

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mepsevii 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITTATIVA

Kull mL tal-konċentrat fih 2 mg ta' vestronidase alfa*. Kull kunjett ta' konċentrat ta' 5 mL fih 10 mg ta' vestronidase alfa.

*Vestronidase alfa hu forma rikombinanti ta' beta-glucuronidase uman (rhGUS) u hu magħmul fil-kultura ta' ċelloli tal-Ovarji tal-Ħamster Ċiniż permezz tat-teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull kunjett fih 17.8 mg ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).
Soluzzjoni bla kulur sa kemmxajn safranija.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mepservii hu indikat għat trattament ta' manifestazzjonijiet mhux newroloġiċi ta' Mukopolisakkaridożi VII (MPSVII; is-sindromu ta' Sly).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jiġi ssorveljat minn professjonist tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti li għandhom MPS VII jew mard metaboliku ieħor li jintiret. Vestronidase alfa għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa imħarreg b'mod xieraq u li għandu l-kapaċità jimmaniġġja emergenzi mediċi.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' vestronidase alfa hi ta' 4 mg/kg tal-piż tal-ġisem li tingħata bħala infużjoni ġol-vina darba kull ġimagħtejn.

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, antiistamina mhux sedattiv, flimkien jew ma' prodott mediċinali antipiretiku, għandu jingħata 30-60 minuta qabel ma tinbeda l-infużjoni (ara sezzjoni 4.4.). L-infużjoni għandha tkun evitata jekk il-pazjent jippreżenta ruħu b'deni akut jew mard respiratorju.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' vestronidase alfa f'pazjenti b'età 'l fuq minn 65 sena ma ġewx stabbiliti. L-ebda kors ta' doża alternattiva mhu rrakkomandat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

Indeboliment tal-kliwi u tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' vestronidase alfa f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi jew tal-fwied ma ġewx evalwati. L-ebda kors ta' doża alternattiva mhu rrakkomandat f'dawn il-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pożoloġija fil-popolazzjoni pedjatrika hija l-istess bhal fl-adulti. *Data* attwalment disponibbli hija deskritta f'sezzjoni 4.8 u sezzjoni 5.1.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu fil-vini biss.

Għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Il-volum dilwit totali tas-soluzzjoni għall-infużjoni għandu jingħata b'reġim ta' titrazzjoni tar-rata fuq tul ta' madwar 4 sigħat.

Ir-rata tal-infużjoni għandha tkun kif ġej: fl-ewwel siegħa, 2.5% tal-volum totali jrid ikun infuż, bil-bilanċ jiġi infuż matul it-tliet sigħat ta' wara. Kwalunkwe spazju mejjet (volum intern: dead space) tal-pajpijiet għandu jiġi meqjus biex ikun iżgurat li 2.5% tal-volum totali tal-infużjoni jkun mgħoddi goċ-ċirkolazzjoni tad-demem tal-pazjent matul l-ewwel siegħa tal-infużjoni. L-inqas rata mogħtija lill-pazjent fil-programm ta' żvilupp kliniku kienet ta' 0.5 mL/siegħa matul l-ewwel 30 minuta tal-infużjoni, segwita minn 1 mL/siegħa matul it-30 minuta suċċessivi, ugwali għal 0.75 mL bħala l-inqas volum totali infuż matul l-ewwel siegħa.

Tlaħlaħx il-pajp li fih vestronidase alfa sabiex jiġi evitat bolus rapidu ta' infużjoni ta' enzima. Minhabba r-rata baxxa ta' infużjoni, soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) addizzjonali tista' tingħata minn go pajp separat (piggyback jew tubu tat-tip Y) biex jinżamm fluss suffiċjenti fil-vini. Wara l-ewwel siegħa, ir-rata tista' tiżdied biex tiġi infuża l-bqija tas-soluzzjoni għall-infużjoni fuq 3 sigħat skont it-tolleranza u skont il-linji gwida tar-rata rrakkomandati f'Tabella 2.

Ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas, tkun interrotta temporanjament jew imwaqqfa f'każ ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4.).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (reazzjoni anafilattika) għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati f'sezzjoni 6.1 (ara sezzjoni 4.4.).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Trasmissibilità

Sabiex tittejjeb it-trasmissibilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Ġenerali

L-effetti tat-trattament b'vestronidase alfa għandhom ikunu evalwati perjodikament u t-twaqqif tat-trattament għandu jkun kkunsidrat f'każijiet fejn benefiċċji ċari (inkluż l-istabbilizzazzjoni

tal-manifestazzjonijiet tal-marda) mhumiex osservati. It-twaqqif tat-trattament jista' jikkawża aggravar sinifikanti tal-qagħda klinika tal-pazjent.

Hekk kif il-ħsara lill-organi terminali tiżdied maż-żmien, isir iktar diffiċli għat-trattament biex tregġa' lura l-ħsara jew turi xi titjib. It-tabib li qed jagħti t-trattament għandu jikkunsidra li l-ghoti ta' vestronidase alfa ma jaffettwax il-kumplikazzjonijiet irriversibbli (eż. deformitajiet skeletali). Vestronidase alfa, fl-esponiment osservat fil-bniedem, mhux mistenni li jaqbeż il-barriera bejn id-demm u l-moħħ u għaldaqstant mhuwiex mistenni li jaffettwa l-manifestazzjonijiet newroloġiċi tal-marda.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva inkluż l-anafilassi

Reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva, inkluż l-anafilassi, ġew irrappurtati b'vestronidase alfa; għaldaqstant, trattament mediku adegwat għandu jkun disponibbli meta jingħata vestronidase alfa (ara sezzjoni 4.8).

L-infużjoni għandha tkun evitata jekk il-pazjent jippreżenta ruħu b'deni akut jew mard respiratorju.

Hu rakkomandat li trattament minn qabel b'antiistamini mhux sedattivi, flimkien jew mingħajr antipiretiċi, jingħata 30-60 minuta qabel ma tinbeda l-infużjoni (ara sezzjoni 4.2).

