

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mepsevii 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 2 mg alfa vestronidāzes (*vestronidase alfa*)*. Katrs 5 ml koncentrāta flakons satur 10 mg alfa vestronidāzes.

* Alfa vestronidāze ir cilvēka bēta glikuronidāzes rekombinēta (rhGUS) forma, kas ar rekombinētas DNS tehnoloģiju producēta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu kultūrā.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 17,8 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).
Bezkrāsains vai iedzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Mepsevii ir indicēts mukopolisaharidozes VII (MPS VII; *Sly* sindroma) neneiroloģisku izpausmju ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzrauga veselības aprūpes speciālistam, kam ir pieredze pacientu ar MPS VII vai citiem pārmantotiem vielmaiņas traucējumiem ārstēšanā. Alfa vestronidāzi drīkst ievadīt atbilstoši apmācīts veselības aprūpes speciālists, kurš spēj sniegt neatliekamo medicīnisko palīdzību.

Devas

Alfa vestronidāzes ieteicamā deva ir 4 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā ik pēc divām nedēļām.

Lai mazinātu paaugstinātas jutības reakciju risku, 30–60 minūtes pirms infūzijas sākuma jāievada nesedatīvs antihistamīna līdzeklis kopā ar pretvairu zālēm vai bez tām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Infūzija jāatceļ, ja pacientam tobrīd ir akūta febrila vai elpceļu slimība.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Alfa vestronidāzes drošums un efektivitāte, lietojot par 65 gadiem vecākiem pacientiem, nav pierādīta. Nav ieteikumu par alternatīvu devu režīmu šiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Alfa vestronidāzes drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav vērtēta. Nav ieteikumu par alternatīvu devu režīmu šiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Devas pediatriskajā populācijai ir tādas pašas kā pieaugušajiem. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Tikai intravenozai lietošanai.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Šķīduma infūzijām kopējais atšķaidītais tilpums jāievada ar titrēšanas shēmā noteikto ātrumu apmēram 4 stundās.

Infūzijas ātrumam jābūt šādam: pirmajā stundā infūzijas veidā ievada 2,5% no kopējā tilpuma, nākamajās trijās stundās ievada atlikušo daļu. Jāņem vērā viss neizmantojamais infūzijas sistēmas tilpums, lai infūzijas pirmajā stundā pacienta asinsritē tiktu ievadīti 2,5% no kopējā infūzijas tilpuma. Lēnākais ievadīšanas ātrums pacientam klīniskās izstrādes programmā bija 0,5 ml/stundā infūzijas pirmajās 30 minūtēs, nākamajās 30 minūtēs ievadīja 1 ml/stundā, tādējādi mazākais kopējais pirmajā stundā ievadītais tilpums bija 0,75 ml.

Neskalojiet infūzijas sistēmu, kurā ir alfa vestronidāze, lai izvairītos no enzīma ātras bolus infūzijas. Infūzijas nelielā ātruma dēļ pa atsevišķu sistēmu (sekundāro jeb ar Y veida savienotāju pievienotu cauruli) var papildus ievadīt nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām, lai uzturētu pietiekamu intravenozo plūsmu. Pēc pirmās stundas ātrumu var palielināt, lai 3 stundās ievadītu atlikušo šķīdumu infūzijām, kā pieļaujams atbilstoši 2. tabulā norādītajam ieteicamajam ātrumam.

Ja rodas paaugstinātas jutības reakcijas, infūzijas ātrumu var palēnināt vai infūziju uz laiku pārtraukt vai pavisam izbeigt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Dzīvībai bīstama paaugstināta jutība (anafilaktiska reakcija) pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārīgi

Ārstēšanas ar alfa vestronidāzi iedarbība periodiski jānovērtē, un, ja nevēro skaidrus ieguvumus (tostarp slimības izpausmju stabilizēšanos), jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. Ārstēšanas pārtraukšana var izraisīt nozīmīgu pacienta klīniskā stāvokļa pasliktināšanos.

Mērķa orgāna bojājums laika gaitā paplašinās, tāpēc ar ārstēšanu ir grūtāk novērst bojājumu vai panākt uzlabojumus. Ārstējošajam ārstam jāņem vērā, ka alfa vestronidāzes ievadīšana neietekmē neatgriezeniskas komplikācijas (piemēram, skeleta deformācijas).

Nav paredzams, ka alfa vestronidāze atbilstoši cilvēkam novērotajai iedarbībai šķērso hematoencefālisko barjeru, un tāpēc nav ticams, ka tā ietekmē slimības neiroloģiskās izpausmes.

Paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilakse

Saistībā ar alfa vestronidāzi ziņots par būtiskām paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaksi, tāpēc, lietojot alfa vestronidāzi, jābūt viegli pieejamam attiecīgam medicīniskam atbalstam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Infūzija jāatceļ, ja pacientam tobrīd ir akūta febrila vai elpceļu slimība.

30–60 minūtes pirms infūzijas sākuma ieteicama premedikācija ar nesedatīviem antihistamīna līdzekļiem kopā ar pretdrudža līdzekļiem vai bez tiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ļoti svarīgi ir alfa vestronidāzi ievadīt atbilstoši tabulā norādītajam ieteicamajam infūzijas ātrumam (skatīt 2. tabulu 6.6. apakšpunktā).

