

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Mepsevii 2 mg/ml infúzny koncentrát.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráту obsahuje 2 mg vestronidázy alfa\*. Každá 5 ml liekovka koncentrátu obsahuje 10 mg vestronidázy alfa.

\*Vestronidáza alfa je rekombinantná forma ľudskej beta-glukoronidázy (rhGUS) a je produkovaná rekombinantnou DNA technológiou s použitím bunkovej kultúry vaječníkov čínskeho škrečka.

### Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá liekovka obsahuje 17,8 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát)  
Bezfarebný až svetložltý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek Mepsevii je indikovaný na liečbu neneurologických prejavov mukopolysacharidózy typu VII (MPS VII, tiež známa ako Sly syndróm).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na liečbu má dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s MPS VII alebo inými dedičnými metabolickými ochoreniami. Vestronidázu alfa má podávať riadne vyškolený lekár so schopnosťou zvládnuť medicínske núdzové stavy.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka vestronidázy alfa je 4 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná intravenóznou infúziou každé dva týždne.

Treba podať nesedatívne antihistaminikum s antipyretikom alebo bez neho, a to 30 – 60 minút pred začiatkom infúzie (pozri časť 4.4), aby sa minimalizovalo riziko reakcií precitlivenosti. Infúzii sa treba vyhnúť, ak má pacient v danej dobe akútne horúčkavité alebo respiračné ochorenie.

#### *Osobitné populácie*

##### Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť vestronidázy alfa u pacientov starších ako 65 rokov neboli stanovené. Pre týchto pacientov sa neodporúča žiadny alternatívny režim dávkovania (pozri časť 5.1).

### Porucha funkcie obličiek a pečene

Bezpečnosť a účinnosť vestronidázy alfa u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene neboli hodnotené. Pre týchto pacientov sa neodporúča žiadny alternatívny režim dávkovania.

### Pediatrická populácia

Dávkovanie u pediatrickej populácie je rovnaké ako u dospelých. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8 a 5.1.

### Spôsob podávania

Len na intravenózne použitie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním pozri časť 6.6.

Celý rozriedený objem infúzneho roztoku má byť podaný rýchlosťou titračného režimu v priebehu približne 4 hodín.

Rýchlosť infúzie má byť nasledujúca: počas prvej hodiny sa podá 2,5 % celkového objemu infúzie a zvyšok sa podá počas nasledujúcich troch hodín. Treba zobrať do úvahy akýkoľvek prázdny priestor v hadičkách, aby sa zabezpečilo, že počas prvej hodiny infúzie je do krvného objemu pacienta podaných 2,5 % celkového objemu infúzie. Najnižšia rýchlosť podávania infúzie pacientovi v rámci klinického vývojového programu bola 0,5 ml/hod. počas prvých 30minút infúzie nasledovaných 1 ml/hod. počas ďalších 30minút, čo sa rovná 0,75 ml ako najnižší celkový objem infúzie počas prvej hodiny.

Nevyplachujte hadičku obsahujúcu vestronidázu alfa, aby sa predišlo rýchlemu bolusu infúzneho enzýmu. Z dôvodu nízkej rýchlosti infúzie je možné samostatnou hadičkou (piggyback alebo hadičkou v tvare Y) pridať 9 mg/ml (0,9 %) infúzny roztok chloridu sodného, aby sa udržal dostatočný vnútrožilový tok. Po prvej hodine je rýchlosť možné zvýšiť, aby sa zvyšný infúzny roztok podal za 3 hodiny, podľa znášateľnosti, a ako je uvedené v pokynoch o odporúčanej rýchlosti uvedených v tabuľke 2.

V prípade hypersenzitívnych reakcií je možné rýchlosť infúzie spomaliť, dočasne prerušiť alebo zastaviť (pozri časť 4.4).

Liek Mepsevii nepodávajúte s inými liekmi v jednej infúznej súprave. Kompatibilita s inými liekmi nebola hodnotená.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť ohrozujúca život (anafylaktická reakcia) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Účinky liečby vestronidázou alfa sa majú pravidelne vyhodnocovať a treba zvážiť prerušenie liečby v prípadoch, keď sa nepozorujú jasné prínosy (vrátane stabilizácie prejavov ochorenia). Prerušenie liečby môže spôsobiť významné zhoršenie klinického stavu pacienta.

Keďže poškodenie koncového orgánu časom postupuje, je ťažšie pre liečbu toto poškodenie zvrátiť alebo vykázat zlepšenia. Ošetrojúci lekár má zobrať do úvahy, že podávanie vestronidázy alfa nemá vplyv na nezvratné komplikácie (napr. deformácie chrbtice).

Neočakáva sa, že vestronidáza alfa v expozícii pozorovanej u ľudí, prenikne hematoencefalickou bariérou, a preto nie je pravdepodobné, že bude mať vplyv na neurologické prejavy ochorenia.

### Hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaxie

U vestronidázy alfa boli hlásené závažné hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaxie, preto musí byť

pri podávaní vestronidázy alfa okamžitú pomoc.

Infúziu sa treba vyhnúť, ak má pacient v danej dobe akútne horúčkavité alebo respiračné ochorenie.

30 – 60minút pred začiatkom infúzie sa odporúča premedikácia nesesdatívnymi antihistaminikami s antipyretikami alebo bez nich (pozri časť 4.2).

