

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mepsevii 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum 2 mg vesztronidáz-alfát* tartalmaz milliliterenként.
10 mg vesztronidáz-alfát tartalmaz 5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

*A vesztronidáz-alfa egy rekombináns humán béta-glükuronidáz (rhGUS), amelyet rekombináns DNS-technológiával, kínai hörcsögpetefészeksejt-kultúrában állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

17,8 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).
Színtelen vagy halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Mepsevii a VII-es típusú mukopoliszacharidózis (MPS VII; Sly-szindróma) nem neurológiai jellegű tüneteinek kezelésére használatos.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést MPS VII-ben vagy egyéb örökletes anyagcserezavarban szenvedő betegek kezelésében jártas egészségügyi szakembernek kell felügyelnie. A vesztronidáz-alfa alkalmazását megfelelően képzett és a vészhelyzetek kezelésében jártas egészségügyi szakembernek kell végeznie.

Adagolás

A vesztronidáz-alfa javasolt dózisa 4 mg/ttkg két hetente egyszer intravénás infúzióban.

A túlérzékenységi reakciók kockázatának minimalizálására 30–60 perccel az infúzió adása előtt nem szedatív antihisztamin alkalmazása javasolt lázcsillapítóval vagy anélkül (lásd 4.4 pont). Az infúzió nem adható be, ha a betegnek egyidejűleg akut lázas vagy légzőrendszeri betegsége van.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A vesztronidáz-alfa biztonságosságát és hatásosságát 65 évesnél idősebb betegek esetében nem igazolták. Ezen betegek számára nem javasolható alternatív adagolási rend (lásd 5.1 pont).

Vese- és májkárosodás

A vesztronidáz-alfa biztonságosságát és hatásosságát vese- és májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem értékelték. Ezen betegek számára nem javasolható alternatív adagolási rend.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszeradagolás a gyermekeknél és serdülőknél ugyanaz, mint a felnőttek esetében. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található.

Az alkalmazás módja

Kizárólag intravénás használatra.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az oldatos infúzió teljes hígított mennyiségét kb. 4 óra alatt kell beadni, a sebességet feltitrálva.

Az infúziós sebességet az alábbiak szerint kell beállítani: az első órában a teljes mennyiség 2,5%-át kell beadni, a megmaradt oldatot pedig a következő 3 órában egyenletes sebességgel kell adagolni. Figyelembe kell venni minden, az infúziós szerelékben keletkező holtteret, hogy a teljes mennyiség 2,5%-a biztosan bekerüljön a beteg vérkeringésébe az első órában. A klinikai fejlesztés során a legalacsonyabb infúziós sebesség 0,5 ml/óra volt a beadás első 30 percében, melyet a következő 30 percben 1 ml/órás sebesség követett, így az első órában beadott legalacsonyabb térfogat 0,75 ml volt.

A vesztronidáz-alfát tartalmazó infúziós szerelék nem szabad átöblíteni, hogy elkerülhető legyen az enzim gyors, bólusban való beadása. A lassú infúziós sebesség miatt kiegészítő 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldat adható külön szereléken (ún. „piggyback” vagy Y cső) a megfelelő intravénás áramlás fenntartása érdekében. A sebesség növelhető az első órát követően a maradék infúziós oldat következő 3 óra alatti beadásához, a 2. táblázat iránymutatásai szerint javasolt sebesség szerint, amennyiben azt a beteg tolerálja.

Az infúzió sebessége csökkenthető, az ideiglenesen megszakítható vagy leállítható, amennyiben túlérzékenységi reakció lép fel (lásd 4.4 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni életveszélyes túlérzékenység (anaphylaxiás reakció) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános

A vesztronidáz-alfa-kezelés hatásait rendszeres időközönként ki kell értékelni, és meg kell fontolni a kezelés leállítását, ha az egyértelmű előnyök (beleértve a betegség tüneteinek stabilizálódása) nem figyelhetők meg. A kezelés abbahagyása a beteg klinikai állapotának jelentős rosszabbodását okozhatja.

Mivel a vég szervi károsodás az idő előrehaladtával növekszik, nehezebb a kezelésnek a károsodást visszafordítani, illetve javulást elérnie. A kezelőorvosnak figyelembe kell vennie, hogy a vesztronidáz-alfa beadása nem hat a visszafordíthatatlan szövődményekre (pl. a csontdeformitásokra).

A megfigyelt humán expozícióban a vesztronidáz-alfa várhatóan nem jut át a vér-agy gáton, ezért várhatóan nem hat a betegség neurológiai tüneteire.

Túlérzékenységi reakciók, beleértve anaphylaxia

Súlyos túlérzékenységi reakciókat, köztük anaphylaxiát is jelentettek a vesztronidáz-alfa alkalmazása esetén, ezért a vesztronidáz-alfa alkalmazásakor a megfelelő orvosi támogatásnak azonnal elérhetőnek kell lennie (lásd 4.8 pont).

Az infúzió nem adható be, ha a betegnek egyidejűleg akut lázas vagy légzőrendszeri betegsége van.

Javasolt 30–60 perccel az infúzió adása előtt a nem szedatív antihisztamin premedikáció lázcsillapítóval vagy anélkül (lásd 4.2 pont).

Fontos a vesztronidáz-alfa javasolt infúziós sebesség betartásával történő alkalmazása (lásd 6.6 pont, 2. táblázat).