Ja rodas smagas paaugstinātas jutības reakcijas, alfa vestronidāzes infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk piemērota ārstēšana. Paaugstinātas jutības reakciju ārstēšana jāpielāgo reakcijas smaguma pakāpei, un tajā jāietver infūzijas pārtraukšana uz laiku vai izbeigšana pavisam un/vai papildu antihistamīna līdzekļu, pretdrudža līdzekļu un/vai kortikosteroīdu ievadīšana, ja reakcija ir viegla vai vidēji smaga. Ja pazeminās asinsspiediens, jāapsver nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma ātra infūzija, bet hipoksijas gadījumā – skābekļa pievade. Pacienti jānovēro vismaz 60 minūtes pēc alfa vestronidāzes infūzijas beigām.

Pacienti jāinformē par paaugstinātas jutības reakciju pazīmēm un simptomiem un jānorāda nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja rodas šādas pazīmes un simptomi. Pēc smagas paaugstinātas jutības reakcijas jāapsver alfa vestronidāzes atkārtotas ievadīšanas riski un ieguvumi.

Muguras smadzeņu muguras/kakla daļas kompresija

Muguras smadzeņu muguras vai kakla daļas kompresija ir zināma un būtiska MPS VII komplikācija. Enzīmu aizstājterapijas laikā kakla un mugurkaula lielāka kustīguma dēļ iespējams muguras smadzeņu bojājums. Pacienti ar MPS VII, kuri saņem alfa vestronidāzi, jāvēro, vai nerodas muguras smadzeņu kompresijas pazīmes un simptomi vai kakla nestabilitāte, tostarp sāpes kaklā un mugurā, ekstremitāšu vājums, refleksu izmaiņas vai urīna un feču nesaturēšana. Nekavējoties jāsāk piemērota klīniska ārstēšana.

Ierobežota daudzuma nātrija diēta

Šīs zāles satur 17,8 mg nātrija katrā flakonā, un tās ievada atšķaidītas nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) infūziju šķīdumā (skatīt 6.6. apakšpunktu). Ar katra flakona ievadīto saturu, ieskaitot attiecīgā šķīdinātāja tilpumu, uzņemtā nātrija daudzums ir 35,5 mg. Šis daudzums ir līdzvērtīgs 1,8% no PVO ieteiktā maksimālā dienā uzņemamā nātrija daudzuma 2 g pieaugušajiem. Uzskatāms, ka nātrija daudzums Mepsevii ir liels. Tas jāņem vērā, kad zāles atšķaida pacientiem, kuri ievēro kontrolētu nātrija diētu, vai pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, kam jāierobežo nātrija un kopējā ūdens daudzuma uzņemšana.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Alfa vestronidāze ir rekombinēts cilvēka proteīns, un tās enzimatiskā darbība notiek lizosomās, tāpēc nav paredzams, ka tā mijiedarbosies ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par alfa vestronidāzes lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Alfa vestronidāzes pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūtniecību, embrija un augļa attīstību vai pirmsdzemdību un pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Mepsevii lietošanas grūtniecības laikā, izņemot gadījumu, ja iespējamais ieguvums mātei ir lielāks par iespējamajiem teorētiskajiem riskiem auglim.

Barošana ar krūti

Dati no pētījumiem sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav pieejami. Nav zināms, vai alfa vestronidāze izdalās cilvēka pienā, taču sistēmiska iedarbība no mātes piena nav paredzama. Datu par lietošanu cilvēkam nav, tāpēc sievietei, kura baro bērnu ar krūti, alfa vestronidāzi drīkst ievadīt tikai tad, ja iespējamais ieguvums no alfa vestronidāzes mātei un krūts barošanas ieguvums zīdainim ir lielāks par iespējamajiem teorētiskajiem riskiem zīdainim.

Fertilitāte

Dati par alfa vestronidāzes ietekmi uz fertilitāti cilvēkam nav pieejami. Alfa vestronidāzes pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda nekādu ietekmi uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Mepsevii neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

4 klīniskajos pētījumos visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ar alfa vestronidāzi ārstētajiem 23 pacientiem bija izsitumi (17,4%), nātrene (17,4%), ekstravazācija infūzijas vietā (17,4%), anafilaktoīda reakcija (13%), pietūkums infūzijas vietā (8,7%), nieze (8,7%) un caureja (8,7%). Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Nevēlamo blakusparādību novērtējuma pamatā bija 4 klīniskajos pētījumos iegūtie dati par 23 pacientiem, kuru vecums bija no 5 mēnešiem līdz 25 gadiem un kuri saņēma alfa vestronidāzes devas līdz 4 mg/kg vienu reizi ik pēc divām nedēļām ne ilgāk par 187 nedēļām. Devīnpadsmiņi pacienti bija jaunāki par 18 gadiem.

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas 4 klīniskajos pētījumos 23 ar Mepsevii ārstētajiem pacientiem.

Blakusparādības ir sakārtotas pa orgānu sistēmu klasēm un pēc biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas ar Mepsevii ārstētajiem pacientiem

MedDRA orgānu sistēmu klase	MedDRA ieteicamais termins (IT)	Biežums
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktoīda reakcija	Ļoti bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Febrili krampji*	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nātrene Izsitumi** Nieze	Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ekstravazācija infūzijas vietā*** Pietūkums infūzijas vietā****	Ļoti bieži Bieži

* Plašāku informāciju par febrilajiem krampjiem, par ko ziņots 1 no 23 pētījuma pacientiem, skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstā.