Je dôležité podať vestronidázu alfa podľa harmonogramu odporúčaných rýchlostí infúzie (pozri tabuľku 2 v časti 6.6).

Ak dôjde k závažným hypersenzitívnym reakciám, okamžite zastavte infúziu vestronidázy alfa a začnite potrebnú liečbu. Liečbahypersenzitívnych reakcií bude závisieť od závažnosti reakcie a bude zahŕňať dočasné prerušenie alebo zastavenie infúzie a/alebo podanie ďalších antihistaminík, antipyretík a/alebo kortikosteroidov pri miernych až stredne závažných reakciách. V prípade zníženého krvného tlaku zväzťe rýchlu infúziu 9 mg/ml (0,9 %) infúzneho roztoku chloridu sodného a kyslík pre hypoxiu. Po ukončení infúzie vestronidázy alfa majú byť pacienti pozorovaní po dobu minimálne 60 minút.

Pacienti majú byť informovaní o prejavoch príznakov hypersenzitívnych reakcií a poučení, aby vyhľadali okamžitú lekársku starostlivosť, ak sa u nich tieto prejavy alebo príznaky objavia. Treba zvážiť riziká a prínosy obnovenia podávania vestronidázy alfa po závažnej hypersenzitívnej reakcii.

#### Kompresia chrbtovej/krčnej miechy

Kompresia chrbtovej alebo krčnej miechy je známou a závažnou komplikáciou pri MPS VII. Počas náhradnej enzýmovej terapie môže dôjsť k poraneniu chrbtovej miechy z dôvodu zlepšenia mobility krku a chrbtice. Pacienti s MPS VII, ktorí dostávajú vestronidázu alfa, majú byť monitorovaní ohľadom prejavov príznakov kompresie chrbtovej miechy alebo nestability krku, vrátane bolesti krku alebo chrbta, slabosti v končatinách, zmien reflexov alebo močovej či fekálnej inkontinencie. Je treba okamžite vyhľadať vhodnú klinickú liečbu.

#### Diéta s obmedzením soli

Tento liek obsahuje 17,8 mg sodíka na jednu liekovku a podáva sa v 9 mg/ml (0,9 %) infúznom roztoku chloridu sodného (pozri časť 6.6). Príjem sodíka na každú podanú liekovku, vrátane zodpovedajúceho objemu riedidla, je 35,5 mg sodíka. Toto množstvo sa rovná 1,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka (2 g). Liek Mepsevii má vysoký obsah sodíka. To treba zobrať do úvahy pri riedení tohto lieku na podanie pacientom, ktorí majú diétu s kontrolovaným príjmom sodíka alebo pacientom, ktorí majú kongestívnezlyhávanie srdca vyžadujúce obmedzenie príjmu sodíka a celkového objemu vody.

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Keďže vestronidáza alfa je rekombinantný ľudský proteín a jej enzýmový účinok uskutočňuje v lyzozóme, neočakáva sa jej interakcia s inými liekmi.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú žiadne údaje o používaní vestronidázy alfa u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s vestronidázou alfa nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryofetálneho vývoja alebo perinatálneho a postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). e

Preventívne sa odporúča vyhýbať používaniu vestronidázy alfa počas tehotenstva, s výnimkou prípadov, keď potenciálny prínos pre matku prevyšuje potenciálne teoretické riziká pre plod.

### Dojčenie

Nie sú žiadne údaje zo štúdií s dojčiacimi ženami. Nie je známe, či sa vestronidáza alfa vylučuje do ľudského mlieka, ale systémová expozícia cez materské mlieko sa neočakáva. Z dôvodu nedostatku údajov u ľudí sa vestronidáza alfa má podávať dojčiacim ženám, iba ak potenciálny prínos vestronidázy alfa pre matku a prínos dojčenia pre dojča prevyšujú potenciálne teoretické riziká pre dojča.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí o účinku vestronidázy alfy na fertilitu. Štúdie na zvieratách s vestronidázou alfa nepreukázali žiadny dopad na mužskú alebo ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Liek Mepsevii nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Hodnotenie nežiaducich reakcií bolo založené na expozícii 23 pacientov zo 4 klinických skúšaní, vo veku od 5 mesiacov do 25 rokov, ktorí dostávali vestronidázu alfa v dávkach do 4 mg/kg raz za každé dva týždne po dobu maximálne 187 týždňov. Devätnásť pacientov bolo mladších než 18 rokov.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami zo 4 klinických skúšaní u 23 pacientov liečených vestronidázou alfa bola vyrážka (17,4 %), urtikária (17,4 %), extravazácia v mieste infúzie (17,4 %), anafylaktoidná reakcia (13 %), opuch v mieste infúzie (8,7 %), pruritus (8,7 %) a hnačka (8,7 %). Nežiaduce reakcie boli väčšinou mierne až stredne závažné. U jedného pacienta (4,3 %) došlo k jednej nežiaducej udalosti febrilných kŕčov. Pacient sa zotavil bez následkov.

### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie hlásené zo 4 klinických skúšaní s 23 pacientmi liečenými liekom Mepsevii.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) alebo veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ).

