

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar koncentrata sadrži 2 mg vestronidaze alfa*. Jedna bočica od 5 ml koncentrata sadrži 10 mg vestronidaze alfa.

*Vestronidaza alfa rekombinantni je oblik ljudske beta-glukuronidaze (rhGUS) te se proizvodi u kulturi stanica jajnika kineskog hrčka putem tehnologije rekombinantne DNA.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 17,8 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).
Bezbojna do žućkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Mepsevii je indiciran za liječenje neneuroloških manifestacija mukopolisaharidoze VII (MPS VII; Sly sindrom).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba nadgledati liječnik iskusan u liječenju bolesnika s MPS VII ili drugim nasljednim metaboličkim poremećajima. Primjenu vestronidaze alfa treba obaviti prikladno educirani zdravstveni radnik sposoban voditi liječenje u hitnim medicinskim slučajevima.

Doziranje

Preporučena doza lijeka vestronidaze alfa je 4 mg/kg tjelesne težine koja se primjenjuje putem intravenske infuzije svaka dva tjedna.

Kako bi se minimizirao rizik od reakcija preosjetljivosti, potrebno je primijeniti nesedativni antihistaminik s antipiretikom ili bez njega 30 do 60 minuta prije početka infuzije (vidjeti dio 4.4). Infuzije je potrebno izbjegavati ako bolesnik u to vrijeme ima akutnu febrilnu ili respiratornu bolest.

Posebne populacije

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost vestronidaze alfa u bolesnika starijih od 65 godina nisu još ustanovljene. Ne preporučuje se drugačiji dozni režim u tih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Oštećenja bubrega i jetre

Sigurnost i djelotvornost vestronidaze alfa u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nisu još procijenjene. Ne preporučuje se drugačiji dozni režim u tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u pedijatrijske populacije jednako je doziranju u odraslih. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1.

Način primjene

Samo za intravensku primjenu.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Ukupni razrijeđeni volumen otopine za infuziju potrebno je primijeniti uz režim titracije brzine tijekom približno četiri sata.

Brzina infuzije treba biti kako slijedi: tijekom prvog sata 2,5 % ukupnog volumena bit će primijenjeno, a ostatak tijekom naredna tri sata. Potrebno je uračunati svaki mrtvi prostor infuzijske linije kako bi se osigurala isporuka 2,5 % ukupnog volumena infuzije u krvotok bolesnika tijekom prvog sata infuzije. Najmanja brzina primijenjena bolesniku u kliničkom razvojnom programu bila je 0,5 ml/sat tijekom prvih 30 minuta infuzije, nakon čega je slijedila brzina od 1 ml/sat tijekom sljedećih 30 minuta, što je jednako 0,75 ml i predstavlja najmanji ukupni volumen primijenjen infuzijom tijekom prvog sata.

Liniju koja sadrži vestronidazu alfa nemojte ispirati kako biste izbjegli brzi bolus enzima primijenjenog infuzijom. Zbog male brzine infuzije, može se dodati dodatna otopina natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju putem zasebne linije (sekundarna, „piggyback“ ili Y cijev) kako biste održali dovoljan intravenski protok. Nakon prvog sata brzina infuzije se može povećati kako bi se primijenio ostatak otopine za infuziju tijekom 3 sata, sukladno podnošljivosti prema smjernicama za preporučenu brzinu navedenima u Tablici 2.

Brzinu infuzije moguće je smanjiti, privremeno ili trajno prekinuti u slučaju reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost opasna po život (anafilaktička reakcija) na djelatnu tvar ili na druge pomoćne tvari navedene u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Općenito

Učinak liječenja vestronidazom alfa potrebno je periodički procijeniti i razmotriti prekid liječenja u slučajevima kada se ne opažaju jasne koristi (uključujući stabilizaciju manifestacija bolesti). Prekid liječenja može uzrokovati značajno pogoršanje kliničkog statusa bolesnika.

Kako krajnje oštećenje organa napreduje tijekom vremena, sve je teže liječenjem poništiti oštećenja ili postići poboljšanja. Nadležni liječnik treba uzeti u obzir da primjena vestronidaze alfa ne utječe na ireverzibilne komplikacije (npr. deformitete koštanog sustava).

Prilikom izloženosti opažene kod ljudi, ne očekuje se da će vestronidaza alfa prijeći krvno-moždanu barijeru i stoga nije vjerojatno da će utjecati na neurološke manifestacije bolesti.

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju

Uz primjenu vestronidaze alfa prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju. Stoga prikladna medicinska podrška mora biti dostupna pri primjeni vestronidaze alfa (vidjeti dio 4.8).

Infuzije je potrebno izbjegavati ako bolesnik u to vrijeme ima akutnu febrilnu ili respiratornu bolest.

Preporučuje se primjena nesedativnih antihistaminika s antipiretikom ili bez njega 30 do 60 minuta prije početka infuzije (vidjeti dio 4.2).

Vestronidazu alfa važno je primijeniti u skladu s preporučenim rasporedom za brzinu infuzije (vidjeti Tablicu 2 u dijelu 6.6).