Súlyos túlérzékenységi reakció fellépésekor azonnal abba kell hagyni a vesztronidáz-alfa infúzió adását, és meg kell kezdeni a megfelelő kezelést. A túlérzékenységi reakciók kezelésének a reakció súlyosságán kell alapulnia, ami az infúzió adásának átmeneti megszakítását vagy teljes leállítását is jelentheti és/vagy egyidejű antihisztaminok, lázcsillapítók és/vagy kortikoszteroidok adásával egészülhet ki enyhe vagy közepesen súlyos reakciók esetén. Vérnyomáscsökkenés esetén gyors 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldat, illetve hypoxia esetén oxigén adása megfontolandó. A vesztronidáz-alfa beadása után a betegeket minimum 60 percig megfigyelés alatt kell tartani.

A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók okozta jelekről és tünetekről, és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy kérjenek azonnali orvosi segítséget a reakció okozta jelek és tünetek észlelésekor. Súlyos túlérzékenységi reakciót követően fel kell mérni a vesztronidáz-alfa újbóli alkalmazásának kockázatait és előnyeit.

Gerincvelői/nyaki gerincvelői kompresszió

A gerincvelői vagy nyaki gerincvelői kompresszió az MPS VII ismert és súlyos szövődménye. Az enzimpótló terápia során a nyak és a gerinc fokozott mobilitása miatt előfordulhat a gerincvelő sérülése. A vesztronidáz-alfát kapó, MPS VII-ben szenvedő betegeknél monitorozni kell a gerincvelő-kompresszió és a nyaki instabilitás jeleit és tüneteit, mint például a nyak- vagy hátfájást, végtaggyengeséget, a reflexekben bekövetkező változásokat vagy vizelet és széklet incontinenciát. A betegeket azonnal megfelelő klinikai kezelésben kell részesíteni.

Nátriumszegény étrend

Ez a gyógyszer 17,8 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, és 9 mg/ml-es nátrium-klorid (0,9%-os) infúziós oldatban kell alkalmazni (lásd 6.6 pont). Minden egyes beadott injekciós üveg, valamint a megfelelő oldószer térfogat együtt 35,5 mg nátrium bevitelét jelenti. Ez a mennyiség a WHO (Egészségügyi Világszervezet) által felnőttek számára javasolt 2 g-os maximális napi nátriumbevitel 1,8%-a. A Mepsevii magas nátriumtartalmúnak számít. Ezt figyelembe kell venni a gyógyszer hígításakor az ellenőrzött nátriumtartalmú étrendet követő betegeknél és a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, ahol a só- és teljes vízbevitelt korlátozni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel ez egy rekombináns humán fehérje, és az enzimtevékenységet a lizoszóma belsejében fejti ki, a vesztronidáz-alfa várhatóan nem lép interakcióba más gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A vesztronidáz-alfa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A vesztronidáz-alfával végzett állatkísérletek nem utalnak közvetlen vagy közvetett, a terhességre, az embrionális és magzati fejlődésre, vagy a pre- és posztnatális fejlődésre vonatkozó káros hatásra (lásd 5.3 pont).

A Mepsevii alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt, kivéve, ha az anyánál várható potenciális előny egyértelműen meghaladja a magzatnál fellépő lehetséges elméleti kockázatokat.

Szoptatás

Szoptató nőkre vonatkozóan nincsenek vizsgálatokból származó információk. Nem ismert, hogy a vesztronidáz-alfa kiválasztódik-e a humán anyatejbe, de szisztémás expozíció az anyatejen keresztül nem várható. A humán adatok hiánya miatt a vesztronidáz-alfa csak akkor alkalmazható szoptató nőknél, ha a vesztronidáz-alfa figyelembe vehető potenciális előnye az anyára nézve és a szoptatás előnye a csecsemőre nézve nagyobb, mint a csecsemőnél fellépő lehetséges elméleti kockázat.

Termékenység

A vesztronidáz-alfa termékenységre gyakorolt hatását illetően nem áll rendelkezésre humán adat. A vesztronidáz-alfával végzett állatkísérletek nem mutatnak semmilyen, a nőstények és hímek termékenységére gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Mepsevii nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A 4 klinikai vizsgálat során a leggyakoribb mellékhatások a vesztronidáz-alfával kezelt 23 beteg esetében a bőrkiütés (17,4%), az urticaria (17,4%), extravasatio az infúzió beadásának helyén (17,4%), az anaphylactoid reakció (13%), duzzanat az infúzió beadásának helyén (8,7%), pruritus (8,7%) és hasmenés (8,7%) volt. A legtöbb mellékhatás súlyossága enyhe vagy közepesen súlyos volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások kiértékelése 23 – 4 klinikai vizsgálatból származó – 5 hónap és 25 év közötti életkorú beteg 187 héten át tartó, kéthetente egyszeri, legfeljebb 4 mg/ttkg vesztronidáz-alfa-expozícióján alapul. Tizenkilenc beteg 18 évnél fiatalabb volt.

Az 1. táblázat a Mepsevii-vel kezelt 23 betegnél a 4 klinikai vizsgálatban jelentett mellékhatásokat tartalmazza.

A mellékhatások szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak feltüntetve. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

1. táblázat: Mepsevii-vel kezelt betegeknél jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszer szerinti osztályozás	MedDRA szerinti preferált kifejezés (PT)	Gyakoriság
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylactoid reakció	Nagyon gyakori

MedDRA szervrendszer szerinti osztályozás	MedDRA szerinti preferált kifejezés (PT)	Gyakoriság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Lázás convulsio*	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Csalánkiütés Bőrkiütés** Pruritus	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Extravasatio az infúzió beadásának helyén*** Duzzanat az infúzió beadásának helyén****	Nagyon gyakori Gyakori

*Olvassa el a kiválasztott mellékhatások leírását a lázas convulsióra vonatkozóan, amit a 23 vizsgált beteg közül 1-nél jelentettek.