### **Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených liekom Mepsevii**

<b>Trieda systémového orgánu MedRA</b>	<b>Uprednostňovaný termín (PT) MedRA</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy imunitného systému	anafylaktoidná reakcia	veľmi časté
Poruchy nervového systému	febrilné kŕče*	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	urtikária vyrážka** pruritus	veľmi časté veľmi časté časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	extravazácia v mieste infúzie*** opuch v mieste infúzie****	veľmi časté časté

*\*Pozrite opis vybraných nežiaducich reakcií, kde nájdete podrobnosti o febrilných krčoch hlásených u 1 z 23 pacientov skúšania.*

*\*\*Vyrážka zahŕňa zoskupené preferované výrazy vyrážka, papulózna vyrážka, svrbivá vyrážka, makulárno-papulózna vyrážka, papula a makula*

*\*\*\*Extravazácia v mieste infúzie zahŕňa jeden PT extravazácie*

*\*\*\*\*Jedna nežiaduca reakcia periférneho opuchu je zahrnutá v rámci frekvencie opuchu v mieste infúzie, keďže udalosť je klasifikovaná ako problém spojený s intravenóznym katétrom.*

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### Febrilné krče

Jeden pacient dostávajúci vestronidázu alfa v dávke 4 mg/kg zaznamenal počas liečby febrilné krče, a to v 66. týždni, do 3 dní po očkovaní proti záškrtu, tetanu a čiernemu kašľu. Infúzia bola zastavená, pacient dostal antikonvulzíva, antipyretiká a antibiotiká a febrilné krče ustúpili. Pacient bol následne opakovane vystavený liečbe bez výskytu nežiaducich reakcií a pokračoval v liečbe vestronidázou alfa. Táto udalosť bola vyhodnotená ako zrejme súvisiaca s vestronidázou alfa z dôvodu dočasnej súvislosti s infúziou.

### Imunogenicitá

U osemnástich z 23 pacientov (78 %) zo 4 klinických skúšaní sa vyvinuli protilátky proti rekombinantnej ľudskej beta-glukoronidáze (rhGUS) (ADA) a u desiatich z nich sa ďalej vyvinuli neutralizačné protilátky (NAb) aspoň pri jednej príležitosti, ale následne už nie konzistentne. Neexistuje definitívna korelácia medzi titrom protilátky a vývojom neutralizačnej protilátky. U väčšiny pacientov bol počas doby na nepretržitej liečbe model oslabenej imunogenity s chronickou expozíciou naznačený zníženou titráciou protilátok. Zdá sa, že prítomnosť ADA (nie-NAb a NAb) nemá vplyv na zníženie hladiny farmakodynamického markera, glykozamínoglykánov (uGAG) v moči a rozvoj reakcií z precitlivenosti vrátane reakcií súvisiacich s infúziou.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie rovnováhy prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## **4.9 Predávkovanie**

Neexistujú žiadne skúsenosti s predávkovaním vestronidázou alfa. Informácie o liečbe nežiaducich reakcií nájdete v častiach 4.4 a 4.8.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, enzýmy, ATC kód: A16AB18

#### Mechanizmus účinku

Mukopolysacharidóza VII je porucha lyzozomálneho ukladania charakterizovaná nedostatkom beta-glukuronidázy (GUS), ktorý spôsobuje nahromadenie glykozamínoglykánov (GAG) v bunkách po celom tele, čo vedie k multisystémovému poškodeniu tkanív a orgánov.

Vestronidáza alfa je rekombinantná forma ľudskej GUS, ktorá má poskytnúť exogénny enzým GUS vychytaný do celulárnych lyzozómov a zvýšiť katabolizmus akumulovaných GAG v postihnutých tkanivách.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinický program vestronidázy alfa zahŕňal 23 predtým neliečených pacientov s MPS VII zo 4 klinických skúšaní, vo veku od 5 mesiacov do 25 rokov, ktorí dostávali vestronidázu alfa v dávkach do 4 mg/kg raz za každé dva týždne po dobu maximálne 187 týždňov. Devätnásť pacientov bolo mladších než 18 rokov.

### Štúdie 301 a 202

V multicentrickom, randomizovanom, placebom kontrolovanom, jednoducho skríženom skúšaní fázy 3 so zaslepeným začiatkom (štúdia UX003-CL301, na ktorú sa odkazuje ako na štúdiu 301) dostávalo 12 pacientov s MPS VII vestronidázu alfa v dávke 4 mg/kg každé dva týždne po dobu 24 až 48 týždňov. Pacienti boli randomizovaní zaslepeným spôsobom do 4 skupín: 3 pacienti dostávali vestronidázu alfa ihneď po dobu 48 týždňov (skupina A), 3 pacienti dostávali placebo po dobu 8 týždňov, po ktorom nasledovalo podávanie vestronidázy alfa po dobu 40 týždňov (skupina B), 3 pacienti dostávali placebo po dobu 16 týždňov, potom vestronidázu alfa po dobu 32 týždňov (skupina C) a 3 pacienti dostávali placebo po dobu 24 týždňov a potom vestronidázu alfa po dobu 24 týždňov (skupina D). Pacienti, ktorí boli zaradení do štúdie 301, splnili podmienky na prechod do štúdie UX003-CL202 (nazývanej aj štúdia 202), otvoreného rozšíreného skúšania, v ktorom pacienti dostávali ďalšiu vestronidázu alfa v dávkach 4 mg/kg intravenózne, každý druhý týždeň po dobu 144 týždňov. Desať pacientov prešlo na konci štúdie 301 priamo do 0. týždňa v rámci štúdie 202, pričom 2 pacienti (17 %) mali obdobie bez užívania liečby pred zaradením do štúdie 202.