Ako se pojave teške reakcije preosjetljivosti, potrebno je odmah prekinuti infuziju vestronidaze alfa i započeti prikladno liječenje. Liječenje reakcija preosjetljivosti potrebno je temeljiti na težini reakcije i uključiti privremeni ili trajni prekid infuzije i/ili primijeniti dodatne antihistaminike, antipiretike i/ili kortikosteroide za blage do umjerene reakcije. Razmotrite brzu primjenu otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju kod sniženog krvnog tlaka i kisika za hipoksiju. Bolesnike je potrebno nadzirati najmanje 60 minuta nakon dovršetka infuzije vestronidaze alfa.

Bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima reakcija preosjetljivosti te ih uputiti da odmah potraže medicinsku pomoć ako se takvi znakovi i simptomi jave. Razmotrite rizike i koristi od ponovne primjene vestronidaze alfa nakon teške reakcije preosjetljivosti.

Kompresija kralježnične moždine /vratnog dijela kralježnične moždine

Kompresija kralježnične moždine /vratnog dijela kralježnične moždine poznata je i ozbiljna komplikacija MPS VII. Tijekom enzimske nadomjesne terapije može doći do ozljede kralježnične moždine uslijed poboljšane pokretljivosti vrata i kralježnice. Bolesnike s bolesti MPS VII koji primaju vestronidazu alfa potrebno je pratiti radi znakova i simptoma kompresije kralježnične moždine ili nestabilnosti vrata uključujući bol u vratu ili leđima, slabost u udovima, promjene refleksa ili urinarnu i fekalnu inkontinenciju. Potrebno je odmah potražiti prikladno bolničko liječenje.

Prehrana s ograničenim unosom natrija

Ovaj lijek sadrži 17,8 mg natrija u jednoj bočici te se primjenjuje u otopini za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %) natrijeva klorida (vidjeti dio 6.6). Za jednu primijenjenu bočicu, uključujući odgovarajući volumen za razrjeđivanje, unos natrija je 35,5 mg natrija. Ovaj iznos ekvivalentan je 1,8 % maksimalnog dnevnog unosa natrija od 2 g za odraslu osobu sukladno preporuci Svjetske zdravstvene organizacije. Smatra se da lijek Mepsevii sadrži izrazito visoke količine natrija. To treba uzeti u obzir tijekom razrjeđivanja lijeka za bolesnike koji su na prehrani s kontroliranim unosom natrija ili za bolesnike s kongestivnim zatajenjem srca koji moraju ograničiti unos natrija i ukupni unos vode.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Budući da je to humani rekombinantni protein i da je njegovo enzimsko djelovanje unutar lizosoma, ne očekuje se interakcija vestronidaze alfa s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni vestronidaze alfa u trudnica. Ispitivanja na životinjama s vestronidazom alfa ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak u pogledu trudnoće, embrio-fetalnog razvoja ili pre- i postnatalnog razvoja (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Mepsevii tijekom trudnoće, osim ako potencijalna korist za majku nadmašuje potencijalne teoretske rizike za fetus.

Dojenje

Nema podataka iz ispitivanja u dojilja. Nije poznato izlučuje li se vestronidaza alfa u majčino mlijeko, no ne očekuje se sistemska izloženost putem majčinog mlijeka. Zbog nedostatka podataka u vezi s ljudima, vestronidazu alfa smije se davati dojiljama samo ako potencijalna korist od vestronidaze alfa za majku i korist dojenja za dojenče nadmašuju potencijalne teoretske rizike za dojenče.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku vestronidaze alfa na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama u vezi s vestronidazom alfa ne ukazuju na bilo kakav učinak na plodnost u muškaraca ili žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mepsevii ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u 4 klinička ispitivanja kod 23 bolesnika koji su liječeni vestronidazom alfa bile su: osip (17,4 %), urtikarija (17,4 %), ekstravazacija na mjestu infuzije (17,4 %), anafilaktoidna reakcija (13 %), oticanje na mjestu infuzije (8,7 %), pruritus (8,7 %) i proljev (8,7 %). Nuspojave su većinom bile blage do umjerene težine.

Tablični popis nuspojava

Procjena nuspojava temeljila se na izloženosti 23 bolesnika iz 4 klinička ispitivanja, u dobi od 5 mjeseci do 25 godina, koji su primali vestronidazu alfa u dozama do 4 mg/kg jednom svaka dva tjedna do 187 tjedana. Devetnaest bolesnika bilo je mlađe od 18 godina.

U Tablici 1 navedene su nuspojave prijavljene u 4 klinička ispitivanja u 23 bolesnika liječena lijekom Mepsevii.

Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti se definiraju kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1 Nuspojave prijavljene u bolesnika koji se liječe lijekom Mepsevii

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni pojam	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktoidna reakcija	vrlo često
Poremećaji živčanog sustava	febrilne konvulzije*	često
Poremećaji probavnog sustava	proljev	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	koprivnjača osip** pruritus	vrlo često vrlo često često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	ekstravazacija na mjestu infuzije*** oticanje na mjestu infuzije****	vrlo često često

*Pogledajte opis odabranih nuspojava radi pojedinosti o febrilnim konvulzijama prijavljenima kod 1 od 23 bolesnika u ispitivanjima.

