

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 2 mg vestronidaze alfa*. Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 10 mg vestronidaze alfa.

* Vestronidaza alfa je rekombinantna oblika humane beta-glukuronidaze (rhGUS). Proizvaja se iz celičnih kultur ovarijev kitajskih hrčkov s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 17,8 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)
Brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mepsevii je indicirano za zdravljenje nenevroloških manifestacij mukopolisaharidoze VII (MPS VII, Slyev sindrom).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem bolnikov z MPS VII ali drugimi dednimi presnovnimi boleznimi. Vestronidazo alfa smejo dajati samo ustrezno usposobljeni zdravstveni delavci z zmožnostjo obvladovanja nujnih zdravstvenih primerov.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek vestronidaze alfa je 4 mg/kg telesne mase bolnika in se daje kot intravenska infuzija na vsaka dva tedna.

Za zmanjšanje tveganja preobčutljivostnih reakcij mora bolnik od 30 do 60 minut pred začetkom infundiranja dobiti nesedativen antihistaminik z antipiretikom ali brez njega (glejte poglavje 4.4). Infundiranje se odsvetuje, če ima bolnik sočasno akutno vročinsko bolezen ali bolezen dihal.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Varnost in učinkovitost vestronidaze alfa pri bolnikih, starejših od 65 let, nista dokazani. Pri teh bolnikih se ne priporoča drugačen režim odmerjanja (glejte poglavje 5.1).

Okvara ledvic in jeter

Varnosti in učinkovitosti vestronidaze alfa pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso ocenili. Pri teh bolnikih se ne priporoča drugačen režim odmerjanja.

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji je odmerjanje enako kot pri odraslih. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Način uporabe

Samo za intravensko uporabo.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Skupni razredčeni volumen raztopine za infundiranje je treba dajati v režimu s postopnim večanjem odmerka, pri čemer infundiranje traja približno 4 ure.

Hitrost infundiranja mora biti naslednja: v prvi uri se infundira 2,5 % celotne količine, preostanek pa se enakomerno infundira v naslednjih treh urah. Upoštevati je treba morebitni mrtvi prostor v infuzijskih linijah za zagotovitev, da se v prvi uri infuzije v bolnikov krvni obtok infundira 2,5 % celotnega odmerka. Najnižja hitrost infundiranja, ki je bila uporabljena pri bolniku v programu kliničnega razvoja, je bila 0,5 ml/h v prvih 30 minutah infuzije in 1 ml/h v naslednjih 30 minutah, kar ustreza 0,75 ml kot najmanjši skupni količini, infundirani v prvi uri.

Ne izpirajte linije, ki vsebuje vestronidazo alfa, da ne pride do hitrega bolusa infundiranega encima. Zaradi nizke hitrosti infundiranja se lahko po ločeni liniji dodaja 0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida (9 mg/ml) (sekundarna infuzija (»komplementarna infuzija«) ali cev Y), da se ohrani zadosten pretok infuzijske tekočine. Po prvi uri se lahko hitrost poveča, da se preostanek raztopine za infundiranje infundira v 3 urah, odvisno od bolnikovega prenašanja zdravila in skladno s priporočenim razporedom odmerjanja v preglednici 2.

Če se pojavijo preobčutljivostne reakcije, se infundiranje lahko upočasni, začasno prekine ali ustavi (glejte poglavje 4.4).

Ne mešajte zdravila Mepsevii z drugimi zdravili v istih infuzijskih cevkah. Združljivosti z drugimi zdravili niso ocenili.

4.3 Kontraindikacije

Življenjsko nevarna preobčutljivost (anafilaktična reakcija) na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinke zdravljenja z vestronidazo alfa je treba občasno oceniti in razmisliti o prekinitvi zdravljenja v primerih, ko ni videti jasnih koristi (vključno s stabilizacijo manifestacij bolezni). Prekinitvev zdravljenja lahko povzroči bistveno poslabšanje bolnikovega kliničnega stanja.

Ker poškodbe tarčnih organov sčasoma napredujejo, je s poznejšim zdravljenjem težje odpraviti poškodbe ali doseči izboljšanje stanja. Lečeči zdravnik mora upoštevati, da dajanje vestronidaze alfa ne vpliva na nepopravljive zaplete (npr. deformacije okostja).

Ni pričakovati, da bo vestronidaza alfa pri izpostavljenosti, opaženi pri ljudeh, prehajala skozi krvno-možgansko pregrado, zato verjetno ne bo vplivala na nevrološke manifestacije bolezni.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo

Pri uporabi vestronidaze alfa so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo; zato mora biti pri dajanju vestronidaze alfa na voljo primerna medicinska podpora.

Infundiranje se odsvetuje, če ima bolnik sočasno akutno vročinsko bolezen ali bolezen dihal.

Od 30 do 60 minut pred začetkom infundiranja se priporoča premedikacija z nesedativnimi antihistaminiki z antipiretiki ali brez njih (glejte poglavje 4.2).

Pomembno je, da se vestronidaza alfa daje skladno s priporočenim razporedom infundiranja (glejte preglednico 2 v poglavju 6.6).