Z 12 pacientov zaradených do štúdie CL301 4 boli muži a 8 bolo žien vo vekovom rozsahu od 8 do 25 rokov (priemerný vek bol 14 rokov). Deväť pacientov bolo mladších než 18 rokov. Diagnóza MPS VII bola potvrdená testom enzýmovej aktivity GUS u 5 pacientov, genotypizáciou u 3 pacientov a enzýmovým testom a genotypizáciou u 4 pacientov. Pacienti s MPS VII, ktorí dostali transplantáciu terapie hematopoetickej kmeňovej bunky, boli vylúčení zo štúdie. Extrémne malá populácia pacientov s MPS VII na celom svete si vyžiadala zápis všetkých pacientov, ktorí sa boli schopní zúčastniť sa tohto klinického skúšania, výsledkom čoho bola vysoko variabilná skupina. Klinické cieľové ukazovatele sa pre niektorých pacientov nedali hodnotiť z dôvodu rozsahu ich choroby, veku alebo kognitívnej úrovne (23 zo 72 hodnotení [~ 32 %] v 6 doménach pre 12 pacientov sa pri východiskovej návšteve nedali hodnotiť).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo percentuálne zníženie vylučovania GAG močom (dermatánsulfát, DS) pred obdobím a po období 24 týždňov liečby vestronidázou alfa. Kľúčovým sekundárnym koncovým bodom bolo skóre multidimenzionálneho indexu klinického respondenta (multi-domain clinical responder index, MDRI), pozostávajúce zo 6 domén [6-minútový test chôdze (six-minute walk test, 6MWT), nútená vitálna kapacita (forced vital capacity, FVC), flexia ramena, ostrosť zraku, test motorických schopností Bruininkovej-Oseretského (BOT-2) jemných a hrubých motorických funkcií] po 24 týždňoch liečby a celkové skóre únavy merané pomocou multidimenzionálnej stupnice únavy pediatrickej kvality života (Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale, PedsQL).

Minimálne dôležité rozdiely (Minimal important differences, MID) boli vopred špecifikované pre šesť domén MDRI plus únavu, a sú to: 6MWT ( $\geq 23$  metrov a  $\geq 10$  % zmena od východiskovej návštevy), FVC (5 % absolútna zmena alebo 10 % relatívna zmena od východiskovej návštevy v FVC% pred), flexia ramena (20-stupňová zmena v rozsahu pohybu oboch ramien), ostrosť zraku (3 riadky (opravené, obe oči)), test BOT-2 jemných motorických funkcií (presnosť jemných motorických funkcií: zmena 0,72, manuálna zručnosť: zmena 0,47), test BOT-2 hrubých motorických funkcií (rovnováha: 0,57 a rýchlosť behu a pohyblivosť: 0,59), a únava (10 bodov celkového skóre).

*Hlavný cieľový ukazovateľ: zníženie uGAG*

Po 24 týždňoch liečby vestronidázou alfa bolo dosiahnuté rýchle a udržateľné vysoko významné zníženie vylučovania uGAG (DS) s LS strednou ( $\pm$ SE) percentuálnou zmenou  $-64,82$  % ( $\pm 2,468$  %) ( $p < 0,0001$ ). Všetci 12 pacienti reagovali na liečbu a boli vopred špecifikovaní ako  $\geq 50$  % zníženie uGAG aspoň pri jednej návšteve počas prvých 24 týždňov liečby. Ďalej, odpoveď uGAG (% zmena od

0. týždňa štúdie) ukazuje podobnú veľkosť zníženia uGAG vo všetkých skupinách po prechode na aktívnu liečbu. Zníženia vylučovania uGAG DS pozorované v štúdiu 301 sa udržali, keď pacienti (n = 12) prešli do rozšírenej štúdie 202 a užívali vestronidázu alfa celkovo po dobu 3,6 rokov medzi týmito 2 štúdiami. V štúdiu 202 bolo dosiahnuté zníženie vylučovania uGAG DS s LS strednou (SE) percentuálnou zmenou -62 % (4,9 %) v 0. týždni a -58 % (7,2 %) v 48. týždni (n = 10). U pacientov, ktorí pokračovali v štúdiu 202 aj po 48. týždni bolo stredné percentuálne zníženie uGAG DS vyššie ako 70 % pri všetkých nasledujúcich hodnotiacich návštevách až po 144. týždeň v štúdiu 202 (n = 4).

*Kľúčové sekundárne koncové body: Multidoménový index klinického respondenta (MDRI) a test so 6-minútovou chôdzou (6MWT)*

Pre klinické (sekundárne) koncové body boli pozorované prínosné odpovede, aj keď nie u všetkých pacientov. Po 24 týždňoch liečby vestronidázou alfa v štúdiu 301 boli celkové výsledky MDRI, a to v rámci vopred špecifikovanej aj post-hoc analýzy (6 domén MDRI plus doména únavy) pozitívne, s nárastom o + 0,5 domén (p = 0,0527) a + 0,8 domén (p = 0,0433) vrátane únavy (t-test), v tomto poradí. U pacientov, ktorí pokračovali v štúdiu 202, sa stredná hodnota (SD) zlepšenia v MDRI pozorovala v 24. týždni (+0,7 [1,01] domén) a v 48. týždni (+0,9 [1,30] domén).