Huwa importanti li vestronidase alfa jingħata skont l-iskeda tar-rata tal-infużjoni rakkomandata (ara Tabella 2 f'sezzjoni 6.6).

Jekk isehħu xi reazzjonijiet severi ta' sensitività eċċessiva, l-infużjoni ta' vestronidase alfa għandha titwaqqaf minnufih u t-trattament meħtieġ għandu jinbeda. L-immanigġjar ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għandu jkun ibbażat fuq is-severità tar-reazzjoni u jinkludi it-twaqqif temporanju jew għal kollox tal-infużjoni u/jew l-amministrazzjoni ta' iżjed antistamini, antipiretiċi, u/jew kortikosteroidi għar-reazzjonijiet ħfief jew moderati. Ikkonsidra infużjoni rapida ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għal tnaqqis fil-pressjoni u ossiġnu għall-ipoksja. Il-pazjenti għandhom ikunu osservati għal mill-inqas 60 minuta wara li tintemm l-infużjoni ta' vestronidase alfa.

Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati bis-sinjali u s-sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, u avżati biex ifittxu immedjatament trattament mediku f'każ li jsehħu dawn is-sinjali u sintomi. Ir-riskji u l-benefiċċji li jerga' jingħata vestronidase alfa mill-ġdid għandhom ikunu kkunsidrati wara reazzjoni severa ta' sensitività eċċessiva.

Kompressjoni tas-Sinsla tad-dahar/ċervikali

Kompressjoni tas-sinsla tad-dahar jew ċervikali hija komplikazzjoni magħrufa u serja tal-MPS VII. Waqt terapija enzimatika sostitutiva, danna lis-sinsla tad-dahar jista' jsehħ minhabba mobbiltà aħjar fl-ghonq u fl-ispina. Pazjenti b'MPS VII li qed jirċievu vestronidase alfa għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' kompressjoni tas-sinsla tad-dahar jew instabbiltà fl-ghonq inkluż uġiġh fl-ghonq jew fid-dahar, dgħufija tar-riglejn u d-dirghajn, tibdil fir-riflessi jew inkontinenza tal-awrina u tal-ippurgar. Il-pazjent għandu jfittex immedjatament trattament kliniku kif meħtieġ.

Dieta ristretta fis-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 17.8 mg ta' sodium f'kull kunjett u jingħata f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) (ara sezzjoni 6.6.). Għal kull kunjett li jingħata, inkluż il-volum korrispondenti ta' dilwent, it-tehid ta' sodium huwa ta' 35.5 mg ta' sodium. Dan l-ammont huwa ekwivalenti għal 1.8% tal-konsum massimu ta' kuljum ta' 2g sodium rakkomandat għal adult mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO). Vestronidase alfa huwa kkunsidrat li għandu ammont għoli ta' sodium. Dan għandu jiġi kkunsidrat waqt id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali f'pazjenti fuq dieta ta' sodium ikkontrollat jew f'dawk il-pazjenti li għandhom insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u li għandhom bżonn jillimitaw it-tehid ta' sodium u l-konsum totali tal-ilma.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Billi huwa proteina umana rikombinanti u l-azzjoni tiegħu ta' enzima hija fil-lizożomi, vestronidase alfa mhux mistenni li jagħmel interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali ohra.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' vestronidase alfa f'nisa tqal. Studji f'annimali b'vestronidase alfa ma jurux effetti diretti jew indiretti li jikkawgħunaw hsara fir-rigward tat-tqala, tal-iżvilupp tal-embriju-fetu, jew tal-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3.).

Bħala prekawzjoni, hu preferibbli li Mepsevii ma jintuzax waqt it-tqala, hlief meta l-benefiċċju potenzjali għall-omm jisboq ir-riskji teoretiċi potenzjali għall-fetu.

Treddigh

M'hemmx *data* minn studji f'nisa li qegħdin ireddgħu. Mhux magħruf jekk vestronidase alfa jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem, iżda l-espożizzjoni sistematika permezz tal-halib tas-sider mhijiex mistennija. Minhabba fin-nuqqas ta' *data* fil-bniedem, vestronidase alfa għandu jingħata lil mara li qed tredda' biss jekk il-benefiċċju potenzjali ta' vestronidase alfa għall-omm u l-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija jisbqu r-riskji teoretiċi potenzjali għat-tarbija.

Fertilità

M'hemmx *data* fil-bniedem dwar l-effett ta' vestronidase alfa fuq il-fertilità. Studji f'annimali b'vestronidase alfa ma jindikaw l-ebda effett fuq il-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mepsevii m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-iktar komuni minn 4 provi kliniċi f'pazjenti ttrattati b'vestronidase alfa kienu raxx (17.4%), urtikarja (17.4%), ħruġ ta' likwidu mis-sit tal-infużjoni (17.4%), reazzjoni anafilattojda (13%), nefha fis-sit tal-infużjoni* (8.7%), ħakk (8.7%) u dijarea (8.7%). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ta' severità baxxa jew moderata.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

L-assessjar ta' reazzjonijiet avversi kien ibbażat fuq l-użu fi 23 pazjent minn 4 provi kliniċi, b'etajiet bejn 5 xhur u 25 sena, li rċewew vestronidase alfa f'doži ta' mhux aktar minn 4 mg/kg darba kull ġimgħtejn għal mhux aktar minn 187 ġimgħa. Dsatax-il pazjent kellhom inqas minn 18-il sena.

Tabella 1 telenka r-reazzjonijiet avversi rrapportati minn 4 provi kliniċi fi 23 pazjent ittrattati b'Mepsevii.

Ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Orgni u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), u rari ħafna ($< 1/10000$).