Če se pojavijo hude preobčutljivostne reakcije, takoj ustavite infundiranje vestronidaze alfa in uvedite ustrezno zdravljenje. Zdravljenje preobčutljivostnih reakcij mora temeljiti na resnosti reakcije ter vključevati začasno prekinitvev ali opustitev infundiranja in/ali dajanje dodatnih antihistaminikov, antipiretikov in/ali kortikosteroidov v primeru blagih do zmernih reakcij. Razmislite o hitrem infundiranju 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml), če ima bolnik znižan krvni tlak, in o dovajanju kisika pri hipoksiji. Po koncu infundiranja vestronidoze alfa je treba bolnike opazovati še najmanj 60 minut.

Bolnike seznanite z znaki in simptomi preobčutljivostnih reakcij in jim naročite, naj ob morebitnem pojavu takšnih znakov in simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč. Po hudi preobčutljivostni reakciji je treba pretehtati tveganja in koristi ponovnega zdravljenja z vestronidazo alfa.

Kompresija (vratne) hrbtenjače

Kompresija (vratne) hrbtenjače je znan in resen zaplet pri MPS VII. Med nadomestnim encimskim zdravljenjem lahko zaradi izboljšane mobilnosti vratu in hrbtenice pride do poškodb hrbtenjače. Bolnike z MPS VII, ki prejemajo vestronidazo alfa, je treba spremljati zaradi znakov in simptomov kompresije hrbtenjače ali nestabilnosti vratu, vključno z bolečino v vratu ali hrbtu, šibkostjo okončin, spremembami refleksov ali urinsko in fekalno inkontinenco. Nemudoma je treba uvesti ustrezno klinično zdravljenje.

Dieta z omejitvijo natrija

To zdravilo vsebuje 17,8 mg natrija na vialo in se daje v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida (9 mg/ml) za infundiranje (glejte poglavje 6.6). Pri vsaki odmerjeni viali, vključno z ustreznim volumnom razredčila, je vnos natrija 35,5 mg. Ta količina ustreza 1,8 % največjega dnevnega vnosa natrija (2 g), ki ga priporoča SZO. Zdravilo Mepsevii velja za zdravilo z visoko vsebnostjo natrija. To je treba upoštevati pri redčenju zdravila za bolnike, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, ali za bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki morajo omejevati vnos natrija in skupni vnos vode.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ker je vestronidaza alfa rekombinantni humani protein z encimsko aktivnostjo znotraj lizosoma, ni pričakovati medsebojnega delovanja z drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi vestronidaze alfa pri nosečnicah ni. Študije vestronidaze alfa, opravljene pri živalih, niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na gestacijo, razvoj zarodka/plodu in prednatalni ter postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zaradi previdnosti je bolje, če se vestronidaza alfa ne uporablja med nosečnostjo, razen če potencialne koristi za mater odtehtajo morebitna teoretična tveganja za plod.

Dojenje

Podatkov iz študij pri doječih ženskah ni. Ni znano, ali se vestronidaza alfa izloča v materino mleko, vendar se ne pričakuje, da bo prek materinega mleka prišlo do sistemske izpostavljenosti. Zaradi pomanjkanja podatkov, pridobljenih pri ljudeh, se sme vestronidaza alfa dajati doječim ženskam samo, če je možna korist vestronidaze alfa za mater in korist dojenja za otroka večja od morebitnih teoretičnih tveganj za otroka.

Plodnost

Podatki o učinku vestronidaze alfa na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih z vestronidazo alfa niso pokazale nobenega vpliva na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Mepsevii nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena neželenih učinkov je temeljila na izpostavljenosti 23 bolnikov v 4 kliničnih preskušanjih, starih od 5 mesecev do 25 let, ki so do 187 tednov prejeli vestronidazo alfa v odmerkih do 4 mg/kg enkrat na dva tedna. Devetnajst bolnikov je bilo mlajših od 18 let.

Najpogostejši neželeni učinki v 4 kliničnih preskušanjih pri 23 bolnikih, zdravljenih z vestronidazo alfa, so bili izpuščaj (17,4 %), urtikarija (17,4 %), ekstravazacija na mestu infundiranja (17,4 %), anafilaktoidna reakcija (13 %), oteklina na mestu infundiranja (8,7 %), pruritus (8,7 %) in driska (8,7 %). Neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni. Opazili so en sam primer vročinskih krčev, ki so se kot neželeni učinek pojavili pri enem bolniku (4,3 %); bolnik je okreval brez posledic.

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 1 so naštetih neželeni učinki, o katerih so poročali v 4 kliničnih preskušanjih pri 23 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Mepsevii. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene tako: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Mepsevii

Organski sistem (MedDRA)	Prednostni izraz (MedDRA)	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Anafilaktoidna reakcija	Zelo pogosti
Bolezni živčevja	Vročinski krči*	Pogosti
Bolezni prebavil	Driska	Pogosti
Bolezni kože in podkožja	Koprivnica Izpuščaj** Pruritus	Zelo pogosti Zelo pogosti Pogosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Ekstravazacija na mestu infundiranja*** Oteklina na mestu infundiranja***	Zelo pogosti Pogosti
---	--	-----------------------------

* Glejte opis izbranih neželenih učinkov za podrobnosti o vročinskih krčih, o katerih so poročali pri 1 od 23 bolnikov v preskušanju.

