανισμού δράσης, το rhGUS δεν αναμένεται να είναι ογκογόνο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δισόξινο, διυδρικό φωσφορικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Ιστιδίνη
Πολυσορβικό 20
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

Μετά την αραιώση: Η χημική και η φυσική σταθερότητα του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη χρήση έχουν καταδειχτεί για έως και 36 ώρες σε συνθήκες ψύξης 2 °C – 8 °C, ακολουθούμενη από έως και 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, μέγιστης τιμής έως και 25 °C.

Από τη σκοπιά της μικροβιολογικής ασφάλειας, το αραιωμένο προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη, αλλά κανονικά δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 36 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C – 8 °C, ακολουθούμενοι από έως και 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, μέγιστης τιμής έως και 25 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αχρωμο γυάλινο φιαλίδιο (Ευρ. Φαρμ. τύπου I) με πώμα εισχώρησης από καουτσούκ με επικάλυψη φθοριούχου ρητίνης και βοηθητική σφράγιση αλουμινίου, με πλαστικό αποσπώμενο πώμα.

Συσκευασία: 1 φιαλίδιο που περιέχει 5 ml πυκνού σκευάσματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε φιαλίδιο Mersevirii προορίζεται για μία μόνο χρήση. Το Mersevirii πρέπει να αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, σύμφωνα με τα βήματα που περιγράφονται παρακάτω. Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να

χορηγείται στους ασθενείς χρησιμοποιώντας έναν ασκό έγχυσης χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών και ένα σετ [θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ένας ασκός χωρίς δι(2-αιθυλεξυλ)φθαλικό (DEHP)] και συνιστάται η εφαρμογή ενός σετ έγχυσης που διαθέτει ενσωματωμένο φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών 0,2 μm.

1. Προσδιορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που πρέπει να αραιωθούν με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος του ασθενούς και τη συνιστώμενη δόση των 4 mg/kg, χρησιμοποιώντας τις παρακάτω εξισώσεις (α-β):
 - α. Συνολική δόση (mg) = Σωματικό βάρος ασθενούς (kg) x 4 mg/kg (συνιστώμενη δόση)
 - β. Συνολικός αριθμός φιαλιδίων = Συνολική δόση (mg) διὰ 10 mg/φιαλίδιο
2. Στρογγυλοποιήστε στο επόμενο ακέραιο φιαλίδιο και αφαιρέστε τον απαιτούμενο αριθμό φιαλιδίων (ανατρέξτε στον Πίνακα 2) από το ψυγείο, για να τα αφήσετε να αποκτήσουν θερμοκρασία δωματίου έως 25 °C το μέγιστο. Μη θερμαίνετε, μην τοποθετείτε σε φούρνο μικροκυμάτων και μην ανακινείτε τα φιαλίδια.
 - α. Όγκος (ml) της υπολογιζόμενης δόσης = Συνολική δόση (mg) διὰ της συγκέντρωσης 2 mg/ml
3. Αραιώστε την υπολογισμένη δόση σε αναλογία 1:1, χρησιμοποιώντας ίσο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για ενδοφλέβια έγχυση. Ο συνολικός όγκος της έγχυσης βασίζεται στη συνολική δόση του Mersepii και στον όγκο (ανατρέξτε στον Πίνακα 2). Η δόση που υπολογίστηκε παραπάνω, αραιωμένη σε αναλογία 1:1 σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), θα πρέπει να προστίθεται σε έναν νέο, άδειο ασκό έγχυσης. Η παρασκευή του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να γίνεται σε θερμοκρασία δωματίου.
4. Πριν από την αναρρόφηση του Mersepii από το φιαλίδιο, επιθεωρήστε οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Το πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Mersepii θα πρέπει να είναι άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο. Μη χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν είναι αποχρωματισμένο ή εάν υπάρχει σωματιδιακή ύλη στο διάλυμα.
5. Αναρροφήστε αργά το Mersepii από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων με προσοχή, ώστε να αποφύγετε την υπερβολική ανακίνηση και τυχόν εισαγωγή αέρα ή φυσαλίδων. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια αρκετά μεγάλη βελόνα (18 gauge), για να ελαχιστοποιηθεί ο σχηματισμός φυσαλίδων μέσα στο διάλυμα.
6. Προσθέστε αργά το Mersepii στον ασκό έγχυσης με προσοχή, ώστε να αποφύγετε τυχόν ανακίνηση, διασφαλίζοντας την επαφή υγρού με υγρό, χωρίς να δημιουργήσετε φυσαλίδες ή αναταράξεις.
7. Αναμειξτε με ήπιες κυκλικές κινήσεις το περιεχόμενο του ασκού έγχυσης για να διασφαλίσετε τη σωστή κατανομή του Mersepii. Μην ανακινείτε το διάλυμα.

Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Πίνακας 2. Χρονοδιάγραμμα συνιστώμενου ρυθμού έγχυσης βάσει του σωματικού βάρους του ασθενούς, για τη χορήγηση Mersepii στη συνιστώμενη δόση των 4 mg/kg

Εύρος σωματικού βάρους ασθενών (kg)	Συνολικό εύρος δόσεων Mersepii (mg)	Συνολικός όγκος Mersepii (στρογγυλοποιημένος) (ml)	Συνολικός αριθμός φιαλιδίων Mersepii	Συνολικός όγκος έγχυσης (που εγχύεται σε διάστημα 4 ωρών) (ml)	Ρυθμός έγχυσης για την 1 ^η ώρα (2,5%) (ml/h)	Ρυθμός έγχυσης για τις επόμενες 3 ώρες (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

Εύρος σωματικού βάρους ασθενών (kg)	Συνολικό εύρος δόσεων Mepsevii (mg)	Συνολικός όγκος Mepsevii (στρογγυλοποιημένος) (ml)	Συνολικός αριθμός φιαλιδίων Mepsevii	Συνολικός όγκος έγχυσης (που εγχύεται σε διάστημα 4 ωρών) (ml)	Ρυθμός έγχυσης για την 1 ^η ώρα (2,5%) (ml/h)	Ρυθμός έγχυσης για τις επόμενες 3 ώρες (97,5%/3) (ml/h)
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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1301/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Αυγούστου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΌΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστηκής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και οποιεσδήποτε επακόλουθες ενημερώσεις έχουν δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα καταθέτει την πρώτη PSUR για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Δ. ΌΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και

παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ.726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Ημερομηνία λήξης
Για να ληφθούν μακροπρόθεσμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας με το Merseonii και να χαρακτηριστεί ολόκληρη η βλεννοπολυσακχαρίτιδα VII, συμπεριλαμβανομένης της μεταβλητότητας της κλινικής εκδήλωσης, εξέλιξης και του φυσικού ιστορικού, ο ΚΑΚ απαιτείται να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας μελέτης με βάση επαρκή πηγή των δεδομένων που προέρχονται από ένα Πρόγραμμα Παρακολούθησης Νόσου των ασθενών με βλεννοπολυσακχαρίδωση VII.	Οι εκθέσεις θα υποβάλλονται στο πλαίσιο της ετήσιας επαναξιολόγησης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Μερσεβii 2 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
βεστρονιδάση άλφα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml στείρου πυκνού σκευάσματος περιέχει 2 mg βεστρονιδάσης άλφα. Κάθε φιαλίδιο των 5 ml πυκνού σκευάσματος περιέχει 10 mg βεστρονιδάσης άλφα (10 mg/ 5 ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Δισόξινο, διυδρικό φωσφορικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Ιστιδίνη
Πολυσορβικό 20
Υδωρ για ενέσιμα
Περιέχει νάτριο, βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο (5 ml)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlin

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1301/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΤΩΝ 5 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Mersevir 2 mg/ml στείρο πυκνό σκεύασμα
βεστρονιδάση άλφα
ΕΦ χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 mg/5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Mepsevii 2 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση βεστρονιδάση άλφα

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. παράγραφο 4).

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Mepsevii και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Mepsevii
3. Πώς χορηγείται το Mepsevii
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Mepsevii
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Mepsevii και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Mepsevii

Το Mepsevii περιέχει ένα ένζυμο που ονομάζεται βεστρονιδάση άλφα. Αυτό ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται θεραπείες ενζυμικής υποκατάστασης. Χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιά κάθε ηλικίας με MPS τύπου VII, για την αντιμετώπιση των μη νευρολογικών εκδηλώσεων της νόσου (βλεννοπολυσακχαρίδωση τύπου VII, επίσης γνωστή ως σύνδρομο Sly).

Τι είναι η MPS τύπου VII

Η MPS τύπου VII είναι μια νόσος που εμφανίζεται σε οικογένειες, στην οποία ο οργανισμός δεν παράγει αρκετή ποσότητα ενός ενζύμου που ονομάζεται β-γλυκουρονιδάση.