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti ttrattati b'Mepsevii

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Terminu Ppreferut MedDRA (PT)	Frekwenza
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni anafilattojda	Komuni hafna
Disturbi fis-sistema nervuża	Konvulżjoni febrili*	Komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Urtikarja Raxx** Prurite	Komuni hafna Komuni hafna Komuni
Disturbi ġenerali u reazzjonijiet fis-sit ta' mnejn jinghata	Ħruġ ta' likwidu mis-sit tal-infużjoni*** Nefha fis-sit tal-infużjoni****	Komuni hafna Komuni

*Irreferi għad-deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula għal dettalji dwar il-konvulżjoni febrili rrapportata f'1 minn 23 pazjent fil-prova.

** Raxx jinkludi PTs raggruppati ta' raxx, raxx papulari, raxx pruritiku, raxx makulo-papulari, papuli, u makuli

*** Ħruġ ta' likwidu mis-sit tal-infużjoni tinkludi PT wieħed ta' ħruġ ta' likwidu

**** Reazzjoni avversa waħda ta' nefha periferali hi inkluża mal-frekwenza tan-nefha fis-sit tal-infużjoni peress li l-każ hu kklassifikat bħala kwistjoni relatata mal-kateter ġol-vina.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Konvulżjoni febrili

Pazjent wieħed li kien qed jirċievi doża ta' 4 mg/kg ta' vestronidase alfa esperjenza konvulżjoni febrili waqt it-trattament f'gimgha numru 66, fi żmien 3 ijiem ta' tilqim kontra d-differite, it-tetnu u l-pertussi. L-infużjoni giet imwaqqfa, il-pazjent irċieva antikonvulsanti, antipiretiċi u antibijotiċi, u l-konvulżjoni febrili sfiat rizzolta. Sussegwentament il-pazjent reġa' ngħata l-istess medikament mingħajr rikorrenza u kompli bit-trattament ta' vestronidase alfa. Dan il-każ kien assessjat bħala possibbilment relatat ma' vestronidase alfa minhabba l-assocjazzjoni temporali mal-infużjoni.

Immunogenicità

Tmintax minn 23 pazjent (78%) minn 4 provi kliniċi żviluppaw antikorpi (ADA), kontra beta-glucuronidase uman rikombinanti (rhGUS), u għaxra minnhom komplew żviluppaw antikorpi newtralizzanti (NAb) almenu f'okkażjoni waħda, imma mhux b'mod konsistenti maż-żmien. M'hemm l-ebda korrelazzjoni definittiva bejn it-titer tal-antikorpi u l-iżvilupp ta' antikorp newtralizzanti. Fil-maġġoranza tal-pazjenti, tendenza ta' immunogenicità attenwata ma' esponiment kroniku kienet issuggerita minn tnaqqis fit-titri ta' antikorpi maż-żmien fuq trattament kontinwu. Il-preżenza ta' ADA (mhux-NAb u NAb) ma jidhirx li għandha effett fuq tnaqqis tal-marker farmakodinamiku, glycosaminoglycans awrinarji (uGAGs) u żvilupp ta' reazzjonijiet ta' ipersensittività inkluż reazzjonijiet assoċjati ma' infużjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medikinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medikinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza b'doži eċċessivi ta' vestronidase alfa. Għall-immaniġjar ta' reazzjonijiet avversi, ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

5. PROPJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Propjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħra tal-passaġġ alimentari u tal-metaboliżmu, enzimi,
Kodiċi ATC: A16AB18

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mukopolisakkaridożi VII hija disturb fil-ħażna ta' liżożomi kkaratterizzata minn nuqqas ta' beta-glucuronidase (GUS) li tirriżulta f'akkumulazzjoni ta' glycosaminoglycans (GAGs) f'ċelloli fil-ġisem kollu li twassal għal dannu f' diversi sistemi ta' tessuti u organi.

Vestronidase alfa hu forma rikombinanti ta' GUS uman u hu intenzjonat li jipprovdi l-enzima GUS b'mod esoġenu għall-assorbiment mill-liżożomi ċellulari u l-kataboliżmu sussegwenti tal-GAGs akkumulati fit-tessuti affettwati.

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-program kliniku ta' vestronidase alfa kien jinkludi 23 pazjent b'MPS VII li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, minn 4 provi kliniċi, b'etajiet bejn 5 xhur sa 25 sena, li rċewew vestronidase alfa f'dożi ta' mhux aktar minn 4 mg/kg darba kull ġimagħtejn għal mhux aktar minn 187 ġimgha. Dsatax-il pazjent kellhom inqas minn 18-il sena.

L-istudji 301 u 202

Fi prova każwali, multiċentrika, blind-start, single-crossover ta' fażi 3, bi placebo bħala kontroll (studju UX003-CL301, magħruf bħala studju 301), 12 il pazjent b'MPS VII irċewew vestronidase alfa 4 mg/kg kull ġimagħtejn għal 24 sa 48 ġimgha. Il-pazjenti kienu magħżula każwalment b'mod għami f'4 gruppi: 3 pazjenti rċewew vestronidase alfa immedjatement għal 48 ġimgha (Grupp A), 3 pazjenti rċewew placebo għal 8 ġimghat imbagħad vestronidase alfa għal 40 ġimgha (Grupp B), 3 pazjenti rċewew placebo għal 16-il ġimgha imbagħad vestronidase alfa għal 32 ġimgha (Grupp C), u 3 pazjenti rċewew placebo għal 24 ġimgha imbagħad vestronidase alfa għal 24 ġimgha (Grupp D). Il-pazjenti li kienu rreġistrati fi studju 301 kienu eliġibbli li wara jkunu trasferiti fi studju UX003-CL202 (magħruf bħala studju 202), li huwa prova ta' estensjoni open-label li fih il-pazjenti rċewew dożi addizzjonali ta' 4 mg/kg ta' vestronidase alfa fil-vina, ġimgha iva u ġimgha le, għal mhux aktar minn 144 ġimgha. Għaxar pazjenti qalbu direttament mit-tmiem ta' studju 301 għal ġimgha 0 ta' studju 202 filwaqt li 2 pazjenti (17%) kellhom pawżi fit-trattament qabel irreġistraw fi studju 202.