** Izpuščaj vključuje združene prednostne izraze izpuščaj, papularni izpuščaj, srbeč izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, papulo in makulo.

*** Ekstravazacija na mestu infundiranja vključuje en prednostni izraz, ekstravazacijo.

**** Neželeni učinek »periferna oteklina« je vključen v pogostnost »otekline na mestu infundiranja«, ker je dogodek razvrščen med težave, povezane z intravenskim katetrom.

Opis izbranih neželenih učinkov

Vročinski krči

En bolnik, ki je prejemal vestronidazo alfa v odmerku 4 mg/kg, je v 66. tednu zdravljenja doživel vročinski krč v treh dneh po cepljenju proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju. Vročinski krči so ponehali po ustavitvi infundiranja ter dajanju antikonvulzivov, antipiretikov in antibiotikov. Bolnik je pozneje ponovno prejemal vestronidazo alfa in nadaljeval zdravljenje brez ponovitve. Zaradi časovne povezave z infuzijo je ta dogodek ocenjen kot morebiti povezan z vestronidazo alfa.

Imunogenost

Osemnajst od 23 bolnikov (78 %) v 4 kliničnih preskušanjih je razvilo protitelesa proti humani rekombinantni beta-glukuronidazi (rhGUS) (ADA), od katerih jih je deset razvilo nevtralizirajoča protitelesa (NAb) vsaj enkrat, vendar ne časovno dosledno. Med titrom protiteles in razvojem nevtralizirajočih protiteles ni očitne korelacije. Pri večini bolnikov je bil navidez prisoten vzorec oslabiljene imunogenosti ob kronični izpostavljenosti, pri čemer so se titri protiteles ob nadaljevanju zdravljenja sčasoma zmanjšali. Zdi se, da prisotnost ADA (ne-NAb in NAb) ne vpliva na zmanjšanje ravni farmakodinamičnega označevalca, urinarnih glikozaminoglikanov (uGAG) in pojava preobčutljivostnih reakcij, vključno z reakcijami, povezanimi z infundiranjem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem vestronidaze alfa ni. Za obvladovanje neželenih učinkov glejte poglavji 4.4 in 4.8.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, encimi; oznaka ATC: A16AB18

Mehanizem delovanja

Mukopolisaharidoza VII je motnja lizosomskega shranjevanja, za katero je značilno pomanjkanje beta-glukuronidaze (GUS) in posledično kopičenje glikozaminoglikanov (GAG) v celicah po vsem telesu, ki povzročajo poškodbe različnih tkiv in organov.

Vestronidaza alfa je rekombinantna oblika humane beta-glukuronidaze in zagotavlja eksogeni encim beta-glukuronidazo za privzem v celične lizosome in poznejši katabolizem nakopičenih glikozaminoglikanov v prizadetih tkivih.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični program preskušanja vestronidaze alfa je vključeval 23 predhodno nezdravljenih bolnikov, starih od 5 mesecev do 25 let, z MPS VII v 4 kliničnih preskušanjih, ki so do 187 tednov prejeli vestronidazo alfa v odmerkih do 4 mg/kg enkrat na dva tedna. Devetnajst bolnikov je bilo mlajših od 18 let.

Študiji 301 in 202

V večcentričnem, randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju faze 3 s slepim začetkom in enim prehodom (študija UX003-CL301, imenovana študija 301) je 12 bolnikov z MPS VII od 24 do 48 tednov prejelo 4 mg/kg vestronidaze alfa na vsaka dva tedna. Bolniki so bili zaslepljeno randomizirani v 4 skupine: 3 bolniki so takoj začeli zdravljenje z vestronidazo alfa, ki je trajalo 48 tednov (skupina A), 3 bolniki so 8 tednov dobivali placebo in nato 40 tednov vestronidazo alfa (skupina B), 3 bolniki so 16 tednov dobivali placebo in nato 32 tednov vestronidazo alfa (skupina C), in 3 bolniki so 24 tednov dobivali placebo in nato 24 tednov vestronidazo alfa (skupina D). Bolniki, ki so sodelovali v študiji 301, so lahko prešli na odprto podaljšanje preskušanja UX003-CL202 (študija 202), v katerem so do 144 tednov vsak drugi teden prejeli dodatne intravenske odmerke vestronidaze alfa 4 mg/kg. Deset bolnikov je na koncu študije 301 neposredno prešlo v 0. teden študije 202, medtem ko je pri 2 bolnikih (17 %) nastala vrzel v zdravljenju pred vključitvijo v študijo 202.