V prípade testu 6MWT sa vzdialenosť za obdobie od východiskového stavu po liečbu v 24. týždni v rámci štúdie 301 predĺžila o LS strednú ( $\pm$ SE) hodnotu 20,8 m ( $\pm$ 16,75 m) u 9 pacientov, ktorí boli schopní absolvovať hodnotenie pred liečbou a pri najmenej jednej návšteve po začatí liečby. 6 pacienti mali výsledky testu 6MWT v 24. týždni liečby. Traja z nich (50 %) dosiahli vopred definované MID v 24. týždni liečby a zachovali si zlepšenie chôdze o vzdialenosť 65 metrov, 80 metrov a 83 metrov. V prípade pacientov, ktorí pokračovali v štúdiu 202, 8 pacienti boli schopní absolvovať test 6MWT v 48. týždni. Bolo pozorované udržanie si výsledkov dosiahnutých v teste 6MWT s predĺžením v priemere o 308,4 m (rozmedzie: 80 – 556) oproti východiskovej hodnote 19,0 m (16,4 m) v štúdiu 301.

#### Iné výskumy

Štúdia UX003-CL201 (nazývaná štúdiu 201) bola otvoreným výskumným skúšaním dávky s jedným ramenom, do ktorého boli zaradení traja pacienti s MPS VII vo veku od 5 rokov do 25 rokov. Po 120 týždňoch expozície vestronidáze alfa sa u jedného pacienta prejavilo 21 % zlepšenie v porovnaní s východiskovou návštevou v nútenej vitálnej kapacite (predpovedané % FVC) pri testovaní funkcie pľúc, okrem zlepšenia výsledkov testu 6MWT na 105 metrov. Dvaja iní pacienti s hepatosplenomegáliou pri východiskovom vyšetrení dosiahli redukciu objemu pečene (24 % a 53 %) a objemu sleziny (28 % a 47 %) po 36 týždňoch liečby.

Štúdia UX003-CL203 (nazývaná štúdia 203) bola otvorená, nekontrolovaná štúdia s jedným ramenom, do ktorej bolo zapísaných osem pacientov mladších než 5 rokov, ktorí dostávali dávku 4 mg/kg každé dva týždne po dobu 48 týždňov liečebného obdobia a ďalších 240 týždňov počas voliteľného obdobia pokračovania liečby. V skúšaní sa vyhodnocovalo zníženie vylučovania GAG v moči, rýchlosti rastu a hepatosplenomegálie.

#### *Zníženie uGAG*

Liečba vestronidázou alfa mala za následok rýchle a trvalé významné (p < 0,0001) zníženie vylučovania uGAG DS s priemernou percentuálnou zmenou LS (SE) -60 % (6,6) v 4. týždni, ktoré sa udržalo na úrovni -61 % (6,4) v 48. týždni. Pacienti, ktorí prešli do obdobia pokračovania liečby do 132. týždňa, zaznamenali ďalšie zníženie uGAG DS.

#### *Rast*

Na začiatku skúšania malo všetkých 8 pacientov narušený rast. Priemerné (SD) z-skóre výšky v stoji sa zlepšilo z východiskovej hodnoty o +0,196 (0,30) v 48. týždni. Po liečbe vestronidázou alfa sa pozoroval štatisticky nevýznamný trend k zvýšeniu rýchlosti rastu z priemerného (SD) z-skóre -2,59 (1,49) na východiskovej návšteve na -0,392 (2,10) po východiskovej návšteve (p = 0,27).

## *Hepatomegália*

Všetci pacienti s hepatomegáliou, ktorí boli vyšetrení ultrazvukom na východiskovej návšteve ( $n = 3/8$ ), mali pred ukončením skúšania zníženú veľkosť pečene na hodnotu v normálnom rozmedzí pre daný vek a pohlavie.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi akékoľvek nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetikavestronidázy alfa bola vyhodnotená u celkom 23 pacientov s MPS VII, vrátane 19 pediatrických pacientov a 4 dospelých z 3 klinických skúšaní. Po opakovanom dávkovaní 4 mg/kg každý druhý týždeň bola maximálnasérovákoncentrácia ( $C_{max}$ )  $17,3 \pm 9,6 \mu\text{g/ml}$  (stredná hodnota  $\pm$  štandardná odchýlka, rozsah: 4,7 až 35,7  $\mu\text{g/ml}$ ) a oblasť pod krivkou koncentrácia-čas od času nula po poslednú merateľnú koncentráciu ( $AUC_{0-t}$ ) bola  $50,9 \pm 32,2 \mu\text{g}^*\text{h/ml}$  (stredná hodnota  $\pm$  štandardná odchýlka, rozsah: 17,4 do 153  $\mu\text{g}^*\text{h/ml}$ ). Farmakokinetikavestronidázy alfa je pri opakovanom dávkovaní nezávislá od času. Obmedzené farmakokinetické údaje v rovnovážnomstave naznačujú pomerné zvýšenie expozície vestronidázy alfa nad rozsah dávky od 1 – 4 mg/kg každý druhý týždeň.