Mit-12-il pazjent irreġistrati fl-istudju CL301, 4 kienu rġiel u 8 kienu nisa u l-età kienet tvarja minn 8 snin sa 25 sena (valur medjan 14-il sena). Disa' pazjenti kienu iżgħar minn 18-il sena. Id-dijanjożi ta' MPS VII kienet ikkonfermata bl-assaġġ tal-attività tal-enzima GUS f'5 pazjenti, bil-ġenotipar fi 3 pazjenti, u permezz tal-assaġġ tal-enzima kif ukoll bil-ġenotipar f'4 pazjenti. Pazjenti b'MPS VII li rċewew trattament ta' Trapjant taċ-Ċellola Staminali Ematopojetiku (Hematopoietic Stem Cell Transplant) kienu esklużi minn dan l-istudju. Il-popolazzjoni estremament żgħira ta' pazjenti b'MPS VII globalment ineċessitat ir-reġistrazzjoni tal-pazjenti kollha li setgħu jipparteċipaw f'din il-prova klinika, li rriżulta fi grupp varjabbli ħafna. Il-punti tat-tmiem kliniċi ma setgħux ikunu assessjati f'xi pazjenti kawża tal-firxa tal-marda, l-età, jew il-livell ta' konjizzjoni tagħhom (23 minn 72 valutazzjoni [~32%] f'6 dominji għal 12-il pazjent ma setgħux ikunu evalwati fil-linja bażi).

Il-punt tat-tmiem primarju kien it-tnaqqis f'perċentwali fit-tneħħija ta' GAG fl-awrina (Dermatan Sulfate, DS) qabel u wara 24 ġimgha ta' trattament b'vestronidase alfa. Il-punt tat-tmiem sekondarju ewlieni kien il-puntegġ ta' multi-domain clinical responder index (MDRI) li jikkonsisti f'sitt dominji [test tal-mixi ta' sitt minuti (six-minute walk test: 6MWT), il-kapaċità vitali furzata (forced vital capacity: FVC), flessjoni tal-ispalla (shoulder flexion), l-akutezza viżwali, il-Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency (BOT-2) għall-fine motor u gross motor function] wara 24 ġimgha ta' trattament

u l-puntegġ totali tal-għeja kif inhu mkejje mill-Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL).

Differenzi importanti minimi (MIDs) kienu speċifikati minn qabel għas-sitt dominji MDRI kif ukoll l-għeja, li huma: 6MWT (≥ 23 metru $\geq 10\%$ bidla mil-linja bażi), FVC (5% bidla assoluta jew 10% bidla relattiva mil-linja bażi f'FVC%pred), flessjoni tal-ispalla (bidla ta' 20 grad fil-firxa ta' moviment taż-żewġt ispalet), akutezza viżwali, (3 linji (ikkoreġut, iż-żewġt għajnejn)), BOT-2 fine motor (preċiżjoni fine motor: bidla ta' 0.72, u desterità manwali: bidla ta' 1.47), BOT-2 gross motor (bilanċ: 0.57, u l-veloċità u l-aġilità fil-ġiri: 0.59), u għeja (10 punti mill-iskor totali).

Il-punt tat-tmiem primarju: tnaqqis ta' uGAG

Wara 24 ġimgha ta' trattament b'vestronidase alfa, tnaqqis rapidu u sostnut, sinifikat hafna fit-tneħħija ta' uGAG (DS) kien mil-huq b'bidla perċentwali medja f'LS($\pm$ SE) ta' -64.82% ($\pm 2.468\%$) ($p < 0.0001$). It-12-il pazjent kollha rrispondew, kif kien speċifikat minn qabel b'hala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-uGAG f'tal-aqnas vista waħda matul l-ewwel 24 ġimgha tat-trattament. Barra minn hekk, ir-rispons uGAG (bidla % mill-ġimgha tal-istudju 0) juri tnaqqis ta' kobor simili fil-uGAG fil-gruppi kollha wara li nqalbu għat-trattament attiv. It-tnaqqis f'uGAG DS li ġie osservat fi studju 301 kien sostnut meta l-pazjenti ($n=12$) qalbu għall-estensjoni Studju 202 u rċievew vestronidase alfa għal total sa 3.6 snin bejn iż-2 studji. It-tnaqqis fl-eliminazzjoni ta' uGAG DS inkiseb b'bidliet perċentwali medji fil-LS (SE) ta' -62% (4.9%) fi studju 202 ġimgha 0 u -58% (7.2%) f'ġimgha 48 ($n=10$). F'pazjenti li komplew lil hinn minn studju 202 ġimgha 48, it-tnaqqis perċentwali medju f'uGAG DS kien ikbar minn 70 % fil-viżti ta' valutazzjoni sussegwenti kollha matul studju 202 ġimgha 144 ($n=4$).

Punt tat-tmiem sekondarju ewlieni: multi-domain clinical responder index (MDRI) u test tal-,mixi ta' 6 minuti (6MWT)

Għall-punti tat-tmiem (sekondarji) kliniċi, risposti benefiċċjali kienu osservati għalkemm mhux fil-pazjenti kollha. Wara 24 ġimgha ta' trattament b'vestronidase alfa fi studju 301, ir-riżultati ġenerali tal-MDRI, kemm l-analiżi speċifikati minn qabel kif ukoll dawk post-hoc (6 dominji MDRI flimkien mad-dominju tal-għeja), kienu pożittivi, b'żieda ta' +0.5 dominji ($p=0.0527$) u +0.8 dominji ($p=0.0433$) inkluż l-għeja, rispettivament (t-test). Għal pazjenti li komplew fl-istudju 202, ġie osservat titjib medju (SD) f'MDRI f'ġimgha 24 (+0.7 [1.01] dominji) u f'ġimgha 48 (+0.9 [1.30] dominji).