** Izsitumi ietver grupētus izsitumu punktus, izsitumu pūtītes, niezošus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulas un makulas

*** Ekstravazācija infūzijas vietā ietver vienu ekstravazācijas IT.

**** Kategorijā „Pietūkums infūzijas vietā” ietverta viena nevēlama blakusparādība – perifērs pietūkums, jo notikums klasificēts kā ar intravenozo katetru saistīta problēma.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts**Febrili krampji**

Vienam pacientam, kurš saņēma alfa vestronidāzes devu 4 mg/kg, ārstēšanas 66. nedēļā, 3 dienās pēc vakcinācijas pret difteriju, stinguma krampjiem, garo klepu, tika novēroti febrili krampji. Infūziju pārtrauca, pacients saņēma pretkrampju līdzekļus, pretkrampju līdzekļus un antibiotikas, un febrilie krampji izzuda. Pēc tam pacientam, atsākot zāļu lietošanu, blakusparādība neatkārtojās, un turpināja ārstēšanu ar alfa vestronidāzi. Pārejošās saistības ar infūziju dēļ šo notikumu novērtēja kā iespējami saistītu ar alfa vestronidāzi.

Imunogenitāte

Astoņpadsmit pacientiem no 23 pacientiem (78%) 4 klīniskajos pētījumos izveidojās antivielas pret rekombinētu cilvēka bēta glikuronidāzi (rhGUS) (antivielas pret zālēm, APZ), desmit no tiem tālāk izveidojās neitralizējošas antivielas (NAv) vismaz vienā gadījumā, bet ne pastāvīgi laika gaitā. Nav pavisam skaidras saistības starp antivielu titru un neitralizējošo antivielu veidošanos. Lielākajai daļai pacientu par novājinātas imunogenitātes ainu pastāvīgas iedarbības rezultātā liecināja antivielu titru samazināšanās laika gaitā, ilgstoši ārstējoties. APZ esamība (ne NAv un NAv) neietekmē farmakodinamiskā marķiera – glikozamīnglikānu urīnā (uGAG) – mazināšanos un paaugstinātas jutības reakciju, ieskaitot ar infūziju saistītu reakciju, attīstīšanos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par alfa vestronidāzes pārdozēšanas gadījumiem. Informāciju par nevēlamo blakusparādību kontroli skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, enzīmi, ATK
kods: A16AB18

Darbības mehānisms

Mukopolisaharidoze VII ir lizosomu uzkrāšanās traucējums, kam raksturīgs bēta glikuronidāzes (GUS) deficīts, kā rezultātā glikozamīnglikāni (GAG) uzkrājas šūnās visā organismā, izraisot multisistēmiskus audu un orgānu bojājumus.

Alfa vestronidāze ir cilvēka GUS rekombinēta forma un paredzēta, lai nodrošinātu eksogēnus GUS enzīmus uzņemšanai šūnu lizosomās un sekojošu uzkrāto GAG katabolismu skartajos audos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Alfa vestronidāzes klīniskā programma ietvēra 23 iepriekš neārstētus pacientus ar MPS VII no 4 klīniskajiem pētījumiem vecumā no 5 mēnešiem līdz 25 gadiem, kuri saņēma alfa vestronidāzes devas līdz 4 mg/kg vienu reizi ik pēc divām nedēļām ne ilgāk par 187 nedēļām. Deviņpadsmit pacienti bija jaunāki par 18 gadiem.

Pētījums 301 un 202

Daudzcentru, randomizētā, placebo kontrolētā, maskēta sākuma, vienkārši krusteniskā 3. fāzes pētījumā (pētījums UX003-CL301, tālāk tekstā – pētījums 301) 12 pacienti ar MPS VII saņēma alfa vestronidāzi 4 mg/kg ik pēc divām nedēļām 24–48 nedēļas. Pacientus maskētā veidā nejaušināti iedalīja 4 grupās: 3 pacienti uzreiz saņēma alfa vestronidāzi 48 nedēļas (A grupa), 3 pacienti saņēma placebo 8 nedēļas, pēc tam alfa vestronidāzi 40 nedēļas (B grupa), 3 pacienti saņēma placebo 16 nedēļas, pēc tam alfa vestronidāzi 32 nedēļas (C grupa), un 3 pacienti saņēma placebo 24 nedēļas, pēc tam alfa vestronidāzi 24 nedēļas (D grupa). Pētījumā 301 iekļautie pacienti bija piemēroti iekļaušanai pētījumā UX003-CL202 (tālāk tekstā – pētījums 202) – atklātā pagarinājuma pētījumā, kurā pacienti intravenozi saņēma alfa vestronidāzes papildu devas pa 4 mg/kg katru otro nedēļu līdz 144 nedēļām. Desmit pacienti pēc pētījuma 301 beigām uzreiz tika iekļauti pētījuma 202 0. nedēļā, kamēr 2 pacientiem (17%), pirms iekļaušanas pētījumā 202, bija pārtraukumi ārstēšanā.