**Osip uključuje grupirane preporučene pojmove osip, papularni osip, osip sa svrbežom, makulopapularni osip, papule i makule

*** Ekstravazacija na mjestu infuzije uključuje jedan preporučeni pojam ekstravazacije

**** Jedna nuspojava perifernog oticanja uključena je u učestalost oticanja na mjestu infuzije jer je događaj razvrstan kao problem u vezi s intravenskim kateterom.

Opis odabranih nuspojava

Febrilne konvulzije

Jedan bolesnik koji je primio vestronidazu alfa u dozi od 4 mg/kg imao je febrilne konvulzije tijekom liječenja u 66. tjednu unutar 3 dana od primitka cjepiva protiv difterije, tetanusa i hripavca. Infuzija je prekinuta, bolesnik je primio antikonvulzive, antipiretike i antibiotike te je febrilna konvulzija prošla. Bolesnik je naknadno ponovno primio lijek i nije bilo povratka nuspojave te je liječenje vestronidazom alfa nastavljeno. Za taj je događaj povezanost s vestronidazom alfa ocijenjena kao moguća, zbog vremenske povezanosti s infuzijom.

Imunogenost

Osamnaest od 23 bolesnika (78 %) iz 4 klinička ispitivanja razvili su protutijela (engl. *anti-drug antibody*, ADA) na rekombinantnu humanu beta-glukuronidazu (rhGUS), od kojih je u desetero došlo do daljnjeg razvoja neutralizirajućih protutijela (NAb) najmanje jednom, no bez konzistentnosti tijekom vremena. Nema definitivne povezanosti između titra protutijela i razvoja neutralizirajućih protutijela. U većine je bolesnika opadajući titar protutijela tijekom kontinuiranog liječenja ukazao na obrazac atenuirane imunogenosti s kroničnom izloženosti. Čini se kako prisutnost protutijela ADA (neneutralizirajućih i neutralizirajućih) ne utječe na smanjenje farmakodinamičkog markera, urinarnih glikozaminoglikana (uGAG) i razvoja reakcija preosjetljivosti, uključujući reakcije povezane s infuzijom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema iskustava s predoziranje vestronidazom alfa. Za zbrinjavanje nuspojava, vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, enzimi, ATK oznaka: A16AB18

Mehanizam djelovanja

Mukopolisaharidoza VII lizosomski je poremećaj nakupljanja koji karakterizira nedostatak beta-glukuronidaze (GUS) što rezultira nakupljanjem glikozaminoglikana (GAGs) u stanicama cijelog organizma što dovodi do multisistemskog oštećenja tkiva i organa.

Vestronidaza alfa rekombinantni je oblik humanog GUS-a čiji je cilj da omogući unos egzogenog enzima GUS u stanične lizosome i naknadni katabolizam nakupljenog GAG-a u zahvaćenom tkivu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički program za vestronidazu alfa uključivao je 23 bolesnika s mukopolisaharidozom VII koji prethodno nisu bili liječeni iz 4 klinička ispitivanja u dobi od 5 mjeseci do 25 godina, koji su primali vestronidazu alfa u dozama do 4 mg/kg jedanput svaka dva tjedna tijekom do 187 tjedana. Devetnaest bolesnika bilo je mlađe od 18 godina.

Ispitivanja 301 i 202

U multicentričnom, randomiziranom, placebom kontroliranom, jednostrukom ukriženom ispitivanju faze 3 sa zaslijepljenim početkom (Ispitivanje UX003-CL301, dalje u tekstu „Ispitivanje 301“), 12 je bolesnika s mukopolisaharidozom VII primilo 4 mg/kg vestronidaze alfa svaka dva tjedna tijekom razdoblja od 24 do 48 tjedana. Bolesnici su bili randomizirani na zaslijepljeni način u 4 skupine: 3 su bolesnika odmah primala vestronidazu alfa tijekom 48 tjedana (skupina A), 3 su bolesnika primala placebo tijekom 8 tjedana, a zatim vestronidazu alfa tijekom 40 tjedana (skupina B), 3 su bolesnika primala placebo tijekom 16 tjedana, a zatim vestronidazu alfa tijekom 32 tjedna (skupina C), te su 3 bolesnika primala placebo tijekom 24 tjedna, a zatim vestronidazu alfa tijekom 24 tjedna (skupina D). Bolesnici koji su bili uključeni u Ispitivanje 301 bili su podobni za prijelaz u Ispitivanje UX003-CL202 (dalje u tekstu „Ispitivanje 202“), otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su bolesnici primali dodatne doze vestronidaze alfa u dozi od 4 mg/kg intravenski svaki drugi tjedan do 144 tjedna. Deset bolesnika izravno je prešlo s kraja Ispitivanja 301 u 0. tjedan Ispitivanja 202 dok su 2 bolesnika (17 %) imala pauze u liječenju prije uključivanja u Ispitivanje 202.