Għal 6MWT, id-distanza żdiedet mil-linja bażi għal ġimgha 24 tat-trattament fi studju 301 b'LS medju ($\pm$ SE) ta' 20.8 m (± 16.75 m) f'9 pazjenti li setgħu jwettqu l-valutazzjoni fil-linja bażi u tal-inqas viżta waħda wara l-linja bażi. 6 pazjenti kellhom riżultati ta' 6MWT f'ġimgha 24 tat-trattament. Tlieta minn dawn (50%) laħqu l-MID iddefinit minn qabel f'ġimgha 24 tat-trattament u kellhom titjib sostnut fil-mixi ta' 65 metru, 80 metru u 83 metru. Għal pazjenti li komplew fl-istudju 202, 8 pazjenti setgħu jwettqu s-6MWT f'ġimgha 48. Ir-riżultati ta' 6MWT sostnuti ġew osservati b'distanza medja ta' 308.4 m (medda: 80-556), għal żieda medja (SE) mil-linja bażi ta' studju 301 ta' 19.0 m (16.4 m).

Investigazzjonijiet oħra

Studju UX003-CL201 (magħruf b'hala studju 201) kien prova esploratorja tad-doża, single-arm, open-label, li rreġistra tliet pazjenti b'MPS VII, b'firxa ta' etajiet minn 5 snin sa 25 sena. Wara esponiment ta' 120 ġimgha għal vestronidase alfa, pazjent wiehed wera titjib ta' 21% fuq il-linja bażi fil-kapaċità vitali furzata (forced vital capacity FVC% prevista) waqt ittestjar tal-funzjoni pulmonari flimkien ma' titjib ta' 105 metri fil-6MWT. Żewġ pazjenti oħra b'epatosplenomegalija fil-linja bażi kellhom tnaqqis fil-volum tal-fwied (24% u 53%) u l-volum tal-milsa (28% u 47%) wara 36 ġimgha ta' trattament.

Studju UX003-CL203 (magħruf b'hala studju 203) kien studju, open-label, single arm mhux ikkontrollat li rreġistra tmien pazjenti ta' inqas minn 5 snin li rċievew vestronidase alfa b'doża ta' 4 mg/kg kull ġimagħtejn għal perjodu ta' trattament ta' 48 ġimgha u sa 240 ġimgha addizzjonali matul perjodu ta' kontinwazzjoni mhux obbligatorju. L-istudju evalwa tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-GAG awrinarju, il-veloċità tat-tkabbir u l-epatosplenomegalija.

Tnaqqis uGAG

Trattament b'vestronidase alfa rriżulta fi tnaqqis sinifikanti ($p < 0.0001$) rapidu u sostnut f'eskrezzjoni uGAG DS b'percentwal medju (SE) LS ta' -60% (6.6) f'gimgha 4 li kien sostnut għal -61% (6.4) f'Gimgha 48. Pazjenti li daħlu fil-perjodu ta' kontinwazzjoni sa gimgha 132 esperjenzaw aktar tnaqqis f'uGAG DS.

Tkabbir

Fil-linja bażi, it-8 pazjenti kollha kellhom tkabbir indebolit. Il-puntegġ-z tat-tul bil-wieqfa medju (SD) tjeib mil-linja bażi b'+0.196 (0.30) fil-gimgha 48. Tendenza mhux sinifikanti lejn veloċità miżjuda fit-tkabbir għet osservata wara trattament b'vestronidase alfa, minn puntegġ-z medju (SD) ta' -2.59 (1.49) fil-linja bażi għal -0.392 (2.10) wara l-linja bażi ($p = 0.27$).

Epatomegalija

Il-pazjenti b'epatomegalija vvalutata b'eżaminazzjoni b'ultrasound fil-linja bażi ($n = 3/8$) kellhom daqs tal-fwied imnaqqas għal fi hdan il-medda normali għall-età u s-sess qabel it-terminazzjoni tal-istudju.

Ċirkustanzi eċċezzjonali

Dan il-prodott mediċinali għe awtorizzata taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari, kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull informazzjoni ġdida li tista' toħroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Propjetajiet farmakokinetiċi

Il-propjetajiet farmakokinetiċi ta' vestronidase alfa kienu evalwati f'total ta 23 pazjent b' MPS VII inkluż 19-il pazjent pedjatriku u 4 adulti minn 3 provi kliniċi. Wara dożaġġ ripetut ta' 4 mg/kg, gimgha iva u gimgha le, il-konċentrazzjoni massima fis-serum (C_{max}) kienet ta' 17.3 ± 9.6 mcg/mL (medja $\pm$ d.s.; firxa: 4.7 sa 35.7 mcg/mL) u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni-hin minn hin ta' żero sal-aħħar konċentrazzjoni li tista' titkejjel (AUC_{0-t}) kienet 50.9 ± 32.2 mcg*h/mL (medja $\pm$ s.d.; firxa: 17.4 sa 153 mcg*h/mL). Il-propjetajiet farmakokinetiċi ta' vestronidase alfa huma dipendenti fuq il-hin b'dożi repetuti. Id-data farmakokinetika limitata fi stat konstanti tissuggerixxi żieda proporzjonali tad-doża fl-esponiment għall-vestronidase alfa fuq il-firxa tad-doża ta' 1 - 4 mg/kg gimgha iva u gimgha le.

Distribuzzjoni

Wara dożaġġ ripetut ta' 4 mg/kg, gimgha iva u gimgha le, f'pazjenti b'MPS VII, il-medja $\pm$ standard deviation tal-volum totali tad-distribuzzjoni (V_{ss}) kien 0.26 ± 0.13 L/kg (firxa: 0.10 sa 0.60 L/kg).

Bijotrasformazzjoni

Vestronidase alfa huwa enzim uman rikombinanti u għalhekk hu eliminat b'degradazzjoni proteolitika f'peptidi żgħar u aċidi amminiċi.

Eliminazzjoni

Wara dożaġġ ripetut ta' 4 mg/kg, gimgha iva u gimgha le, f'pazjenti b'MPS VII, il-medja $\pm$ standard deviation tat-tnehhija totali (total clearance CL) kien 0.079 ± 0.045 L/kg (firxa: 0.038 sa 0.20 L/s/kg); il-medja $\pm$ standard deviation tal-half-life tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$) kien 2.6 ± 0.6 hours (firxa: 0.9 sa 3.6 il siegħa).