**A kiütés magába foglalja a kiütést, a popularis kiütést, a viszkető kiütést, a maculopopularis kiütést, a papulát és a maculát.

*** Az extravasatio az infúzió beadásának helyén egy extravasatio PT-t tartalmaz.

****A duzzanat az infúzió beadásának helyén mellékhatás gyakorisága tartalmazza egy mellékhatás, a perifériás duzzanat gyakoriságát is, mert az esemény az intravénás katéteres probléma osztályába kerül besorolásra.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Lázás convulsio

Egy 4 mg/ttkg vesztronidáz-alfát kapó betegnél a kezelés 66. hetében lázas convulsiót tapasztaltak a diphtheria, tetanus, pertussis elleni védőoltást követően 3 napon belül. Az infúziót leállították, a beteg antikonvulzív, lázcsillapító és antibiotikus szereket kapott, és a lázas convulsio megszűnt. Később a beteg az ismételt expozícióra a mellékhatások ismétlődése nélkül reagált, és a vesztronidáz-alfa-kezelés folytatódhatott. Az eseményt úgy értékelték, hogy lehetségesen a vesztronidáz-alfához társítható, mert az infúzió beadásával egy időben történt.

Immunogenitás

A 4 klinikai vizsgálatban 23-ból 18 beteg (78%) termelt rekombináns humán béta-glükuronidáz (rhGUS) elleni antitestet (ADA), ezek közül tíznél neutralizáló antitestek is kialakultak (NAb) legalább egy alkalommal, de nem következetesen a vizsgálat ideje alatt. Nincs definitív összefüggés az antitesttiter és az azokat neutralizáló antitestek mennyisége között. A gyógyszer folyamatos alkalmazása alatt a legtöbb betegnél a krónikus expozíció melletti gyengült immunogenitást valószínűleg a csökkenő antitesttiterrel lehet magyarázni. Az ADA (nem semlegesítő és semlegesítő [non-NAb és NAb]) jelenléte valószínűleg nem befolyásolja a farmakodinámiás marker, a vizelettel ürülő glükózaminoglikánok (uGAG) csökkenését és a túlérzékenységi reakciók kialakulását, beleértve az infúzióval összefüggő reakciókat (IAR) is.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nincs tapasztalat a vesztronidáz-alfa túlادagolásával. A mellékhatások kezelésére vonatkozóan lásd 4.4 és 4.8 pont.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, enzimek, ATC kód: A16AB18

Hatásmechanizmus

A VII. típusú mukopoliszacharidózis egy lizoszomális tárolási betegség, amelyet a béta-glükuronidáz (GUS) hiánya jellemez, és aminek eredményeként a sejtekben testszerte glükózaminoglikánok (GAG) halmozódnak fel. Ez a folyamat az egész testre kiterjedő szövet- és szervkárosodáshoz vezet.

A vesztronidáz-alfa a humán GUS rekombináns formája, és a célja, hogy exogén GUS enzimmel lássa el a szervezetet, ami az érintett szövetekben felhalmozódott GAG celluláris lizoszómákba való felvételét és azt követő lebontását segíti.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A vesztronidáz-alfa klinikai programja 23 olyan, 4 klinikai vizsgálatban részt vevő, 5 hónap és 25 év közötti életkorú, MPS VII-ben szenvedő, korábban nem kezelt beteggel zajlott, akik legfeljebb 187 héten át kéthetente egyszeri, legfeljebb 4 mg/kg dózisu vesztronidáz-alfát kaptak. Tizenkilenc beteg 18 évnél fiatalabb volt.

301-es és 202-es vizsgálat

Egy multicentrikus, randomizált, placebokontrollos, vak elrendezésben kezdődő, egyszer keresztezett elrendezésű III. fázisú vizsgálatban (UX003-CL301 vizsgálat, a továbbiakban 301-es vizsgálat), 12, MP VII-ben szenvedő beteg 24-48 héten át kéthetente egyszeri 4 mg/kg dózisu vesztronidáz-alfát kapott. A betegeket vakon 4 csoportba randomizálták: 3 beteg azonnali kezdéssel, 48 héten át kapott vesztronidáz-alfát (A csoport), 3 beteg 8 hétig placebót, majd 40 hétig vesztronidáz-alfát (B csoport), 3 beteg 16 hétig placebót, majd 32 hétig vesztronidáz-alfát (C csoport), és 3 beteg 24 hétig placebót, majd 24 hétig vesztronidáz-alfát (D csoport). A 301-es vizsgálatba bevont betegek alkalmasak voltak az UX003-CL202 vizsgálatba (a továbbiakban 202-es vizsgálat) való átállításra, ami egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálat volt, ahol a betegek tovább kapták a vesztronidáz-alfa 4 mg/kg intravénás dózisát minden második héten, legfeljebb 144 héten át. Tíz beteget vontak be közvetlenül a 301-es vizsgálat végéig a 202-es vizsgálat 0. hetébe, míg 2 beteg (17%) esetében szünet volt a kezelésben a 202-es vizsgálatba való bevonás előtt.