Od 12 bolesnika uključenih u Ispitivanje CL301, 4 su bila muškarci, 8 su bile žene te su svi bili u dobi od 8 do 25 godina (medijan 14 godina). Devet je bolesnika bilo mlađe od 18 godina. Dijagnoza mukopolisaharidoze VII potvrđena je određivanjem aktivnosti enzima GUS za 5 bolesnika, genotipizacijom za 3 bolesnika, te i putem određivanja enzima i genotipizacijom za 4 bolesnika. Bolesnici s mukopolisaharidozom VII koji su primili terapiju transplantacijom krvotvornih matičnih stanica bili su isključeni iz ovog ispitivanja. Izrazito mala populacija bolesnika s mukopolisaharidozom VII diljem svijeta nalažala je uključivanje u to kliničko ispitivanje svih bolesnika sposobnih za sudjelovanje, što je rezultiralo jako varijabilnom skupinom. Kliničke mjere ishoda nije bilo moguće procijeniti u nekih bolesnika zbog stupnja njihove bolesti, dobi ili razine kognicije (23 od 72 procjene [~32 %] u 6 domena za 12 bolesnika nije bilo moguće procijeniti početne vrijednosti).

Primarna mjera ishoda bio je postotak smanjenja urinarnog izlučivanja GAG-a (dermatan sulfat, DS) prije i nakon 24 tjedna liječenja vestronidazom alfa. Ključna sekundarna mjera ishoda bio je rezultat indeksa kliničkog odgovora u više domena (engl. *multi-domain clinical responder index*, MDRI) koji se sastoji od 6 domena [šestominutni test hodanja (engl. *six-minute walk test*, 6MWT), forsirani vitalni kapacitet (engl. *forced vital capacity*, FVC), fleksija ramena, vidna oština, Bruininks-Oseretsky test motorne spretnosti (BOT-2) fine motorike i grube motorne funkcije] nakon 24 tjedna liječenja te

ukupni rezultat umora izmjeren multidimenzionalnom skalom umora Upitnika o kvaliteti života u pedijatrijskih bolesnika (engl. *Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale*, PedsQL).

Najmanje značajne razlike (engl. *Minimal important difference*, MID) bile su prethodno određene za šest domena MDRI plus umor, odnosno: 6MWT (≥ 23 metara i promjena za $\geq$ od 10 % od početne razine), FVC (apsolutna promjena od 5 % ili relativna promjena za 10 % od početne razine u FVC%pred), fleksija ramena (promjena od 20 stupnjeva za raspon pokreta u oba ramena), oštrina vida (3 retka (ispravljena, oba oka)), BOT-2 fina motorika (preciznost fine motorike: promjena od 0,72, i spretnost ruku: promjena od 1,47), BOT-2 gruba motorika (ravnoteža: 0,57 te brzina trčanja i spretnost: 0,59) te umor (10 bodova ukupne skale).

Primarna mjera ishoda: smanjenje uGAG-a

Nakon 24 tjedna liječenja vestronidazom alfa postignuto je brzo i održivo, jako značajno smanjenje izlučivanja uGAG-a (DS) sa srednjom vrijednosti promjene u postotcima dobivenom metodom najmanjih kvadrata ($\pm$ SE) od -64,82 % ($\pm$ 2,468 %) ($p < 0,0001$). Svih 12 bolesnika odgovorili su na liječenje, prethodno određeno kao smanjenje uGAG-a ≥ 50 % na najmanje jednom posjetu tijekom prvih 24 tjedna liječenja. Uz to, uGAG odgovor (promjena u postotcima od 0. tjedna ispitivanja) pokazuje sličnu veličinu smanjenja uGAG-a u svim skupinama nakon prijelaza na aktivno liječenje. Smanjenje uGAG-a DS-a koje je opaženo u Ispitivanju 301 bilo je održivo kad su bolesnici ($n=12$) prešli u produženo Ispitivanje 202 i primali vestronidazu alfa ukupno do 3,6 godina u oba ispitivanja. Smanjenje izlučivanja uGAG-a DS-a postignuto je sa srednjim vrijednostima promjene u postotcima dobivenim metodom najmanjih kvadrata (SE) od -62 % (4,9 %) u 0. tjednu Ispitivanja 202 i -58 % (7,2 %) u 48. tjednu ($n=10$). U bolesnika koji su nastavili liječenje nakon 48. tjedna Ispitivanja 202 srednja vrijednost smanjenja u postotcima uGAG-a DS-a bila je veća od 70 % u svim daljnjim posjetima za procjenu do 144. tjedna Ispitivanja 202 ($n=4$).