Eskrezzjoni

Studji ta' eskrezzjoni ma twettqux fil-bniedem. Vestronidase alfa mhux mistenni li jkun eliminat permezz ta' tnehhija renali jew mal-ippurgar.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bniedem ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doża waħda fil-firien, effett tossiku minn doži repetuti fi ġrieden u xadini ġovanili b'MPS VII, il-fertilità u l-iżvilupp embrijo-fetali fir-firien u l-fniek, u l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien.

Ma twettqux studji biex jivvalutaw il-potenzjal ġenotossiku u karċinoġeniku ta' vestronidase alfa. Fuq bażi tal-mekkaniżmu tal-azzjoni, rhGUS mhux mistenni li jkun tumorgeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Sodium chloride
Histidine
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi jithallat ma' prodotti mediċinali oħra hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Wara d-dilwizzjoni

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tal-prodott mediċinali dilwit kienu murija sa 36 siegħa f'temperatura tal-frigġ ta' 2 °C – 8 °C segwit minn massimu ta' 6 sigħat f'temperatura tal-kamra sa temperatura massima ta' 25 °C.

Mill-aspett ta' sigurtà mikrobijoloġika, il-prodott dilwit għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-perjodu ta' hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jagħmel użu minnu, imma normalment m'għandux ikun itwal minn 36 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C segwit minn massimu ta' 6 sigħat f'temperatura tal-kamra sa massimu ta' 25 °C.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet tal-hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunnett tal-ħġieġ mhux ikkulurit (Tip I) b'tapp tal-lastku b'kisja ta' fluoro-resin, u mghotti b'sigill tal-aluminju b' tapp tal-plastik li jista' jinqala'.

Id-daqs tal-pakkett: Kunnett wieħed li fih 5 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull kunjett ta' Mepsevii huwa maħsub biex jintuża darba biss. Mepsevii jrid jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjonijiet ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) permezz ta' teknika aseptika skont l-istadji deskritti hawn taht. Is-soluzzjoni dilwita għall-infużjoni għandha tkun mogħtija lill-pazjenti permezz ta' borża u sett tal-infużjoni b'livell baxx ta' proteini li jorbtu (borża li ma fihix di (2-ethylhexyl) phthalate [DEHP] tista' tintuża) u l-użu ta' sett tal-infużjoni mġammar b'filtru fil-pajp, b'livell baxx ta' proteini li jorbtu ta' 0.2 µm huwa rrakkomandat.

1. Stabilixxi n-numru ta' kunjetti li jridu jiġu dilwiti abbażi tal-piż attwali tal-pazjent u d-doża rrakkomandata ta' 4 mg/kg, billi tuża il-kalkoli li ġejjin (a-b):
 - a. Id-doża totali (mg) = il-piż tal-Pazjent (kg) x 4 mg/kg (id-doża rrakkomandata)
 - b. In-numru totali ta' kunjetti = Id-doża totali (mg) diviża b'10 mg/kunjett
2. Arrotonda r-riżultat sal-kunjett mimli li jmiss u oħroġ in-numru ta' kunjetti li hemm bżonn (irreferi għal Tabella 2) minn ġol-frigġ biex ikunu jistgħu jilhqgħu t-temperatura tal-kamra sa temperatura massima ta' 25 °C. Issaħħanx, tpoġġix fil-microwave u tħarrixx il-kunjetti.
 - a. Volum (mL) tad-doża kkalkulata = Id-doża totali (mg) diviża mill-konċentrazzjoni ta' 2 mg/mL
3. Iddilwi d-doża kkalkulata 1:1 billi tuża volum ugwali ta' soluzzjoni għall-injezzjoni għall-infużjoni ġol-vina ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Il-volum totali tal-infużjoni hu bbażat fuq id-doża u l-volum totali ta' Mepsevii (irreferi għal Tabella 2). Id-doża kkalkulata hawn fuq dilwita 1:1 f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għandha tkun miżjuda ġo borża tal-infużjoni vojta u ġdida. Il-preparazzjoni tad-dilwizzjoni għandha ssir fit-temperatura tal-kamra.
4. Qabel ma jingħbed Mepsevii mill-kunjett, ispezzjona viżwalment għal frak u telf tal-kulur. Is-soluzzjoni kkonċentrata għall-infużjoni ta' Mepsevii għandha tkun bla kulur sa kemxejn safranija. Tużax jekk is-soluzzjoni tilfet il-kulur jew jekk hemm xi frak fis-soluzzjoni.
5. Bil-mod iġbed Mepsevii minn numru ta' kunjetti li hemm bżonn waqt li tagħmel attenzjoni biex tevita ċaqliq eċċessiv u xi arja jew rawgħa. Għandha tintuża labra li hi kbira biżżejjed (18 gauge) biex tnaqqas il-bżieġaq fis-soluzzjoni.
6. Bil-mod żid Mepsevii fil-borża tal-infużjoni waqt li toqgħod attent li tevita ċ-ċaqliq, u tiżgura il-kuntatt ta' likwidu ma' likwidu mingħajr ma tiffurma bżieġaq jew turbulenza.
7. Ċaqlaq b'mod ġentili l-borża tal-infużjoni sabiex tiżgura d-distribuzzjoni adattata tal-Mepsevii. Thawwadx is-soluzzjoni.