A 12, CL301 vizsgálatba bevont 8 és 25 év közötti életkorú beteg közül 4 férfi és 8 nő volt (az életkor mediánja 14 év volt). Kilenc beteg 18 évnél fiatalabb volt. Az MPS VII diagnózisát 5 betegnél GUS enzimaktivitási vizsgálattal, 3 betegnél genotipizálással és 4 betegnél együttes enzimaktivitási vizsgálattal és genotipizálásos módszerrel erősítették meg. A hemopoetikus őssejt-transzplantáción átesett, MPS VII-ben szenvedő betegeket kizárták ebből a vizsgálatból. Az MPS VII-ben szenvedő betegek extrém kis populációja globálisan szükségessé tette minden beteg bevonását, aki részt tudott venni ebben a klinikai vizsgálatban, ami így egy nagy variabilitású csoportot eredményezett. A klinikai végpontok nem voltak értékelhetők néhány beteg esetében betegségük mértéke, koruk vagy kognitív szintjük miatt (12 beteg esetén 6 doménon végzett 72 felmérésből 23 [~32%] nem volt értékelhető a vizsgálat megkezdésekor).

Az elsődleges végpont a vizelet GAG-tartalmának (dermatán-szulfát, DS) százalékos csökkenése volt a 24 hetes vesztronidáz-alfa-kezelés előtti szintről a kezelés utáni szintre. A legfontosabb másodlagos végpont a többdoménes klinikai válaszadási index (multi-domain clinical responder index, MDRI), melynek pontszáma 6 doménból tevődik össze (6 perces sétateszt [six-minute walk test, 6MWT], erőltetett kilégzési vitálkapacitás [FVC], vállflexio, látásélesség, Bruininks–Oseretsky-teszt a motoros funkciók vizsgálatára [Bruininks–Oseretsky test of motor proficiency, BOT-2], finom- és durva

motoros funkciók) 24 hét kezelés elteltével, valamint a PedsQL fáradtsági skálája (Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale) által meghatározott fáradtsági összpontszám volt.

A legkisebb fontos különbségeket (Minimal important difference, MID) előre meghatározták a hat MDRI- és a fáradtsági doménre, ezek: 6MWT (≥ 23 méter és $\geq 10\%$ változás a kiindulási értékhez képest), FVC (5% abszolút változás vagy 10% relatív változás a kiinduláshoz képest a várt FVC%-ban), vállflexio (20 fokos változás a mozgástartományban mindkét váll esetében), látásélesség (3 sor, korrigált, mindkét szem), BOT-2 finommotoros funkciók (finommotoros precizitás: 0,72 mértékű változás, kézügyesség: 1,47 mértékű változás), BOT-2 durva motoros funkciók (egyensúly: 0,57, futási sebesség és agilitás: 0,59) és fáradtság (10 pont az összpontszámában).

Elsődleges végpont: az uGAG csökkenése

A 24 hetes vesztronidáz-alfa-kezelést követően gyors és tartós, rendkívül szignifikáns csökkenést értek el az uGAG (DS)-kiválasztásban: a legkisebb négyzetek átlagával (\pm standard hiba, SE) $-64,82\%$ ($\pm 2,468\%$) ($p < 0,0001$) mértékű százalékos változást. Mind a 12 beteg kezelésre reagáló volt, melyet előre $\geq 50\%$ -os uGAG-csökkenésként határoztak meg a 24 hetes kezelés legalább egy vizitjén mérve. Ezenkívül az uGAG-válasz (%-os változás a vizsgálat 0. hetéhez képest) hasonló nagyságrendű uGAG-csökkenést mutat minden csoportban az aktív kezelésre történő keresztezés után. A 301-es vizsgálatban megfigyelt uGAG-csökkenés fennmaradt, amikor a betegeket ($n=12$) átvitték a 202-es kiterjesztett vizsgálatba, és összesen akár 3,6 évig kaptak vesztronidáz-alfát a 2 vizsgálat között. Az uGAG DS excretio csökkenését -62% LS átlagos (SE) százalékos változással érték el a 202-es vizsgálatban a 0. héten, és -58% -kal (7,2%) a 48. héten ($n=10$). Azon betegek esetében, akik a 202-es vizsgálat 48. hetén túl folytatták, az átlagos százalékos csökkenés az uGAG DS-ben nagyobb volt mint 70% az összes ezután felmért vizitén a 202-es vizsgálat 144. hetéig ($n=4$).

A legfontosabb másodlagos végpontok: többdoménos klinikai válaszadási index (MDRI) és 6 perces járásteszt (6MWT)

A klinikai (másodlagos) végpontok tekintetében előnyös választ figyeltek, noha nem az összes betegnél. 24 hét vesztronidáz-alfa-kezelés után a 301-es vizsgálatban mind az előre meghatározott, mint a post-hoc elemzések összes MDRI-eredménye (a 6 MDRI- és a fáradtsági domén) pozitív volt, $+0,5$ domén ($p = 0,0527$), illetve $+0,8$ domén ($p = 0,0433$) értékkel (utóbbi a fáradtsági értékkel együtt, t-teszttel). Azon betegek esetében, akik a 202-es vizsgálatot folytatták, az átlagos (SD) javulás az MDRI-ben megfigyelhető volt a 24. héten ($+0,7$ [1,01] domének) és a 48. héten ($+0,9$ [1,30] domének).

A 6MWT esetében a 301-es vizsgálatban a kiindulás és a 24. kezelési hét között a járástávolság $20,8$ m ($\pm 16,75$ m) LS átlaggal (\pm SE) nőtt annál a 9 betegnél, akik el tudták végezni a tesztet a kiinduláskor és legalább egy kiindulás utáni vizitén. 6 betegnek volt 6MWT-eredménye a 24. kezelési héten. Ezekből három (50%) felelt meg az előre meghatározott MID-nek a 24. kezelési héten, és fennmaradt járástávolságuk 65 méteres, 80 méteres, illetve 83 méteres javulása. A 202-es vizsgálatot folytató betegek esetében 8 beteg volt képes elvégezni az 6MWT tesztet a 48. héten. 308,4 méteres átlagos távolságú (tartomány: 80–556) fenntartott 6MWT-eredményeket figyelték meg, 19,0 méteres (16,4 m) átlagos (SE) növekedéssel a 301-es vizsgálat kiindulásától 19,0 m (16,4 m).