Med 12 bolniki, ki so sodelovali v študiji CL301, so bili 4 moški in 8 žensk v starosti od 8 do 25 let (mediana 14 let). Devet bolnikov je bilo mlajših od 18 let. Diagnozo MPS VII so pri 5 bolnikih potrdili s preskusom encimske aktivnosti GUS, pri 3 bolnikih z določitvijo genotipa ter pri 4 bolnikih z encimskim testom in določitvijo genotipa. Bolniki z MPS VII, ki so se zdravili s presaditvijo krvotvornih matičnih celic, niso mogli sodelovati v tej študiji. Ker je populacija bolnikov z MPS VII po vsem svetu izjemno majhna, je bilo treba v to klinično preskušanje sprejeti vse bolnike, ki so bili zmožni sodelovati; to je povzročilo visoko variabilno skupino. Kliničnih opazovanih dogodkov pri nekaterih bolnikih ni bilo mogoče oceniti zaradi obsežnosti bolezni, starosti ali ravni kognicije (ob izhodišču ni bilo mogoče izvesti 23 od 72 ocen [~32 %] iz 6 domen pri 12 bolnikih).

Primarni opazovani dogodek je bil odstotek zmanjšanja izločanja GAG z urinom (dermatansulfat, DS) pred 24-tedenskim zdravljenjem z zdravilom vestronidaza alfa in po njem. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bil večdomenski indeks kliničnega odziva (MDRI), sestavljen iz šestih domen [6-minutni test hoje (6MWT), forsirana vitalna kapaciteta (FVC), fleksija ramen, ostrina vida, test Bruininks-Oseretsky (BOT-2) finih in grobih motoričnih spretnosti] po 24 tednih zdravljenja in skupna ocena utrujenosti, merjena z večdimenzionalno lestvico utrujenosti in kakovosti življenja pri pediatričnih bolnikih (PedsQL).

Za šest domen MDRI in utrujenost so bile vnaprej določene naslednje minimalne pomembne razlike: 6MWT (≥ 23 metrov in ≥ 10 -odstotna sprememba glede na izhodišče), FVC (5-odstotna absolutna sprememba ali 10-odstotna relativna sprememba FVC% pred glede na izhodišče), fleksija ramen (sprememba območja gibanja obeh ramen za 20 stopinj), ostrina vida (3 linije (korigirano za obe očesi)), fine motorične spretnosti BOT-2 (natančnost fine motorike: sprememba za 0,72; ročna spretnost: sprememba za 1,47), grobe motorične spretnosti BOT 2 (ravnotežje: 0,57; hitrost in gibljivost pri teku: 0,59) ter utrujenost (celotni rezultat 10 točk).

Primarni opazovani dogodek: zmanjšanje uGAG

Po 24 tednih zdravljenja z vestronidazo alfa je bilo doseženo hitro, trajno in zelo pomembno zmanjšanje izločanja uGAG (DS) s povprečno odstotno spremembo po metodi najmanjših kvadratov (\pm SN) $-64,82\%$ ($\pm 2,468\%$) ($p < 0,0001$). Vseh 12 bolnikov je doseglo odziv, vnaprej določen kot ≥ 50 -odstotno zmanjšanje uGAG ob najmanj enem obisku v prvih 24 tednih zdravljenja. Poleg tega odziv uGAG (% spremembe od študijskega tedna 0) kaže podoben obseg zmanjšanja ravni uGAG v vseh skupinah po prehodu na aktivno zdravljenje. Zmanjšanje ravni uGAG DS, ki so ga opazili v študiji 301, se je ohranilo, ko so bolniki ($n = 12$) prešli v podaljšano študijo 202 in so vestronidazo alfa med obema študijama prejeli do skupaj 3,6 leta. Doseženo je bilo zmanjšanje izločanja uGAG DS, s povprečno odstotno spremembo po metodi najmanjših kvadratov (SN) -62% ($4,9\%$) v 0. tednu v študiji 202, in -58% ($7,2\%$) v 48. tednu ($n = 10$). Pri bolnikih, ki so zdravljenje nadaljevali dlje kot 48 tednov v študiji 202, je bilo povprečno odstotno zmanjšanje ravni uGAG DS večje kot 70% pri vseh naslednjih obiskih za ocene do konca 144. tedna v študiji 202 ($n = 4$).

Ključni sekundarni opazovani dogodki: Večdomenski indeks kliničnega odziva (MDRI) in 6-minutni test hoje (6MWT)

V okviru kliničnih (sekundarnih) opazovanih dogodkov so opazili koristne odzive, vendar ne pri vseh bolnikih. Po 24 tednih zdravljenja z vestronidazo alfa v študiji 301 so bile analize splošnih rezultatov MDRI, tako vnaprej določenih kot post-hoc (6 domen MDRI in domena utrujenosti), pozitivni, z domenami s povečanjem $+0,5$ ($p = 0,0527$) in domenami s povečanjem $+0,8$ ($p = 0,0433$), vključno z utrujenostjo (t-test). Za bolnike, ki so nadaljevali s študijo 202, so povprečno (SD) izboljšanje vrednosti MDRI opazili v 24. tednu ($+0,7$ [$1,01$] domene) in 48. tednu ($+0,9$ [$1,30$] domene).