No 12 pacientiem, kuri bija iesaistīti pētījumā CL301, 4 bija vīriešu dzimuma un 8 bija sieviešu dzimuma vecumā no 8 līdz 25 gadiem (mediāna 14 gadi). Deviņi pacienti bija jaunāki par 18 gadiem. MPS VII diagnozi 5 pacientiem apstiprināja ar GUS enzīmu aktivitātes testu, 3 pacientiem ar genotipēšanu, bet 4 pacientiem – gan ar enzīmu testu, gan genotipēšanu. Pacientus ar MPS VII, kam veikta asinsrades cilmes šūnu transplantācija, neiekļāva šajā pētījumā. Pasaulē ārkārtīgi nelielā pacientu ar MPS VII skaita dēļ vajadzēja iesaistīt visus pacientus, kuri spēja piedalīties šajā klīniskajā pētījumā, tāpēc grupa ir ļoti atšķirīga. Dažiem pacientiem viņu slimības pakāpes, vecuma vai izziņas spēju līmeņa dēļ klīniskie mērķa kritēriji nebija novērtējami (23 no 72 novērtējumiem [~32%] 6 sadaļās 12 pacienti sākumā nebija novērtējami).

Primārais mērķa kritērijs bija GAG (dermatāna sulfāta, DS) izdalīšanās urīnā procentuālais samazinājums pirms un pēc 24 nedēļu ārstēšanas ar alfa vestronidāzi. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija daudzu sadaļu klīniskās atbildes reakcijas rādītāja (*multi-domain clinical responder index, MDRI*), ko veido sešas sadaļas [sešu minūšu staigāšanas tests (*six-minute walk test, 6MWT*), piespiedu vitālā kapacitāte (*forced vital capacity, FVC*), plecu fleksija, redzes asums, motorisko spēju tests (*Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency, BOT-2*): smalkās motoriskās funkcijas un lielās motoriskās funkcijas], punktu skaits pēc 24 ārstēšanas nedēļām un nespēka kopējais punktu skaits, kas noteikts pēc bērnu dzīves kvalitātes daudzdimensiju nespēka skalas (*Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale, PedsQL*).

Minimālās nozīmīgās atšķirības (*minimal important differences, MID*) iepriekš noteica sešām MDRI sadaļām un nespēkam, proti: 6MWT (≥ 23 metri un $\geq 10\%$ izmaiņas no sākumstāvokļa), FVC (5% absolūtās izmaiņas vai FVC% paredz rādītāja relatīvās izmaiņas no sākumstāvokļa par 10%), plecu fleksija (abu plecu kustības intervāla izmaiņas par 20 grādiem), redzes asums (3 rindiņas (korekcija, abas acis)), BOT-2 smalkā motorika (smalkās motorikas precizitāte: izmaiņas par $0,72$, un roku veiklība: izmaiņas par $1,47$), BOT-2 lielā motorika (līdzsvars: $0,57$, skriešanas ātrums un veiklība: $0,59$), nespēks (10 punkti no kopējā punktu skaita).

Primārais mērķa kritērijs: uGAG samazinājums Pēc 24 nedēļu ārstēšanas ar alfa vestronidāzi panāca ātru un ilgstošu, ļoti nozīmīgu uGAG (DS) izdalīšanās samazinājumu, vismazāko kvadrātu vidējās vērtības ($\pm SK$) izmaiņas procentos bija $-64,82\%$ ($\pm 2,468\%$) ($p < 0,0001$). Visiem 12 pacientiem bija atbildes reakcija, kas iepriekš noteikta kā uGAG samazinājums par $\geq 50\%$ vismaz vienā apmeklējuma reizē pirmajās 24 ārstēšanas nedēļās. Turklāt uGAG atbildes reakcija ($\%$ izmaiņas no pētījuma 0. nedēļas) uzrāda līdzīgu uGAG samazinājuma apmēru visās grupās pēc pārejas uz ārstēšanu ar aktīvo vielu. Pētījumā 301 novērotais uGAG DS samazinājums bija ilgstošs, kad pacienti ($n=12$) tika iekļauti pagarinājuma pētījumā 202 un saņēma alfa vestronidāzi līdz 3,6 gadiem kopā abos 2 pētījumos. uGAG izdalīšanās samazinājums tika sasniegts ar vismazāko kvadrātu vidējās vērtības (SK) izmaiņām procentos -62% ($4,9\%$) pētījuma 202 0. nedēļā un -58% ($7,2\%$) 48. nedēļā ($n=10$). Pacientiem, kuri turpināja ārstēšanu pēc pētījuma 202 48. nedēļas, uGAG DS vidējais procentuālais samazinājums bija lielāks par 70% visās turpmākajās novērtējuma vizītēs līdz pētījuma 202 144. nedēļai ($n=4$).

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji: daudzu sadaļu klīniskās atbildes reakcijas rādītājs (MDRI) un 6 minūšu staigāšanas tests (6MWT)

Attiecībā uz klīniskajiem (sekundārajiem) mērķa kritērijiem novēroja labvēlīgas atbildes reakcijas, taču ne visiem pacientiem. Pēc 24 nedēļu ārstēšanas ar alfa vestronidāzi pētījumā 301 vispārējie MDRI rezultāti gan iepriekš noteikto sadaļu, gan *post hoc* (6 MDRI sadaļas plus nespēka sadaļa) analizēs bija pozitīvi, pieaugums bija attiecīgi $+0,5$ sadaļas ($p = 0,0527$) un $+0,8$ sadaļas ($p = 0,0433$) (t tests), ieskaitot nespēku. Pacientiem, kuri turpināja ārstēšanos pētījumā 202, MDRI vidējā (SN) uzlabošanās tika novērota 24. nedēļā ($+0,7$ [$1,01$] sadaļās) un 48. nedēļā ($+0,9$ [$1,30$] sadaļās).