Tabella 2. L-iskeda tar-rata tal-infużjoni rakkomandata skont il-piż tal-pazjent għall-ghoti tal-Mepsevii fid-doża rakkomandata ta' 4 mg/kg

Firxa tal-piż tal-pazjent (kg)	Firxa tad-doża totali ta' Mepsevii (mg)	Il-volum totali ta' Mepsevii (irrawndjat) (mL)	Numru totali ta' kunjetti ta' Mepsevii	Il-volum totali tal-infużjoni (mogħti fuq 4 sigħat) (mL)	Rata tal-infużjoni għall-1^{el} siegħa (2.5%) (mL/s)	Rata tal-infużjoni fit-3 sigħat ta' wara (97.5%/3) (mL/s)
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

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1301/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 Awissu 2018

Data tal-aħħar tiġdid: 28 Lulju 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRAJN TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Il-Ġermanja

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta'referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljata fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP. RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont

l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data ta' skadenza
Sabiex tinkiseb <i>data</i> fit-tul dwar l-effettività u s-sigurtà tat-trattament b'Mepsevii u biex tiġi kkaratterizzata l-mucopolysaccharidosis VII sħiħa, inkluża l-varjabbiltà tal-manifestazzjoni klinika, il-progressjoni u l-istorja naturali, l-MAH huwa mitlub li jissottometti r-riżultati ta' studju bbażat fuq sors adegwat ta' <i>data</i> li ġejja minn programm ta' monitoraġġ tal-mard ta' pazjenti b'mapopolysaccharidosis VII.	Rapporti li għandhom jiġu sottomessi bħala parti mill-valutazzjoni mill-ġdid annwali

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Mepsevii 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
vestronidase alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' konċentrat sterili fih 2 mg ta' vestronidase alfa. Kull kunjett ta' konċentrat ta' 5 mL fih 10 mg ta' vestronidase alfa (10 mg/5 mL) .

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Sodium chloride
Histidine
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

10 mg/5 mL

Kunjett wiehed (5mL)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Biex jintuża darba biss.
Użu għal ġol-vini wara dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**7. TWISSIJA(IET)SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-frigġ.
Tagħmlux fil-frیža.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1301/000

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**TABELLA TAL-KUNJETT****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Mepsevii 2 mg/mL konċentrat sterili
vestronidase alfa
Użu għal ġol-vini wara dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Biex jintuża darba biss.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg/5 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Mepsevii 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni vestronidase alfa

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhumx elenkati f'dan il-fuljett (ara sezzjoni 4).

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Mepsevii u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Mepsevii
3. Kif jingħata Mepsevii
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen -Mepsevii
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Mepsevii u għalxiex jintuża

X'inhu Mepsevii

Mepsevii fih enżima li jisimha vestronidase alfa. Dan jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejja terapiji enzimatiċi sostituttivi. Hu użat f'adulti u tfal ta' kull età li għandhom MPS VII biex jiġu ttrattati l-manifestazzjonijiet mhux newroloġiċi tal-marda (mukopolisakkaridożi VII, magħrufa wkoll bħala s-Sindromu ta' Sly).

X'inhu MPS VII

MPS VII hija marda li sseħħ f'xi familji, fejn il-ġisem ma jipproduċix biżżejjed enżima msejja beta-glucuronidase.

- Dan l-enżima jgħin sabiex jitkissru tipi ta' zokkor fil-ġisem imsejja mukopolisakkaridi.
- Il-mukopolisakkaridi huma magħmula fil-ġisem u jgħinu fil-formazzjoni tal-ghadam, il-qarquċa, il-ġilda, u l-għeruq.
- Dawn it-tipi ta' zokkor huma rriċiklati l-hin kollu – isiru l-godda u l-qodma jitkissru.
- Jekk ma jkunx hemm biżżejjed beta-glucuronidase, partijiet minn dawn it-tipi ta' zokkor jakkumulaw fiċ-ċelloli, u ssir ħsara fil-ġisem.

Kif jahdem Mepsevii

Din il-mediċina tiehu post beta-glucuronidase – dan jgħin biex jitkisser iz-zokkor li jingabar fit-tessuti ta' nies li għandhom MPS VII.

- It-trattament jista' jtejjeb diversi sinjali u sintomi tal-marda, bħal diffikultajiet fil-mixi u gheja.

Jekk it-trattament jinbada kmieni fit-tfal dan jista' jwaqqaf il-marda milli tmur għall-aġar u jnaqqas il-ħsara permanenti.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata l-Mepsevii

M'ghandekx tinghata Mepsevii

- Jekk qatt kellek reazzjoni allergika severa għal vestronidase alfa jew kwalunkwe ingredjent ieħor ta' din il-medicina (elenkati f' sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib qabel ma tinghata Mepsevii.

L-effetti tat-trattament b'vestronidase alfa għandhom ikunu evalwati perijodikament u t-twaqqif tat-trattament għandu jkun kkunsidrat f'każijiet fejn benefiċċji ċari (inkluż l-istabbilizzazzjoni tal-manifestazzjonijiet tal-marda) mhumiex osservati. It-twaqqif tat-trattament jista' jikkawża aggravar sinifikanti tal-qagħda klinika.

Għandu jkun ikkunsidrat jekk l-ġhoti ta' vestronidase alfa ma jaffettwax il-kumplikazzjonijiet irriversibbli (eż. deformitajiet skeletali).

Oqgħod attent għall-effetti sekondarji waqt jew ftit wara l-infużjoni ta' Mepsevii

- Jista' jkollok effetti sekondarji waqt li tkun qed tinghata Mepsevii jew sa jum wara. Dawn l-effetti sekondarji huma sejha reazzjonijiet għall-infużjoni għaliex huma kkawżati mill-infużjoni (drip) tal-medicina. Jistgħu jinkludu reazzjoni allergika (ara sezzjoni 4). Jekk ikollok reazzjoni għall-infużjoni, **tkellem mat-tabib tiegħek immedjatament**.
- Jekk ikollok reazzjoni allergika waqt l-infużjoni t-tabib tiegħek jista' jkun li jnaqqas ir-rata, jew iwaqqaf l-infużjoni tiegħek. It-tabib tiegħek għandu mnejn jagħtik (jew diġà tak) xi medicini oħra biex jimmaniġġja r-reazzjoni allergika bħal antiistaminiċi, jew kortikosteroidi jew antipiretiċi, medicini biex tnaqqas id-deni.