Razlika pri 6MWT se je od izhodišča do 24. tedna zdravljenja v študiji 301 povečala za povprečje po metodi najmanjših kvadratov (\pm SN) $20,8$ m ($\pm 16,75$ m) pri 9 bolnikih, ki so lahko opravili oceno ob izhodišču in vsaj en obisk po izhodišču. 6 bolnikov je imelo rezultate 6MWT v 24. tednu zdravljenja. Trije od njih (50%) so izpolnjevali vnaprej določene **minimalne pomembne razlike** v 24. tednu in so dosegli trajno izboljšanje hoje 65 metrov, 80 metrov in 83 metrov. Od bolnikov, ki so nadaljevali s študijo 202, jih je lahko 8 v 48. tednu izvedlo 6MWT. Opazili so trajne rezultate 6MWT s povprečno razdaljo $308,4$ m (razpon: 80-556), za povprečno (SN) povečanje od izhodišča v študiji 301 za $19,0$ m ($16,4$ m).

Druge študije

Študija UX003-CL201 (imenovana študija 201) je bila odprto preskušanje za raziskavo odmerjanja z eno skupino, ki je vključevala tri bolnike z MPS VII, stare od 5 let do 25 let. Po 120 tednih izpostavljenosti vestronidazi alfa je en bolnik pri testiranju delovanja pljuč pokazal 21-odstotno izboljšanje forsirane vitalne kapacitete (predvideni % FVC) glede na izhodiščno vrednost in izboljšanje 6MWT za 105 metrov. Pri dveh drugih bolnikih z izhodiščno hepatosplenomegalijo so po 36 tednih zdravljenja ugotovili zmanjšanje volumna jeter (24% in 53%) in volumna vranice (28% in 47%).

Študija UX003-CL203 (v nadaljnjem besedilu študija 203) je bila odprta, nenadzorovana študija z eno skupino. V njej je sodelovalo 8 bolnikov, mlajših od 5 let, ki so v obdobju zdravljenja 48 tednov dobivali vestronidazo alfa v odmerku 4 mg/kg na vsaka dva tedna in so imeli dodatno možnost do 240 tednov izbirnega podaljšanja zdravljenja. V študiji so ocenjevali zmanjšanje izločanja GAG z urinom, hitrost rasti in hepatosplenomegalijo.

Zmanjšanje uGAG

Zdravljenje z vestronidazo alfa je privedlo do hitrega in dolgotrajnega, statistično značilnega ($p < 0,0001$) zmanjšanja izločanja uGAG DS s povprečno odstotno spremembo povprečja najmanjših kvadratov (SD) -60% ($6,6$) v 4. tednu, ki se je v 48. tednu ohranila pri 61% ($6,4$). Pri bolnikih, ki so vstopili v podaljšano obdobje študije do 132. tedna, so ugotovili nadaljnje zmanjšanje uGAG DS.

Rast

Ob izhodišču je imelo vseh 8 bolnikov zavrto rast. Povprečna (SO) stoječa višina z-vrednosti se je do 48. tedna izboljšala za +0,196 (0,30) od izhodišča. Po zdravljenju z vestronidazo alfa je bil ugotovljen neznačilen trend povečane hitrosti rasti, od povprečne (SO) z-vrednosti -2,59 (1,49) ob izhodišču do -0,392 (2,10) po izhodišču ($p = 0,27$).

Hepatomegalija

Vsi bolniki, pri katerih so z ultrazvočnim pregledom ob izhodišču ugotovili hepatomegalijo ($n = 3/8$), so imeli manjšo velikost jeter glede na normalni razpon za starost in spol pred koncem študije.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v »izjemnih okoliščinah«. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko vestronidaze alfa so ocenili pri skupaj 23 bolnikih z MPS VII, vključno s 19 pediatričnimi bolniki in 4 odraslimi v 3 kliničnih preskušanjih. Po večkratnem odmerjanju 4 mg/kg vsak drugi teden je bila najvišja serumska koncentracija (C_{max}) $17,3 \pm 9,6$ $\mu\text{g/ml}$ (srednja vrednost \pm s.o.; razpon: od 4,7 do 35,7 $\mu\text{g/ml}$) in površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času od nič do zadnje merljive koncentracije (AUC_{0-t}) je bila $50,9 \pm 32,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (srednja vrednost \pm s.o.; razpon: od 17,4 do 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Pri ponavljajočem se odmerjanju je farmakokinetika vestronidaze alfa neodvisna od časa. Omejeni farmakokinetični podatki v stanju dinamičnega ravnovesja kažejo sorazmerno večanje izpostavljenosti vestronidazi alfa v razponu odmerkov od 1 do 4 mg/kg vsak drugi teden.

Porazdelitev

Po ponavljajočem se odmerjanju 4 mg/kg vsak drugi teden pri bolnikih z MPS VII je bil srednji \pm standardni odklon v skupnem volumnu porazdelitve (V_{ss}) $0,26 \pm 0,13$ l/kg (razpon: od 0,10 do 0,60 l/kg).

Biotransformacija

Vestronidaza alfa je rekombinantni humani encim in se zato proteolitsko razgradi v majhne peptide in aminokisliline.

Izločanje

Po ponavljajočem se odmerjanju 4 mg/kg vsak drugi teden pri bolnikih z MPS VII je bil srednji \pm standardni odklon v skupnem očistku (CL) $0,079 \pm 0,045$ l/h/kg (razpon: od 0,038 do 0,20 l/h/kg); srednji \pm standardni odklon razpolovnega časa izločanja ($t_{1/2}$) je bil $2,6 \pm 0,6$ ure (razpon: od 0,9 do 3,6 ure).