Pētījumā 301 6MWT attālums no sākotnējā stāvokļa līdz ārstēšanas 24. nedēļai palielinājās par vismazāko kvadrātu vidējās vērtības ($\pm SK$) $20,8$ m ($\pm 16,75$ m) 9 pacientiem, kuri varēja veikt novērtējumu sākotnējā stāvoklī un vismaz vienā vizītē pēc sākotnējā stāvokļa. 6 pacientiem ārstēšanas 24. nedēļā bija 6MWT rezultāti. Trīs no viņiem (50%) atbilda iepriekš noteiktajam MID ārstēšanas 24. nedēļā un bija ilgstošs staigāšanas uzlabojums 65 metru, 80 metru un 83 metru garumā. No pacientiem, kuri turpināja ārstēšanu pētījumā 202, 8 pacienti varēja veikt 6MWT 48. nedēļā. Ilgstoši 6MWT rezultāti tika novēroti ar vidējo attālumu $308,4$ m (diapazons: 80 - 556), ar vidējo (SK) pieaugumu no pētījuma 301 sākotnējā stāvokļa $19,0$ m ($16,4$ m).

Citi pētījumi

Pētījums UX003-CL201 (tālāk tekstā – pētījums 201) bija vienas grupas, atklāts, devu izpētes pētījums, kurā iekļāva trīs MPS VII pacientus vecumā no 5 gadiem līdz 25 gadiem. Pēc 120 nedēļu ilgas alfa vestronidāzes lietošanas vienam pacientam piespiedu vitālā kapacitāte (FVC% paredzētā) plaušu darbības pārbaudē uzlabojās par 21% , salīdzinot ar sākumstāvokli, kā arī 6MWT uzlabojās par 105 metriem. Diviem pacientiem, kam sākumā bija hepatosplenomegālija, pēc 36 ārstēšanas nedēļām samazinājās aknu apjoms (24% un 53%) un liesas apjoms (28% un 47%).

Pētījums UX003-CL203 (tālāk tekstā – pētījums 203) bija atklāts, nekontrolēts vienas grupas pētījums, kurā iekļāva astoņus par 5 gadiem jaunākus pacientus, kas saņēma alfa vestronidāzi, kuriem ievadīja 4 mg/kg devu ik pēc divām nedēļām 48 nedēļas ārstēšanas posmā un papildus līdz 240 nedēļām izvēles turpinājuma posmā. Pētījumā novērtēja GAG izdalīšanās urīnā samazinājumu, augšanas ātrumu un hepatosplenomegāliju.

uGAG samazināšanās

Ārstēšana ar alfa vestronidāzi izraisīja ātru un noturīgu, būtisku ($p < 0,0001$) uGAG DS izdalīšanās samazināšanos ar vismazāko kvadrātu vidējās vērtības (SK) procentuālo izmaiņu -60% (6,6) 4. nedēļā, kas saglabājās -61% (6,4) līmenī 48. nedēļā. Pacientiem, kuri iesaistījās turpinājuma periodā līdz 132 nedēļai, novēroja tālāku uGAG DS samazināšanos.

Augšana

Sākmstāvoklī visiem 8 pacientiem bija traucēta augšana. Vidējais (SN) garuma (stāvus) z-rādītājs uzlabojās no sākmstāvokļa par +0,196 (0,30) 48. nedēļā. Pēc ārstēšanas ar alfa vestronidāzi tika novērota nenozīmīga augšanas ātruma palielināšanās tendence, no vidējā (SN) z-rādītāja -2,59 (1,49) sākmstāvoklī uz -0,392 (2,10) pēc sākmstāvokļa ($p = 0,27$).

Hepatomegālija

Visiem pacientiem, kuriem sākmstāvoklī ar ultrasonogrāfisku izmeklēšanu noteica hepatomegāliju ($n = 3/8$), pirms pētījuma izbeigšanas bija samazināts aknu apjoms vecuma un dzimuma normas robežās.

Izņēmuma kārtā

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alfa vestronidāzes farmakokinētiku novērtēja pavisam 23 MPS VII pacientiem, ieskaitot 19 pediatrikos pacientus un 4 pieaugušos no 3 klīniskajiem pētījumiem. Pēc 4 mg/kg atkārtotas ievadīšanas katru otro nedēļu maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) bija $17,3 \pm 9,6$ mcg/ml (vidējā $\pm$ standarta novirze; intervāls: no 4,7 līdz 35,7 mcg/ml), bet laukums zem koncentrācijas-laika līknes no laika ass nulles līdz pēdējai nosakāmajai koncentrācijai (AUC_{0-t}) bija $50,9 \pm 32,2$ mcg*h/ml (vidējā $\pm$ standarta novirze; intervāls: no 17,4 līdz 153 mcg*h/ml). Ievadot atkārtotas devas, alfa vestronidāzes farmakokinētika nav atkarīga no laika. Ierobežotie farmakokinētikas dati līdzsvara koncentrācijā liecina par alfa vestronidāzes iedarbības palielināšanos proporcionāli devai devu intervālā no 1 līdz 4 mg/kg katru otro nedēļu.