#### Distribúcia

Po opakovanom podávaní dávky 4 mg/kg každý druhý týždeň pacientom s MPS VII bola stredná hodnota  $\pm$  štandardná odchýlka celkového objemu distribúcie ( $V_{ss}$ )  $0,26 \pm 0,13 \text{ l/kg}$  (rozsah: 0,10 až 0,60 l/kg).

#### Biotransformácia

Vestronidáza alfa je rekombinantný ľudský enzým, a preto sa eliminuje proteolytickou degradáciou na malépeptidy a aminokyseliny.

#### Eliminácia

Po opakovanom podávaní dávky 4 mg/kg každý druhý týždeň pacientom s MPS VII bola stredná hodnota  $\pm$  štandardná odchýlka celkového klírensu (CL)  $0,079 \pm 0,045 \text{ l/h/kg}$  (rozsah: 0,038 až 0,20 l/h/kg); stredná hodnota  $\pm$  štandardná odchýlka polčasu eliminácie ( $t_{1/2}$ ) bola  $2,6 \pm 0,6$  hodín (rozsah: 0,9 až 3,6 hodín).

#### *Exkrécia*

Neboli vykonané žiadne štúdie exkrécie u ľudí. Neočakáva sa, že vestronidáza alfa sa bude vylučovať obličkami alebo stolicou.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovej dávke podanej potkanom, toxicity po opakovanom podávaní myšiam a mladým opiciam s MPS VII, fertility a embrio-fetálneho vývoja u potkanov a králikov a prenatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Neboli vykonané štúdie genotoxicity a karcinogenity vestronidázy alfa. Na základe mechanizmu účinku sa neočakáva, že rhGUS je tumorogénny.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrátdihydrogénfosforečnanu sodného  
chlorid sodný  
histidín  
polysorbát 20  
voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

Po riedení: Chemická a fyzikálna stabilita použitia bola preukázaná po dobu maximálne 36 hodín pri uchovávaní v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C a potom maximálne 6 hodín pri izbovej teplote maximálne 25 °C.

Z hľadiska mikrobiologickej bezpečnosti treba zriedený liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, je za dobu skladovania pripraveného lieku a podmienky pred použitím zodpovedný používateľ, nemá však spravidla trvať dlhšie ako 36 hodín pri teplote 2 – 8 °C, a potom 6 hodín pri izbovej teplote maximálne 25 °C.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obalena ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná sklenená liekovka (Ph. Eur., typ I) s gumovou zátkou s fluórovo-živinicovou vrstvou a hliníkovým uzáverom s plastovým snímateľným vrchnákom.

Veľkosť balenia: 1 liekovka obsahujúca 5 ml infúzneho koncentrátu.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá liekovka lieku Mepsevii je určená iba na jednorazové použitie. Liek Mepsevii sa musí zriediť 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného na injekciu aseptickou technikou podľa krokov uvedených nižšie. Zriedený infúzny roztok sa má podávať pacientom použitím nízkoproteínového infúzneho vaku a súpravy (môže sa použiť vak bez obsahu di(2-etylhexyl)ftalátu [DEHP]) a odporúča sa použitie infúznej súpravy vybavenej 0,2 µm zabudovaným nízkoproteínovým filtrom.

1. Stanovte počet liekoviek, ktoré majú byť zriedené, podľa skutočnej hmotnosti pacienta a odporúčanej dávky 4 mg/kg, pomocou nasledujúceho výpočtu (a-b):
  - a. celková dávka (mg) = hmotnosť pacienta (kg) × 4 mg/kg (odporúčaná dávka)
  - b. celkový počet liekoviek = celková dávka (mg) delená 10 mg/liekovku
2. Zaokrúhlite na najbližšiu celú liekovku a vyberte potrebné množstvo liekoviek (pozri tabuľku 2) z chladničky, aby sa zohriali na izbovú teplotu, maximálne na 25 °C. Liekovky nezohrievajte, nekladajte do mikrovlnnej rúry, ani nimi netraste.
  - a. Objem (ml) vypočítanej dávky = celková dávka (mg) delená 2 mg/ml koncentrátu

- Rozried'te vypočítanú dávku v pomere 1 : 1 použitím rovnakého objemu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu pre intravenóznú infúziu. Celkový infúzný objem je založený na celkovej dávke lieku Mepsevii a objeme (pozri tabuľku 2). Vyššie uvedenú vypočítanú dávku rozriedenú v pomere 1 : 1 roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu treba pridať do nového prázdneho infúzneho vaku. Príprava roztoku sa má robiť pri izbovej teplote.
  - Pred vybratím lieku Mepsevii z liekovky, vizuálne skontrolujte každú liekovku, či neobsahuje čiastočky alebo nemá nežiaduce zafarbenie. Infúzný koncentrát Mepsevii má byť bezfarebný alebo bledožltý. Nepoužívajte, ak je roztok inej farby alebo obsahuje čiastočky.
  - Pomaly nasajte liek Mepsevii z potrebného počtu liekoviek a dávajte pozor, aby ste sa vyhli ich nadmernému trepaniu a prístupu vzduchu alebo speneniu. Treba použiť dostatočne veľkú ihlu (18 G), aby sa minimalizovala tvorba bublín v roztoku.
  - Pomaly pridajte liek Mepsevii do infúzneho vaku a dávajte pozor, aby ste sa vyhli trepaniu a zabezpečte kontakt tekutiny s tekutinou bez vytvorenia bublín alebo vírenia.
  - Jemne potraсте infúznym vakom, aby sa liek Mepsevii riadne distribuoval. Roztokom netraсте.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**Tabuľka 2. Odporúčaná rýchlosť infúzie podľa hmotnosti pacienta na podávanie lieku Mepsevii pri odporúčanej dávke 4 mg/kg**