- Αυτό το ένζυμο συμβάλλει στη διάσπαση των σακχάρων στον οργανισμό, τα οποία ονομάζονται βλεννοπολυσακχαρίτες.
- Οι βλεννοπολυσακχαρίτες συντίθενται στον οργανισμό και βοηθούν στη δημιουργία οστών, χόνδρου, δέρματος και τενόντων.
- Αυτά τα σάκχαρα ανακυκλώνονται συνεχώς – νέα σάκχαρα δημιουργούνται και τα παλιά σάκχαρα διασπώνται.
- Χωρίς αρκετή ποσότητα β-γλυκουρονιδάσης, μέρη αυτών των σακχάρων συσσωρεύονται στα κύτταρα, οδηγώντας σε βλάβη του οργανισμού.

Πώς λειτουργεί το Mepsevii

Αυτό το φάρμακο υποκαθιστά τη β-γλυκουρονιδάση – αυτό συμβάλλει στη διάσπαση των σακχάρων που συλλέγονται στους ιστούς των ανθρώπων που πάσχουν από MPS τύπου VII.

- Η θεραπεία μπορεί να βελτιώσει διάφορα σημεία και συμπτώματα της ασθένειας, όπως δυσκολίες στο περπάτημα και η κόπωση.

Η πρόωμη έναρξη της θεραπείας σε παιδιά μπορεί να διακόψει την επιδείνωση της νόσου και να μειώσει τη μόνιμη βλάβη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Mepsevii

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Mepsevii:

- Σε περίπτωση που είχατε παρουσιάσει κάποια στιγμή σοβαρή αλλεργική αντίδραση στη βεστρονιδάση άλφα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Mepsevii.

Οι επιδράσεις της θεραπείας με βεστρονιδάση άλφα θα πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε περιπτώσεις που δεν παρατηρούνται σαφή οφέλη (συμπεριλαμβανομένης της σταθεροποίησης των εκδηλώσεων της νόσου). Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει σημαντική επιδείνωση της κλινικής κατάστασης.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η χορήγηση βεστρονιδάσης άλφα δεν επηρεάζει τις μη αναστρέψιμες επιπλοκές (π.χ. σκελετικές δυσμορφίες).

Προσέξτε για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες

- Μπορεί να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη λήψη του Mepsevii ή για έως και μία ημέρα μετά. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ονομάζονται αντιδράσεις στην έγχυση, επειδή προκαλούνται από την έγχυση (στάγδην) του φαρμάκου. Μπορεί να περιλαμβάνουν αλλεργική αντίδραση (βλ. παράγραφο 4). Εάν παρουσιάσετε μια αντίδραση στην έγχυση, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**.
- Εάν παρουσιάσετε μια αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια της έγχυσής σας, ο γιατρός σας μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την έγχυσή σας. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας δώσει (ή να σας έχει δώσει) άλλα φάρμακα για τη διαχείριση της αλλεργικής αντίδρασης, όπως αντιισταμινικά ή κορτικοστεροειδή ή αντιτυρετικό, ένα φάρμακο για τη μείωση του πυρετού.

Άλλα συμπτώματα που πρέπει να αναζητήσετε

- Εάν αισθάνεστε πόνο στον αυχένα ή στην πλάτη, μούδιασμα στα χέρια ή στα πόδια σας ή δεν ελέγχετε την ούρηση (κατούρημα) ή την αφόδευση, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**. Αυτά τα προβλήματα μπορεί να είναι σημεία της νόσου και μπορεί να προκαλούνται από πίεση του νωτιαίου μυελού σας.

Άλλα φάρμακα και Mepsevii

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Δεν θα σας δοθεί το Mepsevii σε περίπτωση που είστε έγκυος, εκτός εάν η θεραπεία είναι απολύτως απαραίτητη. Συζητήστε με τον γιατρό σας εάν τα οφέλη από τη χρήση του Mepsevii είναι μεγαλύτερα από τους πιθανούς κινδύνους για το αγέννητο μωρό σας. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Mepsevii κατά τη διάρκεια της κύησης.