Izkliede

Pēc 4 mg/kg atkārtotas ievadīšanas katru otro nedēļu MPS VII pacientiem kopējā izklijes tilpuma (V_{ss}) vidējā $\pm$ standarta novirze bija $0,26 \pm 0,13$ l/kg (intervāls: no 0,10 līdz 0,60 l/kg).

Biotransformācija

Alfa vestronidāze ir rekombinēts cilvēka enzīms, tāpēc tā tiek izvadīta, proteolītiski sadaloties par maziem peptīdiem un aminoskābēm.

Eliminācija

Pēc 4 mg/kg atkārtotas ievadīšanas katru otro nedēļu MPS VII pacientiem kopējā klīrensa (CL) vidējā $\pm$ standarta novirze bija $0,079 \pm 0,045$ l/h/kg (intervāls: no 0,038 līdz 0,20 l/h/kg); eliminācijas pusperioda ($t_{1/2}$) vidējā $\pm$ standarta novirze bija $2,6 \pm 0,6$ stundas (intervāls: no 0,9 līdz 3,6 stundām).

Izdalīšanās

Izdalīšanās pētījumi cilvēkiem nav veikti. Nav paredzams, ka alfa vestronidāze tiek izvadīta caur nierēm vai ar fecēm.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienas devas toksicitāti žurkām, atkārtotu devu toksicitāti MPS VII pelēm un juveniliem pērtiķiem, fertilitāti un embrija un augļa attīstību žurkām vai trušiem, pre- un postnatālu attīstību žurkām neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Genotoksicitātes pētījumi un kancerogenitātes pētījumi ar alfa vestronidāzi nav veikti. Atbilstoši darbības mehānismam, nav paredzams, ka rhGUS ir tumorogēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrija hlorīds
Histidīns
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc atšķaidīšanas

Pierādīts, ka atšķaidīto zāļu ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ledusskapī 2–8 °C temperatūrā saglabājas līdz 36 stundām un pēc tam istabas temperatūrā, nepārsniedzot 25 °C, – līdz 6 stundām.

No mikrobioloģiskā drošuma viedokļa atšķaidītās zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un uzglabāšanas laiks parasti nedrīkst pārsniegt 36 stundas 2–8 °C temperatūrā un pēc tam 6 stundas istabas temperatūrā, nepārsniedzot 25 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsaina stikla flakons (I klase) ar gumijas aizbāzni, kas pārklāts ar fluora sveķiem, un alumīnija uzvāzni ar noņemamu plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 flakons, kas satur 5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrs Mepsevii flakons ir tikai vienreiz lietojams. Mepsevii ar aseptisku paņēmieni jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām atbilstoši tālāk aprakstītajām darbībām. Atšķaidītais šķīdums infūzijām pacientiem jāievada ar zemas proteīnu saistīšanas infūziju maisu un sistēmu (var izmantot maisu, kas nesatur di(2-etilheksil)ftalātu [DEHP]); ieteicams izmantot infūzijas sistēmu ar iestrādātu zemas proteīnu saistīšanas 0,2 µm filtru.

1. Nosakiet atšķaidāmo flakonu skaitu atbilstoši pacienta faktiskajai ķermeņa masai un ieteicamajai devai 4 mg/kg, veicot tālāk aprakstītos aprēķinus (a–b).
 - a. Kopējā deva (mg) = pacienta ķermeņa masa (kg) x 4 mg/kg (ieteicamā deva)
 - b. Flakonu kopējais skaits = kopējā deva (mg) dalīta ar 10 mg/flakonā
2. Noapaļojiet līdz nākamajam veselam flakonam un vajadzīgo skaitu flakonu (skatīt 2. tabulu) izņemiet no ledusskapja, lai tie sasiltu līdz istabas temperatūrai, nepārsniedzot 25 °C. Flakonus nekarsējiet, nelieciet mikroviļņu krāsnī un nekratiet.
 - a. Aprēķinātās devas tilpums (ml) = kopējā deva (mg) dalīta ar 2 mg/ml koncentrāciju
3. Intravenozai infūzijai aprēķināto devu attiecībā 1:1 atšķaidiet ar tādu pašu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām. Kopējā infūzijas tilpuma pamatā ir kopējā Mepsevii deva un tilpums (skatīt 2. tabulu). Iepriekš aprēķinātā deva, kas atšķaidīta attiecībā 1:1 ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, jāievada jaunā, tukšā infūziju maisā. Atšķaidījums jāgatavo istabas temperatūrā.
4. Pirms Mepsevii atvilkšanas no flakona apskatiet, vai tajā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Mepsevii koncentrāta šķīdumam infūzijām jābūt bezkrāsainam vai iedzeltenam. Nelietojiet šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu vai tajā ir daļiņas.
5. Lēni atvelciet Mepsevii no atbilstošā skaita flakonu, uzmanoties, lai izvairītos no pārmērīgas sakratīšanas un gaisa vai saputošanas. Lai mazinātu burbuļu veidošanos šķīdumā, jāizmanto pietiekami liela adata (18. izmēra).
6. Mepsevii lēni ievadiet infūziju maisā, uzmanoties, lai izvairītos no sakratīšanas, kā arī nodrošinot šķidruma saskari ar šķidrumu bez burbuļu vai turbulences radīšanas.
7. Infūziju maisu uzmanīgi pagāzelējiet, lai Mepsevii pienācīgi izplatītos. Nekratiet šķīdumu.