Egyéb vizsgálatok

Az UX003-CL201 számú vizsgálat (a továbbiakban 201-es vizsgálat) egy egykaros, nyílt, dóziskereső vizsgálat volt, amelybe három, MPS VII-ben szenvedő 5 és 25 év közötti életkorú beteget vontak be. A vesztronidáz-alfa 120 hétig tartó expozícióját követően egy beteg 21%-os javulást ért el a légzésfunkciós vizsgálat erőltetett kilégzési vitálkapacitás (várt FVC%) mértékében, továbbá 105 méteres javulást a 6MWT-vizsgálatban. 36 héttel a kezelés megkezdése után két másik, a vizsgálat megkezdésekor hepatosplenomegáliában szenvedő beteg esetén csökkent a máj (24%-kal és 53%-kal) és a lép térfogata (28%-kal és 47%-kal).

Az UX003-CL203 számú vizsgálat (a továbbiakban 203-as vizsgálat) egy nyílt, nem kontrolllos, egykarú klinikai vizsgálat, amelybe 8, olyan 5 évnél fiatalabb beteget vontak be, akik vesztronidáz-alfát kaptak 4 mg/ttkg dózisban kéthetente a 48 hetes kezelési időszakban, ami legfeljebb 240 hétre

egészülhet ki az opcionális folytatási időszakban. A vizsgálat a vizelet csökkenő GAG-tartalmát, a növekedés ütemét és a hepatosplenomegaliát értékelte.

Az uGAG csökkenése

A vesztronidáz-alfával történt kezelés gyors és fenntartott, szignifikáns ($p < 0,0001$) csökkenést eredményezett az uGAG DS-kiválasztásban, átlagosan -60%-os (6,6) (LS átlag, SE) változás mellett a 4. héten, ami -61%-on (6,4) maradt a 48. hétre. Azok a betegek, akik legfeljebb a 132. hétig beléptek a folytatási időszakba, további csökkenést tapasztaltak az uGAG DS tekintetében.

Növekedés

Kiinduláskor mind a 8 beteg növésben visszamaradt volt. Az állómagasság z-pontszámának átlaga (SD) a kiinduláshoz képest +0,196-del (0,30) javult a 48. hétre. Fokozott növekedési sebességet mutató, nem szignifikáns trend volt megfigyelhető a vesztronidáz-alfával történt kezelés után a kiinduláskori átlagos (SD) -2,59 (1,49) z-pontszámról a kiindulás utáni -0,392 (2,10) értékre ($p = 0,27$).

Hepatomegália

A kiinduláskor ultrahangos vizsgálattal értékelt hepatomegáliában szenvedő minden beteg ($n = 3/8$) esetében az életkorra és a nemre érvényes normáltartományon belülre csökkent a máj mérete a vizsgálat befejezése előtt.

Kivételes körülmények

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A vesztronidáz-alfa farmakokinetikáját 3 klinikai vizsgálatban, összesen 23, MPS VII-ben szenvedő betegnél értékelték, ebből 19 gyermek vagy serdülő és 4 felnőtt volt. Minden második héten adott 4 mg/ttkg-os dózist követően a maximális szérumkoncentráció (C_{max}) $17,3 \pm 9,6$ mikrogramm/ml volt (átlag \pm szórás; tartomány: 4,7–35,7 mikrogramm/ml); és a plazmakoncentráció–idő görbe alatti terület a nulla időtől az utolsó mérhető koncentráció időpontjáig (AUC_{0-t}) $50,9 \pm 32,2$ mikrogramm*h/ml volt (átlag \pm szórás; tartomány: 17,4–153 mikrogramm*h/ml). A vesztronidáz-alfa farmakokinetikája időfüggetlen ismételt adagolás mellett. A dinamikus egyensúlyi állapot esetén rendelkezésre álló, korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat a vesztronidáz-alfa-expozíció dózissal arányos emelkedésére utalt a minden második héten alkalmazott, 1–4 mg/kg-os dózistartományban.

Eloszlás

Az MPS VII-ben szenvedő betegeknél minden második héten alkalmazott 4 mg/ttkg dózis után a teljes eloszlási térfogat (V_{ss}) átlaga \pm szórása $0,26 \pm 0,13$ l/kg volt (tartomány: 0,10–0,60 l/kg).

Biotranszformáció

A vesztronidáz-alfa egy rekombináns humán enzim, ami proteolitikus degradációval kis peptidekre és aminosavakra bomlik le és ürül ki.

Elimináció

Az MPS VII-ben szenvedő betegeknek minden második héten alkalmazott 4 mg/ttkg dózis után a teljes clearance (CL) átlaga \pm szórása $0,079 \pm 0,045$ l/h/kg volt (tartomány: 0,038–0,20 l/h/kg). Az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) átlaga \pm szórása $2,6 \pm 0,6$ óra volt (tartomány: 0,9–3,6 óra).

Kiválasztás

Nem végeztek a kiválasztásra vonatkozó humán vizsgálatokat. Nem várható a vesztronidáz-alfa vesén keresztül vagy székllettel történő kiválasztódása.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A preklinikai vizsgálatok nem tártak fel semmilyen különleges veszélyt az emberre nézve a patkányokban az egydózisú toxicitást, az MPS VII-beteg egerekben és a juvenilis majmokban az ismételt dózisú toxicitást, a patkányokban és a nyulakban a termékenységet és az embrionális-magzati fejlődést, valamint a patkányokban a pre- és postnatalis fejlődést kiértékelő hagyományos biztonsági farmakológiai vizsgálatok alapján.

Genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek a vesztronidáz-alfával. A hatásmechanizmus alapján nem várható, hogy az rhGUS daganatkeltő.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
nátrium-klorid
hisztidin
poliszorbát 20
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Hígítás után

A felhasználásra kész hígított gyógyszer kémiai és fizikai stabilitása $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ -on legfeljebb 36 órán át igazolt, amit szobahőmérsékleten, maximum 25 °C -on legfeljebb 6 órán át történő tárolás követ.

Mikrobiológiai biztonságossági szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és feltételeiért a felhasználó felelős, ami normál esetben nem lehet hosszabb, mint 36 óra $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ -on, amit még legfeljebb 6 órán át tartó legfeljebb 25 °C -os szoba-hőmérsékletű tárolás követhet.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Szintelen üvegből készült injekciós üveg (I. típus) fluor-gyanta bevonatú gumidugóval és alumíniumból készült külső lezárással, műanyag lepattintható kupakkal.

Csomagolási egység: 1 darab injekciós üveg 5 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden Mepsevii injekciós üveg kizárólag egyszer használatos. A Mepsevii-t 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldattal kell felhígítani, aszeptikus technikát alkalmazva, az alább ismertetett lépéseket követve. A hígított oldatos infúziót alacsony fehérjekötésű infúziós zsákban és infúziós készlettel kell beadni (di(2-etilhexil)-ftalát [DEHP] mentes zsák használható), és alacsony fehérjekötésű, 0,2 µm-es, beépített filterrel ellátott infúziós szereléklet javasolt alkalmazni.

1. A hígítandó oldatot tartalmazó injekciós üvegek száma a beteg aktuális testtömege és a javasolt 4 mg/ttkg-os dózis figyelembevételével az alábbi képlettel határozható meg (a-b):
 - a. Teljes dózis (mg) = Beteg testtömege (kg) × 4 mg/ttkg (javasolt dózis)
 - b. Injekciós üvegek száma összesen = Teljes dózis (mg) osztva 10 mg/injekciós üveg
2. Az injekciós üvegek számát a következő egész számra kell kerekíteni (lásd 2. táblázat), a megfelelő számú injekciós üveget ki kell venni a hűtőből, hogy azok szobahőmérsékletűre, legfeljebb 25 °C-ra melegedhessenek. Ne melegítse és ne tegye mikrohullámú sütőbe az injekciós üvegeket, és ne rázza azokat.
 - a. A számolt dózis térfogata (ml) = Teljes dózis (mg) osztva 2 mg/ml koncentrációval
3. A számolt dózist 1 : 1 arányban kell hígítani, egyenlő mennyiségű 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid intravénás infúzióhoz való injekciós oldat hozzáadásával. Az infúzió teljes térfogata a teljes Mepsevii dózisan és térfogatán alapszik (lásd 2. táblázat). A fent kiszámított, 1 : 1 arányban 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldattal hígított dózist egy új, üres infúziós zsákba kell tölteni. A hígítást szobahőmérsékleten kell végezni.
4. A Mepsevii-t az injekciós üvegből való kinyerése előtt ránézéssel ellenőrizni kell, nincs-e benne részecske vagy nem színeződött-e el. A Mepsevii infúziós oldathoz való koncentrátumnak szintelennek vagy halványárga színűnek kell lennie. Ne használja fel, ha az oldat elszíneződött, vagy ha részecske van az oldatban.
5. Lassan szívja fel a Mepsevii-t a megfelelő számú injekciós üvegből, elkerülve a túlzott rázást és a bekerülő levegőt és habot. Kellően nagyméretű tű (18 G) használatával minimálisra csökkenthető a buborékok keletkezése az oldatban.
6. Lassan adja a Mepsevii-t az infúziós zsákba, elkerülve a rázást és biztosítva a folyadék-folyadék érintkezést, buborékok és örvény létrehozása nélkül.
7. Finoman mozgassa meg a zsákot a Mepsevii megfelelő eloszlásának elősegítésére. Ne rázza az oldatot.

2. táblázat. Az infúziós sebesség javasolt ütemezése a beteg testtömege alapján a Mepsevii adagolására vonatkozóan, 4 mg/ttkg-os ajánlott dózis esetén

Beteg test-tömeg-tartomány (kg)	Teljes Mepsevii-dózis-tartomány (mg)	Teljes Mepsevii-térfogat (kerekített) (ml)	Mepsevii injekciós üvegek száma összesen	Teljes infúziós térfogat (4 órán át adagolt) (ml)	Infúziós sebesség az 1. órában (2,5%) (ml/h)	Infúziós sebesség a következő 3 órában (97,5%/3) (ml/óra)
3,5–5,9	14–23,6	10	2	20	0,5	6,5