Izločanje

Pri ljudeh niso opravili nobenih študij izločanja. Ni pričakovati, da se bo vestronidaza alfa izločala po ledvični ali fekalni poti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti enkratnih odmerkov pri podganah, toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri miših in mladih opicah z MPS VII, plodnosti in razvoja zarodka/plodu pri podganah ali kuncih ter pred- in postnatalnega razvoja pri podganah ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Z vestronidazo alfa niso izvedli študij genotoksičnosti in kancerogenosti. Na podlagi mehanizma delovanja ni pričakovati, da bo humana rekombinantna beta-glukuronidaza (rhGUS) tumorogena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
histidin
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

Po razredčitvi: Za razredčeno zdravilo je dokazana kemična in fizikalna stabilnost med uporabo do 36 ur, če je zdravilo shranjeno pri 2–8 °C, in nato največ 6 ur pri sobni temperaturi, ki ne sme presegati 25 °C.

Z vidika mikrobiološke varnosti je treba razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Zdravilo se praviloma sme shraniti za največ 36 ur pri temperaturi 2–8 °C in nato za največ 6 ur pri sobni temperaturi, ki ne sme presegati 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Viala iz brezbarvnega stekla (Ph. Eur. tip I) z gumijastim zamaškom, obloženim s fluorovo smolo, ter aluminijastim tesnilom s plastično zaporko.

Velikost pakiranja: 1 viala, ki vsebuje 5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala zdravila Mepsevii je samo za enkratno uporabo. Zdravilo Mepsevii je treba razredčiti z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje z uporabo aseptične tehnike in ob upoštevanju spodaj opisanih korakov. Razredčeno raztopino za infundiranje je treba dajati bolnikom z uporabo infuzijske vrečke in kompleta, ki malo vežeta beljakovine (uporabite lahko vrečko brez di-(2-etilheksil)ftalata [DEHP]). Priporoča se uporaba infuzijskega kompleta, opremljenega z 0,2 µm filtrom, ki malo veže beljakovine.

1. Ugotovite, kakšno število vial je treba razredčiti glede na telesno maso bolnika in priporočeni odmerek 4 mg/kg, pri čemer uporabite naslednje izračune (a–b):
 - a. Celotni odmerek (mg) = bolnikova telesna masa (kg) x 4 mg/kg (priporočeni odmerek)
 - b. Celotno število vial = celotni odmerek (mg), deljen z 10 mg/vialo
2. Število zaokrožite na naslednjo celo vialo in vzemite potrebno število vial (glejte preglednico 2) iz hladilnika, da dosežejo sobno temperaturo, največ 25 °C. Vial ne segrevajte, ne izpostavljajte mikrovalovom in ne stresajte.
 - a. Volumen (ml) izračunanega odmerka = celotni odmerek (mg), deljen s koncentracijo 2 mg/ml
3. Izračunani odmerek razredčite v razmerju 1 : 1 z enako količino 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za intravensko infuzijo. Celotni volumen infuzije temelji na celotnem odmerku in volumnu zdravila Mepsevii (glejte preglednico 2). Zgornji izračunani odmerek, razredčen v razmerju 1 : 1 z 0,9-odstotno raztopino (9 mg/ml) za injiciranje je treba dodati v novo prazno infuzijsko vrečko. Raztopino je treba pripraviti pri sobni temperaturi.
4. Preden odvezmete zdravilo Mepsevii iz vial, se prepričajte, da v viali niso prisotni tujki in da barva raztopine ni spremenjena. Raztopina za infundiranje, pripravljena s koncentratom zdravila Mepsevii, mora biti brezbarvna do rahlo rumena. Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve ali če vsebuje tujke.
5. Počasi odvezmete zdravilo Mepsevii iz ustreznega števila vial ter pazite, da vial ne stresate preveč in da se vsebina ne peni. Za zmanjšanje prisotnosti mehurčkov v raztopini morate uporabiti dovolj veliko iglo (velikost 18).
6. Počasi dodajte zdravilo Mepsevii v infuzijsko vrečko in pazite, da vsebine ne stresate. Tekočini se morata zmešati, ne da bi prišlo do mehurčkov ali turbulence.
7. Infuzijsko vrečko previdno obračajte, da zagotovite pravilno porazdelitev zdravila Mepsevii. Raztopine ne stresajte.