2. tabula. Ieteicamais infūzijas ātrums pēc pacienta ķermeņa masas Mepsevii ieteicamās devas 4 mg/kg ievadišanai

Pacienta ķermeņa masas intervāls (kg)	Kopējās Mepsevii devas intervāls (mg)	Kopējais Mepsevii tilpums (noapaļots) (ml)	Mepsevii flakonu kopējais skaits	Kopējais infūzijas tilpums (ievadāms infūzijas veidā 4 stundās) (ml)	Infūzijas ātrums 1. stundai (2,5%) (ml/h)	Infūzijas ātrums sekojošajām 3 stundām (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

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1301/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 23. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 28. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai iegūtu ilgtermiņa drošuma un efektivitātes datus par ārstēšanu ar Mepsevii un lai raksturotu visu VII tipa mukopolisaharidozi, ieskaitot tās klīniskās manifestācijas, progresu un dabiskās gaitas variabilitāti, RAĪ jāiesniedz adekvātā datu avotā balstīti pētījuma rezultāti, kas iegūti VII tipa mukopolisaharozes pacientu slimības uzraudzības programmā.	Ziņojumi jāiesniedz kā daļa no ikgadējās pārvērtēšanas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mepsevii 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
vestronidase alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml sterilā koncentrāta satur 2 mg alfa vestronidāzes. Katrs 5 ml koncentrāta flakons satur 10 mg alfa vestronidāzes (10 mg/5 ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrijs hlorīds
Histidīns
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

10 mg/5 ml

1 flakons (5 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlin

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1301/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Mepsevii 2 mg/ml sterils koncentrāts
vestronidase alfa
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

10 mg/5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Mepsevii 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *vestronidase alfa*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā (skatīt 4. punktu).

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Mepsevii un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Mepsevii saņemšanas
3. Kā Mepsevii saņemt
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Mepsevii
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Mepsevii un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Mepsevii

Mepsevii satur enzīmu, ko sauc par alfa vestronidāzi. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par enzīmu aizstājterapijas līdzekļiem. To izmanto pieaugušajiem un visu vecumu bērniem ar MPS VII slimības (mukopolisaharidozes VII, kas zināma arī kā *Sly* sindroms) neneiroloģisku izpausmju ārstēšanai.

Kas ir MPS VII

MPS VII ir slimība, kas sastopama ģimenēs, kurās organisms neražo pietiekami daudz enzīma, ko sauc par bēta glikuronidāzi.

- Šis enzīms palīdz organismā sašķelt cukurus, kurus sauc par mukopolisaharīdiem.
- Mukopolisaharīdi tiek ražoti organismā, un tie palīdz veidot kaulus, skrimšļus, ādu un cīpslas.
- Šie cukuri visu laiku reciklējas – tiek ražoti jauni, bet vecie tiek sašķelti.
- Ja nepietiek bēta glikuronidāzes, daļa šo cukuru uzkrājas šūnās, organismā radot bojājumus.

Kā Mepsevii iedarbojas

Šīs zāles aizstāj bēta glikuronidāzi, un tās palīdz sašķelt cukurus, kas cilvēkiem ar MPS VII uzkrājas audos.

- Ārstēšana var mazināt slimības dažādās pazīmes un atvieglot simptomus, piemēram, apgrūtinātu staigāšanu un nogurumu.

Ārstēšanas agrīna sākšana bērniem var apturēt slimības paasināšanos un mazināt pastāvīgus bojājumus.

2. Kas Jums jāzina pirms Mepsevii saņemšanas

Jūs nedrīkstat saņemt Mepsevii šādos gadījumos

- ja Jums kādreiz ir bijusi smaga alerģiska reakcija pret alfa vestronidāzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Mepsevii saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Ārstēšanas ar alfa vestronidāzi iedarbība periodiski jānovērtē, un, ja nevēro skaidrus ieguvumus (tostarp slimības izpausmju stabilizēšanos), jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. Ārstēšanas pārtraukšana var izraisīt nozīmīgu pacienta klīniskā stāvokļa pasliktināšanos.

Jāņem vērā, ka alfa vestronidāzes ievadīšana neietekmē neatgriezeniskas komplikācijas (piemēram, skeleta deformācijas).

Pievērsiet uzmanību blakusparādībām Mepsevii infūzijas laikā vai īsi pēc tam

- Kamēr Jums ievada Mepsevii vai līdz vienai dienai pēc tam Jums var rasties blakusparādības. Šīs blakusparādības sauc par reakcijām, kas saistītas ar infūziju, jo tās izraisa zāļu infūzija (pilināšana). To starpā var būt alerģiska reakcija (skatīt 4. punktu). Ja Jums rodas ar infūziju saistīta reakcija, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam.**
- Ja infūzijas laikā Jums rodas alerģiska reakcija, ārsts var samazināt infūzijas ātrumu vai pārtraukt infūziju. Alerģiskās reakcijas ārstēšanai ārsts arī var dot (vai ir devis) Jums citas zāles, piemēram, antihistamīna līdzekli, kortikosteroīdu vai pretbrūža līdzekli (zāles brūža mazināšanai).