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/18/1301/001

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. augusta 2018

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNÝCH OKOLNOSTÍ**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

RentschlerBiopharma SE  
Erwin-Rentschler-Strasse 21  
88471 Laupheim  
Nemecko

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Ultragenyx Netherlands B. V.  
Evert van de Beekstraat1, Unit 104  
1118 CL Schiphol  
Holandsko

MillmountHealthcareLtd.  
Block-7, City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath,  
Írsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
S cieľom získať dlhodobé údaje o účinnosti a bezpečnosti liečby liekom Mepsevii a charakterizovať celkovú mukopolysacharidózu VII vrátane variability klinických prejavov, progresie a prirodzenej histórie sa od držiteľa povolenia na uvedenie na trh požaduje, aby predložil výsledky štúdie založenej na primeranom zdroji údajov získaných z Programu monitorovania ochorení u pacientov s mukopolysacharidózou VII.	Správy, ktoré sa majú predložiť ako súčasť ročného prehodnotenia

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Mepsevii 2 mg/ml infúzny koncentrát  
vestronidáza alfa

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml sterilného koncentrátu obsahuje 2 mg vestronidázy alfa. Každá 5 ml liekovka koncentrátu obsahuje 10 mg vestronidázy alfa (10 mg/5 ml).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dihydrátdihydrogénfosforečnanu sodného  
Chlorid sodný  
Histidín  
Polysorbát 20  
Voda na injekcie  
Obsahuje sodík. Pozri písomnú informáciu pre používateľa s ďalšími informáciami.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát  
1 liekovka (5 ml)

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Iba na jednorazové použitie.  
Intravenózne použitie po rozriedení.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.  
Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/18/1301/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**5 ml LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Mepsevii 2 mg/ml sterilný koncentrát  
vestronidáza alfa  
IV použitie po rozriedení

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Iba na jednorazové použitie.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

10 mg/5 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Mepsevii 2 mg/ml infúzny koncentrát vestronidáza alfa

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii (pozri časť 4).

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je liek Mepsevii a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Mepsevii
3. Ako používať liek Mepsevii
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Mepsevii
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je liek Mepsevii a na čo sa používa**

##### **Čo je liek Mepsevii**

Liek Mepsevii obsahuje enzým nazývaný vestronidáza alfa. Tento patrí do skupiny liekov nazývaných náhradné enzýmové terapie. Používa sa u dospelých a detí v každom veku s MPS VII na liečbu neneurologických prejavov tejto choroby (mukopolysacharidóza typu VII, tiež známa ako Sly syndróm).

##### **Čo je MPS VII**

MPS VII je dedičné ochorenie, pri ktorom telo netvorí dostatok enzýmu nazývaného beta-glukuronidáza.

- Tento enzým pomáha v tele s rozkladom cukrov, nazývaných mukopolysacharidy.
- Mukopolysacharidy sú cukry vyrábané v tele, ktoré pomáhajú budovať kosti, chrupavku, kožu a šľachy.
- Tieto cukry sa neustále recyklujú – vyrábajú sa nové a staré sa rozkladajú.
- Bez dostatočného množstva beta-glukuronidázy sa časť týchto cukrov ukladá v bunkách, čo vedie k poškodeniu v tele.

##### **Ako liek Mepsevii funguje**

Tento liek nahrádza beta-glukuronidázu – to pomáha s rozkladom cukrov, ktoré sa zbierajú v tkanivách ľudí s MPS VII.

- Liečba môže zlepšiť rôzne prejavy príznaky choroby, ako ťažkosti s chodením a únavu.

Keď sa liečba začne u detí včas, môže zastaviť zhoršovanie sa ochorenia a znížiť trvalé poškodenie.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Mepsevii

### Nepoužívajte liek Mepsevii:

- ak ste niekedy mali závažnú alergickú reakciu na vestronidázu alfa alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Mepsevii, obráťte sa na svojho lekára.

Účinky liečby vestronidázou alfa sa majú pravidelne vyhodnocovať a treba zväziť prerušenie liečby v prípadoch, keď sa nepozoruje jasný prínos (vrátane stabilizácie prejavov ochorenia). Prerušenie liečby môže spôsobiť významné zhoršenie klinického stavu.

Treba zobrať do úvahy, že podávanie vestronidázy alfa nemá vplyv na nezvratné komplikácie (napr. deformácie kostí).

### Dávajte si pozor na vedľajšie účinky

- V čase, keď dostávate liek Mepsevii alebo až do jedného dňa po jeho podaní, môžete mať vedľajšie účinky. Tieto vedľajšie účinky sa nazývajú reakcie na infúziu, pretože sú spôsobené infúziou (odkvapkávaním) lieku. Môžu zahŕňať alergickú reakciu (pozri časť 4). Ak máte infúznu reakciu, **okamžite to povedzte vášmu lekárovi**.
- Ak máte alergickú reakciu počas infúzie, váš lekár môže infúziu spomaliť alebo zastaviť. Lekár vám tiež môže dať (alebo vám dal) na liečbu tejto alergickej reakcie iné lieky, ako napr. antihistaminikum alebo kortikosteroid, alebo antipyretikum na zníženie horúčky.