Neuporabljenno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Preglednica 2. Priporočeni razpored infundiranja glede na telesno maso bolnika pri uporabi zdravila Mepsevii v priporočenem odmerku 4 mg/kg

Razpon telesne mase bolnika (kg)	Celotni razpon odmerkov zdravila Mepsevii (mg)	Celotni volumen zdravila Mepsevii (zaokrožen) (ml)	Celotno število vial zdravila Mepsevii	Celotni volumen infuzije (infundiran v 4 urah) (ml)	Hitrost infuzije v 1. uri (2,5 %) (ml/h)	Hitrost infuzije v naslednjih 3 urah (97,5 %/3) (ml/h)
3,5–5,9	14–23,6	10	2	20	0,5	6,5
6–8,4	24–33,6	15	3	30	0,75	9,75
8,5–10,9	34–43,6	20	4	40	1	13
11–13,4	44–53,6	25	5	50	1,25	16,25
13,5–15,9	54–63,6	30	6	60	1,5	19,5
16–18,4	64–73,6	35	7	70	1,75	22,75
18,5–20,9	74–83,6	40	8	80	2	26
21–23,4	84–93,6	45	9	90	2,25	29,25
23,5–25,9	94–103,6	50	10	100	2,5	32,5
26–28,4	104–113,6	55	11	110	2,75	35,75
28,5–30,9	114–123,6	60	12	120	3	39
31–33,4	124–133,6	65	13	130	3,25	42,25
33,5–35,9	134–143,6	70	14	140	3,5	45,5
36–38,4	144–153,6	75	15	150	3,75	48,75
38,5–40,9	154–163,6	80	16	160	4	52
41–43,4	164–173,6	85	17	170	4,25	55,25

Razpon telesne mase bolnika (kg)	Celotni razpon odmerkov zdravila Mepsevii (mg)	Celotni volumen zdravila Mepsevii (zaokrožen) (ml)	Celotno število vial zdravila Mepsevii	Celotni volumen infuzije (infundiran v 4 urah) (ml)	Hitrost infuzije v 1. uri (2,5 %) (ml/h)	Hitrost infuzije v naslednjih 3 urah (97,5 %/3) (ml/h)
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. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1301/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. avgusta 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

**A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnje sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica doseženja pomembnega mejnika (farmakovigilančnega ali povezanega z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za pridobitev dolgoročnih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravljenja z zdravilom Mepsevii in za določitev značilnosti celotne mukopolisaharidoze tipa VII, vključno z razlikami v klinični izraženosti, napredovanju in naravni zgodovini, mora imetnik z dovoljenjem za promet predložiti rezultate študije na podlagi ustreznih virov podatkov, pridobljenih iz programa spremljanja bolezni pri bolnikih z mukopolisaharidozo tipa VII.	Poročila je treba predložiti kot del letne ponovne ocene.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
vestronidaza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml sterilnega koncentrata vsebuje 2 mg vestronidaze alfa. Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 10 mg vestronidaze alfa (10 mg/5 ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
histidin
polisorbat 20
voda za injekcije
Vsebuje natrij; dodatne informacije so v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala (5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Za intravensko uporabo po razredčitvi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1301/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

5 ml VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Mepsevii 2 mg/ml, sterilen koncentrat
vestronidaza alfa
Za IV uporabo po razredčitvi.

2. POSTOPEK UPORABE

Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vestronidaza alfa

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Mepsevii in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Mepsevii
3. Kako boste dobili zdravilo Mepsevii
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Mepsevii
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Mepsevii in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Mepsevii

Zdravilo Mepsevii vsebuje encim, imenovan vestronidaza alfa. Ta spada v skupino zdravil, namenjenih »nadomestnemu encimskemu zdravljenju«. Uporablja se pri odraslih in otrocih vseh starosti z MPS VII za zdravljenje nenevroloških manifestacij bolezni (mukopolisaharidoza VII, imenovana tudi Slyev sindrom).

Kaj je MPS VII

MPS VII je dedna bolezen, pri kateri telo ne proizvaja dovolj encima beta-glukuronidaze.

- Ta encim pomaga razgraditi sladkorje v telesu, ki se imenujejo mukopolisaharidi.
- Mukopolisaharidi nastajajo v telesu ter so gradniki kosti, hrustanca, kože in kit.
- Ti sladkorji se ves čas reciklirajo – nastajajo novi, medtem ko se stari razgrajujejo.
- Ob premajhni količini beta-glukuronidaze se del teh sladkorjev začne kopičiti v celicah, kar povzroči poškodbe različnih tkiv v telesu.

Kako deluje zdravilo Mepsevii

To zdravilo nadomešča beta-glukuronidazo, s čimer pomaga razgraditi sladkorje, ki se kopičijo v tkivih ljudi z MPS VII.

- Zdravljenje lahko izboljša različne znake in simptome bolezni, denimo oteženo hojo in utrujenost.

Pri otrocih lahko zgodnji začetek zdravljenja ustavi napredovanje bolezni in zmanjša trajno škodo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Mepsevii

Zdravila Mepsevii ne smete dobiti:

- če ste kdaj imeli hudo alergijsko reakcijo na vestronidazo alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo Mepsevii, se posvetujte z zdravnikom.

Učinke zdravljenja z vestronidazo alfa je treba občasno oceniti in razmisliti o prekinitvi zdravljenja v primerih, ko ni videti jasnih koristi (vključno s stabilizacijo manifestacij bolezni). Prekinitiv zdravljenja lahko povzroči bistveno poslabšanje bolnikovega kliničnega stanja.

Upoštevati je treba, da dajanje vestronidaze alfa ne vpliva na nepopravljive zaplete (npr. deformacije okostja).