Citi simptomi, kam jāpievērš uzmanība

- Ja Jums ir sāpes kaklā vai mugurā, nejutīgums rokās vai kājās vai nekontrolējat urinēšanu vai vēdera izeju, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam.** Šīs problēmas var būt slimības pazīmes, un to cēlonis var būt spiediens uz muguras smadzenēm.

Citas zāles un Mepsevii

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jums neievadīs Mepsevii, ja esat grūtniece, izņemot gadījumu, ja ārstēšana ir absolūti nepieciešama. Apspriediet ar ārstu, vai ieguvumi no Mepsevii lietošanas ir lielāki par iespējamajiem riskiem nedzimušajam bērnam. Tas ir tāpēc, ka nav pieredzes Mepsevii lietošanā grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai Mepsevii izdalās mātes pienā, taču nav paredzams, ka zāles tiks pārnestas Jūsu bērnam. Apspriediet ar ārstu, vai ieguvumi no Mepsevii lietošanas ir lielāki par iespējamo risku bērnam barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav ticams, ka Mepsevii ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Mepsevii satur nātriju

Šīs zāles satur 17,8 mg nātrija (vārāmā/galda sāls galvenā sastāvdaļa) katrā 5 ml flakonā, un tās ievada kopā ar nātrija hlorīdu 9 mg/ml kā šķīdinātāju. Tādējādi katra flakona ievadītais saturs ir līdzvērtīgs 1,8% no ieteicamā maksimālā dienā uzņemamā nātrija daudzuma pieaugušajam. Ņemiet to vērā, ja ievērojat kontrolētu nātrija diētu.

3. Kā Mepsevii saņemt

Ārstēšana ar Mepsevii jāsāk un jāuzrauga ārstam.

- Mepsevii Jums ievadīs infūzijas (pilināšanas) veidā vēnā ārsts vai medmāsa.
- Pirms ievadīšanas zāles jāatšķaida.
- Alerģiskās reakcijas ārstēšanai ārsts var dot (vai ir devis) Jums dažas zāles, piemēram, antihistamīna līdzekli, kortikosteroīdu vai pretbrūža līdzekli (zāles brūža mazināšanai).

Deva

Deva, ko saņemsiet, būs atkarīga no ķermeņa masas.

- Ieteicamā deva ir 4 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.
- Devu ik pēc divām nedēļām ievada pilināšanas veidā vēnā (intravenoza infūzija).
- Katra infūzija ilgs apmēram 4 stundas.

Ja Jums ir ievadīts Mepsevii vairāk nekā noteikts

Mepsevii ievada ārsta uzraudzībā. Ārsts kontrolēs, lai tiktu ievadīta pareizā deva, un vajadzības gadījumā attiecīgi rīkosies.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības novēroja galvenokārt laikā, kad pacientiem ievadīja zāles, vai nākamajā dienā pēc infūzijas (ar infūziju saistītas reakcijas).

Smagas blakusparādības

Smaga alerģista reakcija (ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 zāļu lietotājiem)

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāds no tālāk minētajiem smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktoīdas reakcijas) simptomiem. Infūzija tiks nekavējoties pārtraukta, un ārsts var dot (vai ir devis) Jums citas zāles, piemēram, antihistamīna līdzekli, kortikosteroīdu vai pretbrūža līdzekli, zāles drudža mazināšanai. Smagas alerģiskas reakcijas simptomi var ietvert elpas trūkumu, sēkšanu, apgrūtinātu elpošanu un sejas un mēles pietūkumu.

Citas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat tālāk norādītās blakusparādības – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana.

Ļoti bieži novērotas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 zāļu lietotājiem)

- Nātrene.
- Izsitumi.
- Pietūkums infūzijas vietā, ieskaitot noplūdi audos ap vēnu (infūzijas vietas pietūkums vai ekstravazācija infūzijas vietā).

Bieži novērotas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 zāļu lietotājiem)

- Ādas nieze.
- Šķidra vēdera izeja (caureja).
- Drudzis ar sejas vai ekstremitāšu muskuļu nepatvaļīgu saraušanos (febrili krampji).
- Pietūkums infūzijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Mepsevii

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni:

- Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C).
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājjiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija**Ko Mepsevii satur**

- Aktīvā viela ir alfa vestronidāze. Katrs ml koncentrāta satur 2 mg alfa vestronidāzes. Katrs 5 ml koncentrāta flakons satur 10 mg alfa vestronidāzes.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrijs hlorīds, histidīns, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām (informāciju par nātriju skatīt 2. punktā sadaļā „Mepsevii satur nātriju”).

Mepsevii ārējais izskats un iepakojums

Mepsevii pieejams kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts). Bezkrāsainajā vai iedzeltenajā koncentrātā nedrīkst būt redzamu daļiņu. Tas pieejams caurspīdīga stikla flakonā ar gumijas aizbāzni un alumīnija uzvāzni ar plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 flakons ar 5 ml

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

ES

Ultragenyx Iberia, S.L., ES
Tel: +34 900 838 238

FR

Ultragenyx France SAS, FR
Tél: + 33 1 85 65 37 61 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. gada mēnesis}.

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē to, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.