Beteg test-tömeg-tartomány (kg)	Teljes Mepsevii-dózis-tartomány (mg)	Teljes Mepsevii-térfogat (kerekített) (ml)	Mepsevii injekciós üvegek száma összesen	Teljes infúziós térfogat (4 órán át adagolt) (ml)	Infúziós sebesség az 1. órában (2,5%) (ml/h)	Infúziós sebesség a következő 3 órában (97,5%/3) (ml/óra)
6–8,4	24–33,6	15	3	30	0,75	9,75
8,5–10,9	34–43,6	20	4	40	1	13
11–13,4	44–53,6	25	5	50	1,25	16,25
13,5–15,9	54–63,6	30	6	60	1,5	19,5
16–18,4	64–73,6	35	7	70	1,75	22,75
18,5–20,9	74–83,6	40	8	80	2	26
21–23,4	84–93,6	45	9	90	2,25	29,25
23,5–25,9	94–103,6	50	10	100	2,5	32,5
26–28,4	104–113,6	55	11	110	2,75	35,75
28,5–30,9	114–123,6	60	12	120	3	39
31–33,4	124–133,6	65	13	130	3,25	42,25
33,5–35,9	134–143,6	70	14	140	3,5	45,5
36–38,4	144–153,6	75	15	150	3,75	48,75
38,5–40,9	154–163,6	80	16	160	4	52
41–43,4	164–173,6	85	17	170	4,25	55,25
43,5–45,9	174–183,6	90	18	180	4,5	58,5
46–48,4	184–193,6	95	19	190	4,75	61,75
48,5–50,9	194–203,6	100	20	200	5	65
51–53,4	204–213,6	105	21	210	5,25	68,25
53,5–55,9	214–223,6	110	22	220	5,5	71,5
56–58,4	224–233,6	115	23	230	5,75	74,75
58,5–60,9	234–243,6	120	24	240	6	78
61–63,4	244–253,6	125	25	250	6,25	81,25
63,5–65,9	254–263,6	130	26	260	6,5	84,5
66–68,4	264–273,6	135	27	270	6,75	87,75
68,5–70,9	274–283,6	140	28	280	7	91

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1301/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 23. augusztus 2018.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi. A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A Mepsevii-kezelés hatékonyságáról és biztonságosságáról a hosszú távú adatok beszerzése és a teljes mucopoliszacharidózis VII jellemzése érdekében, beleértve a klinikai manifesztáció, progresszió és természetes kórtörténet variabilitását, a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles beküldeni a mucopoliszacharidózis VII-ben szenvedő betegek betegség-monitorozó programjából származó megfelelő adatok alapján készült vizsgálat eredményeit.	A jelentéseket az éves újraértékelés részeként kell beküldeni

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mepsevii 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
vesztronidáz-alfa

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A steril koncentrátum 2 mg vesztronidáz-alfát tartalmaz milliliterenként.
10 mg vesztronidáz-alfát tartalmaz 5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg (10 mg/5 ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
nátrium-klorid
hisztidin
poliszorbát 20
injekcióhoz való víz
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 mg/5 ml

1 injekciós üveg (5 ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Hígítás után intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1301/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Mepsevii 2 mg/ml steril koncentrátum
vesztronidáz-alfa
Hígítás után iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Mepsevii 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

vesztronidáz-alfa

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Mepsevii, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Mepsevii alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Mepsevii-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Mepsevii-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Mepsevii, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Mepsevii?

A Mepsevii egy vesztronidáz-alfa nevű enzimet tartalmaz. Az enzimptóló kezelésként ismert gyógyszerek csoportjába tartozik. MPS VII-betegségben (VII-es típusú mukopoliszacharidózis vagy más néven Sly-szindróma) szenvedő felnőttek és bármilyen korú gyermekek nem ideggyógyászati jellegű tüneteinek kezelésére alkalmazzák.

Mi az MPS VII?

Az MPS VII egy örökletes betegség, amelyben a szervezet nem termel elegendő béta-glükuronidáz nevű enzimet.

- Ez az enzim segít lebontani a mukopoliszacharidoknak nevezett cukrokat a szervezetben.
- A mukopoliszacharidok a testben képződnek, és a csontok, porcok, bőr és inak képződését segítik.
- Ezek a cukrok folyamatosan újrafeldolgozódnak – újak képződnek, és a régiyek lebomlanak.
- Elegendő béta-glükuronidáz hiányában a cukrok egy része felhalmozódik a sejtekben, ami a test károsodásához vezet.

Hogyan hat a Mepsevii?

Ez a gyógyszer a béta-glükuronidázt helyettesíti – ez segít az MPS VII-ben szenvedő betegek szöveteiben felhalmozódott cukrok lebontásában.

- A kezelés a betegség számos jelét és tünetét javíthatja, például a járási nehézségeket vagy a fáradtságot.

A kezelés korai, gyermekkorban való megkezdése megállíthatja a betegség rosszabbodását, és csökkentheti a végleges károsodást.

2. Tudnivalók a Mepsevii alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Mepsevii-t

- Ha már előfordult Önnél a vesztronidáz-alfával vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjével szembeni súlyos allergiás reakció.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Mepsevii alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A vesztronidáz-alfa-kezelés hatásait rendszeres időközönként értékelni kell, és meg kell fontolni a kezelés leállítását, ha az egyértelmű előnyök (beleértve a betegség tüneteinek stabilizálódása) nem figyelhetők meg. A kezelés abbahagyása a klinikai állapot jelentős rosszabbodását okozhatja.

Figyelembe kell vennie, hogy a vesztronidáz-alfa beadása nem hat a visszafordíthatatlan szövődményekre (például a csontdeformitásokra).

Figyeljen a mellékhatásokra a Mepsevii infúzió alatt vagy közvetlenül az után

- A Mepsevii beadása alatt és még az után néhány napig mellékhatásokat tapasztalhat. Az ilyen mellékhatásokat infúziós reakciónak nevezik, mert a gyógyszer (csepp)infúziója okozza. Ezek között szerepel az allergiás reakció is (lásd 4. pont). Ha infúziós reakciót tapasztal, **azonnal forduljon kezelőorvosához.**
- Ha allergiás reakciója van az infúzió alatt, a kezelőorvosa le tudja lassítani vagy le tudja állítani az infúziót. Kezelőorvosa adhat (vagy már adott is) más gyógyszereket az allergiás reakció kezelésére, például antihisztamint vagy kortikoszteroidot, illetve lázcsillapítót a láza csökkentésére.