Ključne sekundarne mjere ishoda: indeks kliničkog odgovora u više domena (MDRI) i 6-minutni test hodanja (6MWT)

Kad je riječ o kliničkim (sekundarnim) mjerama ishoda, zabilježeni su pozitivni odgovori, iako ne kod svih bolesnika. Nakon liječenja vestronidazom alfa u trajanju od 24 tjedna u Ispitivanju 301, sveukupni MDRI rezultati, i predspecificirane i post-hoc (6 MDRI domene plus domena umora) analize, bile su pozitivne uz povećanje od +0,5 domena ($p = 0,0527$) i +0,8 domena ($p = 0,0433$) uključujući umor (t-test). Za bolesnike koji su nastavili liječenje u Ispitivanju 202, srednja vrijednost (SD) poboljšanja u MDRI opažena je u 24. tjednu (+0,7 [1,01] domena) i u 48. tjednu (+0,9 [1,30] domena).

Za 6MWT udaljenost je porasla od početka do 24. tjedna liječenja u Ispitivanju 301 za srednju vrijednost dobivenu metodom najmanjih kvadrata ($\pm$ SE) od 20,8 m ($\pm$ 16,75 m) u 9 bolesnika koji su bili sposobni obaviti procjenu na početku i u najmanje jednom posjetu nakon početnog. 6 bolesnika imalo je rezultate 6MWT u 24. tjednu liječenja. Od njih su 3 (50 %) zadovoljila unaprijed definirane kriterije MID u 24. tjednu liječenja i imala su održiva poboljšanja u hodaњу od 65 metara, 80 metara i 83 metra. Za bolesnike koji su nastavili liječenje u Ispitivanju 202, 8 bolesnika bilo je sposobno obaviti 6MWT u 48. tjednu. Opaženi su održivi rezultati 6MWT sa srednjom vrijednosti udaljenosti od 308,4 m (raspon: 80-556) za srednju vrijednost (SE) povećanja od početka Ispitivanja 301 od 19,0 m (16,4 m)

Ostale pretrage

Ispitivanje UX003-CL201 (dalje u tekstu „Ispitivanje 201“) bilo je otvoreno ispitivanje doze u jednoj skupini u koje su bila uključena tri bolesnika s MPS VII u dobi od 5 do 25 godina. Nakon 120 tjedana izloženosti vestronidazi alfa jedan je bolesnik pokazao poboljšanje od 21 % forsiranog vitalnog kapaciteta (predviđeni postotak FVC-a) u odnosu na početnu vrijednost na testu plućne funkcije uz poboljšanje od 105 metara u testu 6MWT. Druga dva bolesnika koja su na početku liječenja imala hepatosplenomegaliju pokazali su smanjenje volumena jetre (24 % i 53 %) i volumena slezene (28 % i 47 %) nakon 36 tjedana liječenja.

Ispitivanje UX003-CL203 (dalje u tekstu „Ispitivanje 203“) bilo je otvoreno, nekontrolirano ispitivanje s jednom skupinom i u koje je bilo uključeno osam bolesnika mlađih od 5 godina. Oni su primali 4 mg/kg vestronidaze alfa svaka dva tjedna tijekom 48 tjedana razdoblja liječenja te tijekom dodatnih do 240 tjedana neobveznog razdoblja nastavka. Ispitivanje je procjenjivalo smanjenje urinarnog izlučivanja GAG-a, brzinu rasta i hepatosplenomegaliju.

Smanjenje uGAG-a

Liječenjem vestronidazom alfa postignuto je brzo i održivo, značajno ($p < 0,0001$) smanjenje izlučivanja uGAG-a DS-a sa srednjom vrijednosti promjene u postotcima dobivenom metodom najmanjih kvadrata (SE) od -60 % (6,6) u 4. tjednu, što je održano na -61 % (6,4) u 48. tjednu. Bolesnici koji su uključeni u razdoblje nastavka do 132. tjedna postigli su daljnje smanjenje izlučivanja uGAG-a DS-a.

Rast

Na početku ispitivanja svih 8 bolesnika imalo je poremećaj rasta. Srednja vrijednost (SD) z-vrijednosti visine u uspravnom položaju poboljšana je od početne vrijednosti za +0,196 (0,30) u 48. tjednu. Neznačajni trend prema povećanoj brzini rasta opažen je nakon liječenja vestronidazom alfa, od srednje vrijednosti (SD) z-vrijednosti od -2,59 (1,49) na početku ispitivanja do -0,392 (2,10) nakon početka ispitivanja ($p=0,27$).

Hepatomegalija

Svi bolesnici s hepatomegalijom koji su ultrazvučnim pregledom ocijenjeni na početku ispitivanja ($n=3/8$) imali su smanjenu veličinu jetre na veličinu unutar normalnih granica za dob i spol prije prestanka ispitivanja.