Bodite pozorni na neželene učinke

- Med prejetjem zdravila Mepsevii ali v enem dnevu po njem se lahko pri vas pojavijo neželeni učinki. Ti neželeni učinki se imenujejo »infuzijske reakcije«, ker jih povzroča infuzija zdravila. Učinki lahko vključujejo alergijsko reakcijo (glejte poglavje 4). Če imate infuzijsko reakcijo, **o tem takoj obvestite svojega zdravnika.**
- Če se med infundiranjem pri vas pojavi alergijska reakcija, lahko zdravnik upočasni ali ustavi infuzijo. Zdravnik vam bo morda dal (ali vam je že dal) tudi druga zdravila, denimo antihistaminik ali kortikosteroid za zdravljenje alergijske reakcije ali antipiretik za znižanje zvišane telesne temperature.

Drugi simptomi, na katere morate biti pozorni

- Če imate bolečine v vratu ali hrbtu, otrple roke ali noge ali slab nadzor nad izločanjem vode (urina) ali blata, **o tem takoj obvestite svojega zdravnika.** Te težave so lahko znaki bolezni in so lahko posledica pritiska na hrbtenjačo.

Druga zdravila in zdravilo Mepsevii

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Če ste noseči, ne boste dobili zdravila Mepsevii, razen če je zdravljenje nedvomno nujno. Pogovorite se z zdravnikom, ali so koristi uporabe zdravila Mepsevii večje od možnih tveganj za vašega nerojenega otroka. Z uporabo zdravila Mepsevii med nosečnostjo namreč ni nobenih izkušenj.

Ni znano, ali zdravilo Mepsevii prehaja v materino mleko, vendar ni pričakovati, da se bo zdravilo preneslo na vašega otroka. Pogovorite se z zdravnikom, ali so koristi uporabe zdravila Mepsevii med dojenjem večje od možnih tveganj za vašega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Mepsevii vplivalo na vašo sposobnost za vožnjo ali uporabo strojev.

Zdravilo Mepsevii vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 17,8 mg natrija (glavna sestavina namizne soli) v vsaki 5 ml viali in se daje z natrijevim kloridom 9 mg/ml kot razredčilo. Vsaka odmerjena viala torej ustreza 1,8 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle. To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako boste dobili zdravilo Mepsevii

Zdravljenje z zdravilom Mepsevii mora začeti in nadzorovati vaš zdravnik.

- Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta dala zdravilo Mepsevii z infundiranjem v veno.
- Zdravilo je treba pred dajanjem razredčiti.
- Zdravnik vam bo morda dal (ali vam je že dal) še druga zdravila, denimo antihistaminik ali kortikosteroid za zdravljenje alergijske reakcije ali antipiretik za znižanje zvišane telesne temperature.

Odmerek

Odmerek, ki ga boste dobili, bo izračunan na podlagi vaše telesne mase.

- Priporočeni odmerek je 4 mg na vsak kg telesne mase.
- Zdravilo se daje vsaka dva tedna neposredno v veno (intravenska infuzija).
- Posamezna infuzija traja približno 4 ure.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Mepsevii, kot bi smeli

Zdravilo Mepsevii vam bo dal vaš zdravnik, ki bo tudi spremljal zdravljenje. Prepričan se bo, da ste dobili pravilen odmerek, in po potrebi ukrepal.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželene učinke so v glavnem opažali, medtem ko so bolniki dobivali zdravilo ali v enem dnevu po infuziji (infuzijske reakcije).

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, **nemudoma povejte zdravniku** – morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- Huda alergijska reakcija (anafilaktoidna reakcija) – med simptomi hude alergijske reakcije so lahko zasoplost, piskanje v pljučih, težko dihanje ter oteklost obraza in jezika. Zdravnik vam bo morda dal (ali vam je že dal) tudi druga zdravila, denimo antihistaminik ali kortikosteroid za zdravljenje alergijske reakcije ali antipiretik za znižanje zvišane telesne temperature.
- koprivnica (urtikarija)
- izpuščaj
- oteklina na mestu infundiranja, vključno z uhajanjem zdravila v tkivo okoli vene (oteklina na mestu infundiranja ali ekstravazacija na mestu infundiranja)

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- srbenje kože (pruritus)
- mehko blato (driska)
- zvišana telesna temperatura z nehotenim krčenjem mišic obraza ali okončin (vročinski krči)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Mepsevii

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake »Uporabno do:«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte viale:

- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite prisotnost delcev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo Mepsevii**

- Učinkovina je vestronidaza alfa. En ml koncentrata vsebuje 2 mg vestronidaze alfa. Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 10 mg vestronidaze alfa.
- Druge sestavine so: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, histidin, polisorbit 20 in voda za injekcije (za informacije o natriju glejte poglavje 2 »Zdravilo Mepsevii vsebuje natrij«).

Izgled zdravila Mepsevii in vsebina pakiranja

Zdravilo Mepsevii je na voljo v obliki koncentrata za pripravo raztopine za infundiranje (sterilen koncentrat). Brezbarvni do rahlo rumeni koncentrat ne sme vsebovati vidnih delcev. Na voljo je v viali iz brezbarvnega stekla z gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom s plastično zaporko.

Velikost pakiranja: 1 viala po 5 ml

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 91 79 24 (numéro vert)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v »izjemnih okoliščinah«. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.