### Iné príznaky, na ktoré si treba dávať pozor

- Ak máte bolesti v krku alebo chrčte, pociťujete trpnutie v ramenách alebo nohách, alebo máte nedostatočnú kontrolu pri močení alebo stolici, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**. Tieto problémy môžu byť prejavmi ochorenia a môžu byť spôsobené tlakom na vašu miechu.

### Iné lieky a liek Mepsevii

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

### Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste tehotná, nedostanete liek Mepsevii, s výnimkou prípadov, keď je liečba zjavne nevyhnutná. Prediskutujte s lekárom, či prínosy vyplývajúce z používania lieku Mepsevii prevyšujú možné riziká pre vaše nenarodené dieťa. To preto, že neexistujú žiadne skúsenosti s používaním lieku Mepsevii počas tehotenstva.

Nie je známe, či liek Mepsevii prechádza do materského mlieka, ale prenos lieku na vaše dieťa sa neočakáva. Prediskutujte s lekárom, či prínosy vyplývajúce z používania lieku Mepsevii prevyšujú potenciálne riziko pre vaše dieťa počas dojčenia.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že liek Mepsevii ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### Liek Mepsevii obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 17,8 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v každej 5 ml liekovke a podáva sa v 9 mg/ml roztoku chloridu sodného. Každá liekovka sa preto rovná 1,8 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Zoberte to do úvahy, ak ste na diéte s obmedzeným príjmom soli.

### 3. Ako používať liek Mepsevii

Liečbu liekom Mepsevii má začať a monitorovať váš lekár.

- Váš lekár alebo sestra vám podajú liek Mepsevii infúziou (odkvapkávaním) do žily.
- Tento liek musí byť pred podaním rozriedený.
- Lekár vám tiež môže dať (alebo dal) iné lieky na liečbu tejto alergickej reakcie, ako napr. antihistaminikum, kortikosteroid, alebo antipyretikum, liek na zníženie horúčky.

#### Dávka

Dávka, ktorú dostanete, závisí od vašej hmotnosti.

- Odporúčaná dávka je 4 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti.
- Táto dávka sa podáva každé dva týždne cez kvapkadlo do žily (intravenózna infúzia).
- Každá infúzia sa bude podávať približne 4 hodiny.

#### Ak použijete viac lieku Mepsevii, ako máte

Je vám podávaný liek Mepsevii a je monitorovaný lekárom. Lekár sa presvedčí, že je vám podaná správna dávka a v prípade potreby zakročí.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky sa pozorujú hlavne počas podávania liekupacientom alebo do jedného dňa po infúzii (infúzne reakcie).

**Okamžite povedzte lekárovi**, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov – možno budete potrebovať bezodkladnú lekársku starostlivosť:

**Veľmi časté** vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Závažná alergická reakcia (anafylaktoidná reakcia) – medzi príznaky závažnej alergickej reakcie môžu patriť dýchavičnosť, sipenie, ťažkosti s dýchaním a opuch tváre a jazyka. Lekár vám tiež môže dať (alebo dal) iné lieky na liečbu tejto alergickej reakcie, ako napr. antihistaminiká, kortikosteroidy, alebo antipyretiká, čo sú lieky na zníženie horúčky.
- Žihľavka (urtikária)
- Vyrážka
- Opuch v mieste podania infúzie vrátane presakovania do tkaniva okolo žily (opuch v mieste infúzie alebo extravazácia v mieste infúzie)

**Časté** vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- Svrbenie kože (pruritus)
- Riedka stolica (hnačka)
- Horúčka s nedobrovoľnými záškľbmi svalov na tvári alebo v končatinách (febrilné kŕče)

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### 5. Ako uchovávať liek Mepsevii

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

**Neotvorené liekovky:**

- Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
- Neuchovávajte v mrazničke.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Neužívajte tento liek, ak spozorujete čiastočky.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo liek Mepsevii obsahuje**

- Liečivo je vestronidáza alfa. Každý ml koncentrátu obsahuje 2 mg vestronidázy alfa. Každá 5 ml liekovka koncentrátu obsahuje 10 mg vestronidázy alfa.
- Ďalšie zložky sú: dihydrátdihydrogénfosforečnanu sodného, chlorid sodný, histidín, polysorbát 20 a voda na injekcie (pozri časť 2 „Liek Mepsevii obsahuje sodík“).

### **Ako vyzerá liek Mepsevii a obsah balenia**

Liek Mepsevii sa dodáva ako infúzny koncentrát (sterilný koncentrát). Bezfarebný až svetložltý koncentrát nesmie obsahovať žiadne viditeľné čiastočky. Dodáva sa v priehľadnej sklenenej liekovke s gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s plastovým vrchnákom.

Veľkosť balenia: 1 liekovka 5ml

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

Ultragenyx Netherlands B. V.  
Evert van de Beekstraat1, Unit 104  
1118 CL Schiphol  
Holandsko

MillmountHealthcareLtd.  
Block-7, City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath,  
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

**FR**

Ultragenyx France SAS, FR

Tél: + 33 185 653761 ou 0800 9179 24 (numéro vert)

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.**

Tento liek bol registrovaný za tzv. „mimoriadnych okolností“. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

---