Iznimne okolnosti

Ovaj je lijek odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika vestronidaze alfa procijenjena je kod ukupno 23 bolesnika s MPS VII uključujući 19 pedijatrijskih bolesnika i 4 odrasla bolesnika iz 3 klinička ispitivanja. Nakon ponovljene doze od 4 mg/kg svaki drugi tjedan, maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) bila je $17,3 \pm 9,6 \mu\text{g/ml}$ (srednja vrijednost $\pm$ s.d.; raspon: 4,7 do $35,7 \mu\text{g/ml}$); a područje ispod krivulje koncentracije u odnosu na vrijeme od nulte vremenske točke do zadnje mjerljive koncentracije (AUC_{0-t}) bilo je $50,9 \pm 32,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (srednja vrijednost $\pm$ s.d.; raspon: 17,4 do $153 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Farmakokinetika vestronidaze alfa neovisna je o vremenu uz ponovljeno doziranje. Ograničeni podaci o farmakokinetici u stanju dinamičke ravnoteže ukazuju na dozi proporcionalno povećanje u izloženosti vestronidazi alfa u rasponu doza od 1 mg/kg do 4 mg/kg svaki drugi tjedan.

Distribucija

Nakon ponovljenog doziranja od 4 mg/kg svaki drugi tjedan u bolesnika s MPS VII, srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija ukupnog volumena distribucije (V_{ss}) bila je $0,26 \pm 0,13 \text{ l/kg}$ (raspon: 0,10 do $0,60 \text{ l/kg}$).

Biotransformacija

Vestronidaza alfa rekombinantni je humani enzim te se stoga eliminira proteolitičkom degradacijom u male peptide i aminokiseline.

Eliminacija

Nakon ponovljenog doziranja od 4 mg/kg svaki drugi tjedan u bolesnika s MPS VII, srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija ukupnog klirensa (CL) bila je $0,079 \pm 0,045$ l/h/kg (raspon: 0,038 do 0,20 l/h/kg); srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) bila je $2,6 \pm 0,6$ sati (raspon: 0,9 do 3,6 sati).

Izlučivanje

Nisu provedena ispitivanja izlučivanja u ljudi. Ne očekuje se za vestronidazu alfa eliminacija izlučivanjem putem bubrega ili fecesa.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jedne doze u štakora, toksičnosti ponovljene doze u miševa i mladih majmuna s MPS VII, plodnosti i embrio-fetalnog razvoja u štakora i kunića te prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora.

Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti nisu provedena s vestronidazom alfa. Na temelju mehanizma djelovanja, ne očekuje se da će rhGUS biti tumorogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
histidin
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenog lijeka dokazana je za razdoblje do 36 sati u uvjetima čuvanja u hladnjaku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon čega je slijedilo do 6 sati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđeni lijek potrebno je odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja razrijeđenog lijeka odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od 36 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C, i naknadnih najviše 6 sati na sobnoj temperaturi do najviše 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena bočica (tip I) s gumenim čepom obloženim slojem fluorosmole i aluminijskim prstenom s plastičnim poklopcem.

Veličina pakiranja: 1 bočica sadrži 5 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočica lijeka Mepsevii namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Lijek Mepsevii mora se razrijediti s 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml) s pomoću aseptične tehnike u skladu s koracima navedenim u nastavku. Razrijeđenu otopinu za infuziju treba primijeniti bolesniku pomoću infuzijske vrećice i seta s niskim afinitetom vezanja proteina (može se primijeniti vrećica koja nije od di(2-etilheksil)ftalata [DEHP]), te se preporučuje primjena seta za infuziju koji je opremljen linijskim filtrom od pora veličine 0,2 µm s niskim afinitetom vezanja proteina.

1. Utvrdite broj bočica koje je potrebno razrijediti na temelju stvarne tjelesne težine bolesnika i preporučene doze od 4 mg/kg pomoću formule navedene u nastavku (a,b):
 - a. ukupna doza (mg) = tjelesna težina bolesnika (kg) x 4 mg/kg (preporučena doza)
 - b. ukupni broj bočica = ukupna doza (mg) podijeljeno s 10 mg/bočici
2. Zaokružite do sljedeće cijele bočice i izvadite potrebni broj bočica (vidjeti Tablicu 2) iz hladnjaka kako bi doseglye sobnu temperaturu do maksimalno 25 °C. Bočice nemojte zagrijavati, grijati u mikrovalnoj ili tresti.
 - a. Volumen (ml) izračunate doze = ukupna doza (mg) podijeljena s 2 mg/ml koncentracije
3. Razrijedite izračunatu dozu 1:1 pomoću jednakog volumena 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml) za intravensku infuziju. Ukupni volumen infuzije temelji se na ukupnoj dozi lijeka Mepsevii i volumenu (vidjeti Tablicu 2). Prethodno izračunatu dozu razrijeđenu 1:1 u 0,9 %-tnoj otopini natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml) dodajte u novu, praznu infuzijsku vrećicu. Pripremu razrijeđene otopine obavite na sobnoj temperaturi.
4. Prije povlačenja lijeka Mepsevii iz bočice, vizualno pregledajte kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Otopina koncentrata lijeka Mepsevii za infuziju treba biti bezbojna do žućkasta. Otopinu nemojte upotrebljavati ako je promijenila boju ili sadrži vidljive čestice.
5. Polako povucite lijek Mepsevii iz prikladnog broja bočica, izbjegavajući pretjerano protresanje i svako povlačenje zraka ili pjenjenje. Upotrebljavajte dovoljno veliku iglu (18 G) kako biste mjehuriće u otopini sveli na najmanju mjeru.
6. Polako dodajte Mepsevii u infuzijsku vrećicu pazeći da izbjegavate protresanje, osiguravajući da je kontakt između tekućina bez stvaranja mjehurića ili turbulencija.
7. Lagano nagnjite infuzijsku vrećicu s jedne na drugu stranu kako biste osigurali prikladnu distribuciju lijeka Mepsevii. Otopinu nemojte tresti.