Δεν είναι γνωστό εάν το Mepsevii διέρχεται στο μητρικό γάλα, αλλά δεν αναμένεται να μεταφερθεί η φαρμακευτική αγωγή στο μωρό σας. Συζητήστε με τον γιατρό σας εάν τα οφέλη από τη χρήση του Mepsevii είναι μεγαλύτερα από τον πιθανό κίνδυνο για το μωρό σας κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Mepsevii δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Το Mepsevii περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 17,8 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε φιαλίδιο των 5 ml και χορηγείται με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml ως αραιωτικό. Συνεπώς, κάθε φιαλίδιο που χορηγείται ισοδυναμεί με το 1,8% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου μέσω της τροφής για έναν ενήλικα. Να το λάβετε αυτό υπόψη σας εάν ακολουθείτε δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου.

3. Πώς χορηγείται το Mepsevii

Η θεραπεία με το Mepsevii θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από τον γιατρό σας.

- Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας δώσει το Mepsevii, με έγχυση (στάγδην) σε μια φλέβα.
- Το φάρμακο πρέπει να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση.
- Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει (ή να σας έχει δώσει) κάποια φάρμακα για τη διαχείριση της αλλεργικής αντίδρασης, όπως αντιισταμινικά ή κορτικοστεροειδή ή αντιπυρετικό, ένα φάρμακο για τη μείωση του πυρετού.

Δόση

Η δόση που θα λάβετε βασίζεται στο σωματικό βάρος σας.

- Η συνιστώμενη δόση είναι 4 mg για κάθε kg σωματικού βάρους.
- Η δόση χορηγείται κάθε δύο εβδομάδες μέσω ενστάλαξης σε μια φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση).
- Κάθε έγχυση θα χορηγηθεί σε διάστημα περίπου 4 ωρών.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Mepsevii από την κανονική

Το Mepsevii σας χορηγείται και παρακολουθείται από τον γιατρό σας. Θα ελέγξει εάν έχει χορηγηθεί η σωστή δόση και θα λάβει τις απαραίτητες ενέργειες, εάν χρειαστεί.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται κυρίως κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου στον ασθενή ή εντός μίας ημέρας μετά την έγχυση (αντιδράσεις στην έγχυση).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτοειδής αντίδραση) – Στα συμπτώματα της σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης ενδέχεται να περιλαμβάνεται η δύσπνοια, ο συριγμός, η δυσκολία στην αναπνοή και το πρήξιμο του προσώπου και της γλώσσας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει (ή να σας έχει δώσει) άλλα φάρμακα για τη διαχείριση της αλλεργικής αντίδρασης, όπως αντιισταμινικά ή κορτικοστεροειδή ή αντιπυρετικό, ένα φάρμακο για τη μείωση του πυρετού.
- Κνίδωση
- Εξάνθημα
- Πρήξιμο στο σημείο της έγχυσης, συμπεριλαμβανομένης της διαρροής στον ιστό που βρίσκεται γύρω από τη φλέβα (πρήξιμο στο σημείο της έγχυσης ή εξαγγείωση στο σημείο της έγχυσης)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Φαγούρα του δέρματος (κνησμός)
- Χαλαρά κόπρανα (διάρροια)
- Πυρετός με ακούσιες συσπάσεις των μυών του προσώπου ή των άκρων (πυρετικός σπασμός)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Mepsevii

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη ανοιγμένα φιαλίδια:

- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).
- Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Mepsevii

- Η δραστική ουσία είναι η βεστρονιδάση άλφα. Κάθε ml πυκνού σκευάσματος περιέχει 2 mg βεστρονιδάσης άλφα. Κάθε φιαλίδιο των 5 ml πυκνού σκευάσματος περιέχει 10 mg βεστρονιδάσης άλφα.
- Τα άλλα συστατικά είναι: δισόξινο, διυδρικό φωσφορικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, ιστιδίνη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα (για το νάτριο, βλ. παράγραφο 2, ενότητα «Το Mepsevii περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Mepsevii και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Mepsevii παρέχεται με τη μορφή πυκνού σκευάσματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό σκεύασμα). Το άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο πυκνό σκεύασμα πρέπει να είναι ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Παρέχεται σε διάφανο γυάλινο φιαλίδιο με πώμα εισχώρησης από καουτσούκ και σφράγιση αλουμινίου με πλαστικό πώμα.

Συσκευασία: 1 φιαλίδιο των 5 ml

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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 /Τελ./Tlf/Τηλ/Puh/Sími : + 49 30 20179810

FR

Ultragenyx France SAS, FR
Tél: + 33 185 653761 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.