Egyéb tünetek, amikre figyeljen

- Ha nyakfájást vagy hátfájást tapasztal, karja vagy lábszára zsibbad, vagy a vizelet-, illetve székletürítést nem tudja szabályozni, **azonnal forduljon kezelőorvosához.** Ezek a problémák egy betegség jelei lehetnek, amelyeket a gerincvelőre kifejtett nyomás okozhat.

Egyéb gyógyszerek és a Mepsevii

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem fog Mepsevii-t kapni, ha terhes, kivéve, ha a kezelés egyértelműen szükséges. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy a Mepsevii alkalmazásának előnyei nagyobbak-e, mint a magzatára vonatkozó lehetséges kockázatok. Erre azért van szükség, mert nincsenek tapasztalatok a Mepsevii terhesség alatti alkalmazásáról.

Nem ismert, hogy a Mepsevii átjut-e az anyatejbe, de nem várható, hogy a gyógyszer átjut a gyermekébe. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy a Mepsevii alkalmazásának előnyei nagyobbak-e, mint az újszülöttjére vonatkozó, a szoptatás alatti, lehetséges kockázat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Mepsevii valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Mepsevii nátriumot tartalmaz

A gyógyszer 17,8 mg nátriumot (a konyhasó fő alkotóeleme) tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként, és oldószerként 9 mg/ml-es nátrium-klorid-oldattal kell alkalmazni. Azaz minden egyes beadott injekciós üveg az ajánlott napi táplálékbevitel 1,8%-ának felel meg nátriumra vonatkozóan felnőttéknél. Ezt figyelembe kell venni, ha Ön ellenőrzött nátriumtartalmú étrendet követ.

3. Hogyan kell alkalmazni a Mepsevii-t?

A Mepsevii-kezelést kezelőorvosa fogja elkezdni és ellenőrizni.

- Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja a Mepsevii-t (csepp)infúzióval a vénájába juttatni.
- A gyógyszert fel kell hígítani, mielőtt beadják.
- Kezelőorvosa adhat (vagy már adott is) gyógyszereket az allergiás reakció kezelésére, például antihisztamint vagy kortikoszteroidot, illetve lázcsillapítót a láza csökkentésére.

Adag

A kapott adag az Ön testtömegén alapul.

- A javasolt adag 4 mg testtömegkilogrammonként.
- Az adagot minden második héten kapja meg cseppinfúzió formájában a vénába (intravénás infúzió).
- Minden infúzió beadása körülbelül 4 óráig tart.

Ha az előírtnál több Mepsevii-t kapott

A Mepsevii-t kezelőorvosa adja be Önnek és ellenőrzi. Meggyőződik arról, hogy a megfelelő adagot kapja, és megteszi a megfelelő intézkedéseket, ha szükséges.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mellékhatásokat főleg akkor figyeltek meg, miközben a gyógyszert a betegnek adták, vagy az infúziót követő egy napon belül (infúziós reakciók).

Súlyos mellékhatások

Súlyos allergiás reakció (Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

Ha a súlyos allergiás reakció (anafilaktoid reakció) alábbi tüneteit tapasztalja, ezt **azonnal mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek**. Azonnal leállítják az infúziót, és kezelőorvosa adhat (vagy már adott is) más gyógyszereket az allergiás reakció kezelésére, például antihisztamint vagy kortikoszteroidot, illetve lázcsillapítót a láza csökkentésére. A súlyos allergiás reakció tünetei közé tartozik a légszomj, a sípoló légzés, a légzési nehézség és az arc és a nyelv duzzanata.

Egyéb mellékhatások

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja – azonnali orvosi segítségre lehet szüksége:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- Csalánkiütés (urtikária)
- Bőrkiütés
- Duzzanat az infúzió beadásának helyén, beleértve szivárgást a véna körüli szövetekbe (az infúzió helyén kialakuló duzzanat vagy az infúzió helyén a gyógyszer érből történő kilépése)

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Bőr viszketése (pruritusz)
- Laza széklet (hasmenés)
- Láz az arcizmok vagy végtagizmok önkéntelen rángásával (lázos konvulzió)
- Duzzanat az infúzió beadási helyén

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Mepsevii-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon a feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üveg:

- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
- Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Ne alkalmazza a gyógyszert, ha látható részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Mepsevii?

- A készítmény hatóanyaga a vesztronidáz-alfa. A koncentrátum 2 mg vesztronidáz-alfát tartalmaz milliliterenként. 10 mg vesztronidáz-alfát tartalmaz 5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.
- Egyéb összetevők: nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, hisztidin, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz (a nátriumra vonatkozóan lásd 2. pont: „A Mepsevii nátriumot tartalmaz”).

Milyen a Mepsevii külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Mepsevii oldatos infúzióhoz való koncentrátumként (steril koncentrátum) kerül forgalomba. A színtelen vagy halványsárga színű koncentrátum nem tartalmazhat szemmel látható részecskéket. Színtelen üvegből készült injekciós üvegben kerül forgalomba gumidugóval és alumíniumból készült lezárással, valamint műanyag kupakkal ellátva.

Csomagolási egység: 1 darab 5 ml-es injekciós üveg

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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(NI)

Ultragenyx Germany GmbH, DE
Tel/Tél/Τελ./Τlf/Τηλ/Ρuh/Σίμι: + 49 30 20179810

FR

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.