Tablica 2. Preporučeni raspored brzine infuzije prema tjelesnoj težini bolesnika radi primjene lijeka Mepsevii u preporučenoj dozi od 4 mg/kg

Raspon tjelesne težine bolesnika (kg)	Ukupni raspon doze lijeka Mepsevii (mg)	Ukupni volumen lijeka Mepsevii (zaokruženo) (ml)	Ukupni broj bočica lijeka Mepsevii	Ukupni volumen infuzije (primijenjen tijekom 4 sata) (ml)	Brzina infuzije za prvi sat (2,5 %) (ml/h)	Brzina infuzije za naknadna tri sata (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
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

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1301/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. kolovoza 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. srpanj 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
U svrhu dobivanja dugoročnih podataka o učinkovitosti i sigurnosti liječenja lijekom Mepsevii i karakterizacije same mukopolisaharidoze VII, uključujući varijabilnost kliničke manifestacije, progresiju i prirodu bolesti, od nositelja odobrenja zahtjeva se da dostavi rezultate studije na temelju odgovarajućeg izvora podataka koji proizlaze iz programa praćenja bolesnika s mukopolisaharidozom VII.	Izvješća se podnose kao dio redovne godišnje procjene

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
vestronidaza alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sterilnog koncentrata sadrži 2 mg vestronidaze alfa. Jedna bočica od 5 ml koncentrata sadrži 10 mg vestronidaze alfa (10 mg/5 ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
histidin
polisorbat 20
voda za injekcije
Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

10 mg/5 ml

1 bočica (5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu upotrebu.
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1301/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Mepsevii 2 mg/ml sterilni koncentrat
vestronidaza alfa
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

10 mg/5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju vestronidaza alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4.).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Mepsevii i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Mepsevii
3. Kako se primjenjuje lijek Mepsevii
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Mepsevii
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Mepsevii i za što se koristi

Što je Mepsevii

Mepsevii sadrži enzim vestronidazu alfa. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju nadomjesna enzimska terapija. Primjenjuje se kod mukopolisaharidoze VII (MPS VII) u odraslih i djece bilo koje dobi za liječenje manifestacija bolesti koje nisu neurološke naravi (mukopolisaharidoza VII, poznata i kao Sly sindrom).

Što je MPS VII

MPS VII je nasljedna bolest u kojoj organizam ne proizvodi dovoljno enzima pod nazivom beta-glukuronidaza.

- Ovaj enzim sudjeluje u razgradnji šećera pod nazivom mukopolisaharidi.
- Mukopolisaharidi nastaju u organizmu i sudjeluju u izgradnji kostiju, hrskavice, kože i tetiva.
- Ti se šećeri cijelo vrijeme zamjenjuju - novi nastaju, stari se razgrađuju.
- Bez dovoljno beta-glukuronidaze dijelovi tih šećera nakupljaju se u stanicama, što dovodi do oštećenja u organizmu.

Kako djeluje Mepsevii

Ovaj lijek nadomješta beta-glukuronidazu – to pomaže u razgradnji šećera koji se nakupljaju u tkivu osoba s mukopolisaharidozom VII.

- Liječenje može poboljšati razne znakove i simptome bolesti, poput poteškoća s hodanjem i umora.

Rano uvođenje liječenja u djece može zaustaviti pogoršanje bolesti i smanjiti trajno oštećenje.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Mepsevii

Ne smijete primati Mepsevii

- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju na vestronidazu alfa ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego što počnete primati Mepsevii.

Učinak liječenja vestronidazom alfa potrebno je povremeno procijeniti i razmotriti prekid liječenja u slučajevima kada se ne opažaju jasne koristi (uključujući stabilizaciju manifestacija bolesti). Prekid liječenja može uzrokovati značajno pogoršanje kliničkog statusa.

Potrebno je uzeti u obzir da primjena vestronidaze alfa ne utječe na nepopravljive komplikacije (npr. deformacije kostiju).

Pazite na nuspojave tijekom ili neposredno nakon infuzije lijeka Mepsevii

- Dok primete Mepsevii ili dan nakon toga možete osjetiti nuspojave. Ove nuspojave nazivaju se reakcije na infuziju, jer ih uzrokuje infuzija (drip) lijeka. Mogu obuhvaćati alergijsku reakciju (pogledajte dio 4.). Ako imate reakciju na infuziju, **odmah obavijestite svog liječnika**.
- Ako imate alergijsku reakciju tijekom infuzije, Vaš liječnik može usporiti ili prekinuti infuziju. Vaš liječnik može Vam davati i (ili Vam je dao) druge lijekove za sprječavanje alergijskih reakcija kao što su antihistaminici, kortikosteroidi ili antipiretike, lijekove za snižavanje temperature.

Drugi simptomi na koje trebate paziti

- Osjećate li bolove u vratu ili leđima, obamrlost ruku ili nogu ili osjećate nedostatak kontrole nad mokraćom ili stolicom, **odmah obavijestite svog liječnika**. Ti problemi mogu biti znakovi bolesti i mogu biti uzrokovani pritiskom na kralježničnu moždinu.

Drugi lijekovi i Mepsevii

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nećete dobiti Mepsevii ako ste trudni, osim ako liječenje nije nužno. Sa svojim liječnikom razgovarajte jesu li koristi primjene lijeka Mepsevii veće od mogućih rizika za Vaše nerođeno dijete. Razlog tome je nedostatak iskustva s primjenom lijeka Mepsevii tijekom trudnoće.

Nije poznato prelazi li Mepsevii u majčino mlijeko, ali ne očekuje se prijenos lijeka bebi putem dojenja. Sa svojim liječnikom razgovarajte jesu li koristi primjene lijeka Mepsevii veće od mogućih rizika za vaše dijete tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Malo je vjerojatno da će Mepsevii utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Mepsevii sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 17,8 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 5 ml te se primjenjuje razrijeđen u otopini natrijevog klorida od 9 mg/ml. Doza od jedne bočice stoga odgovara količini od 1,8 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu. Uzmite to u obzir ako ste na prehrani s ograničenim unosom soli.

3. Kako se primjenjuje lijek Mepsevii

Liječenje lijekom Mepsevii treba započeti i nadzirati Vaš liječnik.

- Vaš će Vam liječnik ili medicinska sestra dati lijek Mepsevii putem infuzije (dripa) u venu.
- Lijek je potrebno razrijediti prije primjene.
- Vaš liječnik može Vam davati (ili Vam je dao) neke lijekove za sprječavanje alergijskih reakcija kao što su antihistaminici, kortikosteroidi ili antipiretike, lijekove za snižavanje temperature.

Doza

Doza koju ćete primiti temelji se na Vašoj tjelesnoj težini.

- Preporučena je doza 4 mg na kilogram tjelesne težine.
- Doza se daje svaka dva tjedna intravenskom infuzijom (kapanjem u venu).
- Jedna infuzija daje se tijekom 4 sata.

Ako primite više lijeka Mepsevii nego što ste trebali

Mepsevii primjenjuje liječnik koji Vas i nadzire. On ili ona će provjeriti je li doza točna i poduzeti mjere, ako je to potrebno.

Ako imate dodatnih pitanja o primjeni ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su većinom opažene tijekom primjene lijeka bolesnicima ili unutar jednog dana od infuzije (reakcija na infuziju).

Ozbiljne nuspojave

Teška alergijska reakcija (Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba):

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete bilo koji od sljedećih simptoma teške alergijske reakcije (anafilaktoidne reakcije). Infuzija će se odmah prekinuti i Vaš liječnik može Vam davati (ili Vam daje) druge lijekove za liječenje alergijskih reakcija kao što su antihistaminici, kortikosteroidi ili antipiretici, lijekovi za snižavanje temperature. Simptomi teških alergijskih reakcija mogu uključivati nedostatak zraka, piskanje, otežano disanje te oticanje lica i jezika.

Druge nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava – možda trebate hitnu medicinsku pomoć:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- koprivnjača (urtikarija)
- osip
- oticanje na mjestu infuzije uključujući curenje lijeka u tkivo oko vene (oticanje mjesta infuzije ili ektravazacija na mjestu infuzije)

Česte nuspojave (mogu se javiti u 1 na 10 osoba):

- svrbež kože (pruritus)
- rijetka stolica (proljev)
- temperatura s nevoljnim grčenjem mišića lica ili udova (febrilne konvulzije)
- oticanje oko mjesta infuzije

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog

sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Mepsevii

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice:

- Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).
- Ne zamrzavati.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Lijek nemojte upotrebljavati ako primijetite da sadrži vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Mepsevii sadrži

- Djelatna tvar je vestronidaza alfa. Jedan ml koncentrata sadrži 2 mg vestronidaze alfa. Jedna bočica od 5 ml koncentrata sadrži 10 mg vestronidaze alfa.
- Drugi sastojci su: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, histidin, polisorbat 20 i voda za injekcije (za natrij pogledajte dio 2. pod „Mepsevii sadrži natrij“).

Kako Mepsevii izgleda i sadržaj pakiranja

Mepsevii se isporučuje kao koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat). Bezbojni do žućkasti koncentrat mora biti bez vidljivih čestica. Isporučuje se u prozirnoj, staklenoj bočici s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plastičnim poklopcem.

Veličina pakiranja: Jedna bočica od 5 ml

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

FR

Ultragenyx France SAS, FR

Tél: + 33 1 85 65 37 61 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.