Sintomi oħra li trid toqgħod attent għalihom

- Jekk ikollok uġiġh fl-ghonq jew fid-dahar, thoss dirgħajk jew saqajk imtarrxin, jew ikollok nuqqas ta' kontroll biex tgħaddi l-awrina jew l-ippurgar, **tkellem mat-tabib tiegħek immedjatament**. Dawn il-problemi jistgħu jkunu sinjali tal-marda u jistgħu jkunu kkawżati minn pressjoni fuq is-sinla tad-daharek.

Medicini oħra u Mepsevii

Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew għandek mnejn tiehu xi medicini oħra.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib qabel tuża din il-medicina.

M'intix se tinghata Mepsevii jekk inti tqila sakemm m'hemmx hteġa ċara u neċessarja għat-trattament. Iddiskuti mat-tabib tiegħek dwar jekk il-benefiċċji li tuża Mepsevii humiex akbar mir-riskji potenzjali għat-tarbija tiegħek fil-ġuf. Dan peress li m'hemmx esperjenza dwar l-użu ta' Mepsevii fit-tqala.

Mhux magħruf jekk Mepsevii jgħaddix fil-ħalib tas-sider, iżda mhux mistenni li l-medicina tgħaddi għat-tarbija tiegħek. Iddiskuti mat-tabib tiegħek dwar jekk il-benefiċċji li tuża Mepsevii humiex akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija tiegħek waqt it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mepsevii mhux mistenni li jkollu effett fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni.

Mepsevii għandu s-sodium

Din il-medicina fiha 17.8 mg ta' sodium (il-komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) f'kull kunjett ta' 5 mL, u hi mogħtija bis-sodium chloride 9 mg/mL bħala dilwent. Kull kunjett mgħoti huwa għalhekk ekwivalenti għal 1.8% tal-konsum massimu ta' sodium fid-dieta ta' kuljum irrakkomandat għal adult. Hu dan f'konsiderazzjoni jekk qiegħed fuq dieta ta' sodium ikkontrollat.

3. Kif jinghata Mepsevii

It-trattament b'Mepsevii għandu jinbeda u jkun immonitorjat mit-tabib tiegħek.

- It-tabib jew infermier tiegħek ser jagħtik Mepsevii permezz ta' infużjoni (drip) go vina.
- Il-medicina trid tkun dilwita qabel ma tinghata.
- It-tabib tiegħek għandu mnejn jagħtik (jew diġà tak) xi medicini biex jimmaniġġja r-reazzjoni allergika bħal antiistaminiċi, jew kortikosteroidi jew antipiretiċi, medicini biex tnaqqas id-deni.

Doża

Id-doża li tirċievi hija bbażata fuq kemm tiżen.

- Id-doża rrakkomandata hi ta' 4 mg għal kull kg piż tal-ġisem.
- Id-doża hi mogħtija kull ġimagħtejn permezz ta' drip ġol-vina (infużjoni fil-vina).
- Kull infużjoni tinghata fuq madwar 4 sigħat.

Jekk tinghata aktar Mepsevii milli suppost

Mepsevii jinghatalek u huwa mmonitorjat mit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja li ngħatat id-doża t-tajba u jieħu azzjoni kif meħtieġ.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji kienu osservati primarjament waqt li l-pazjenti kienu qed jinghataw il-medicina jew fi żmien jum wara l-infuzjoni (reazzjonijiet għall-infuzjoni).

Effetti sekondarji serji

Reazzjoni allergika severa (Komuni ħafna: tista' taffettwa iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

Kellem lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek immedjatement jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji ta' reazzjoni allergika severa (reazzjoni anafilattojde). L-infuzjoni se titwaqqaf immedjatement u t-tabib tiegħek għandu mnejn jagħtik (jew diġà tak) xi medicini oħra biex jimmaniġġja r-reazzjoni allergika bħal antistaminiċi, jew kortikosteroidi jew antipiretiċi, medicini biex tnaqqas id-deni. Is-sintomi ta' reazzjoni allergika severa jistghu jinkludu qtugħ ta' nifs, tharhir, diffikultà biex tiehu n-nifs, u nefha tal-wiċċ u l-ilsien.

Effetti sekondarji oħrajn

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji – jista' jkun għandek bżonn trattament mediku immedjat:

Effetti sekondarji **komuni ħafna** (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Urtikarja
- Raxx
- Nefha fis-sit tal-infuzjoni li tinkludi tnixxija għal got-tessut madwar il-vina (nefha fis-sit tal-infuzjoni jew ħruġ ta' likwidu mis-sit tal-infuzjoni)

Effetti sekondarji **komuni** (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Hakk fil-ġilda (prurite)
- Ippurgar mahlul (dijarea)
- Deni b'kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli tal-wiċċ jew tal-idejn jew is-saqajn (konvulżjoni febrili)
- Nefha madwar is-sit tal-infuzjoni

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhumx elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen -Mepsevii

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuha:

- Aħżen fi frigġ (2 °C sa 8 °C).
- Tagħmlux fil-friża.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tużax din il-medicina jekk ikun fiha xi frak li jidher.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Mepsevii

- Is-sustanza attiva hi vestronidase alfa. Kull mL tal-konċentrat fih 2 mg ta' vestronidase alfa. Kull kunjett ta' konċentrat ta' 5 mL fih 10 mg ta' vestronidase alfa.
- Is-sustanzi l-oħra huma: sodium dihydrogen phosphate dihydrate, sodium chloride, histidine, polysorbate 20, u ilma għall-injezzjonijiet (għas-sodium, ara sezzjoni 2 taht "Mepsevii għandu s-sodium").

Kif jidher Mepsevii u l-kontenut tal-pakkett

Mepsevii jiġi bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili). Il-konċentrat hu bla kulur għal kemxejn safrani u jrid ikun ħieles minn kull frak viżibbli. Jiġi f'kunjett tal-ħġieġ trasparenti b'tapp tal-lastku u sigill tal-aluminju b'għatu tal-plastik.

Id-daqs tal-pakkett: Kunjett 1 ta' 5 mL

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Il-Ġermanja

Il-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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./Τηλ/Пuh/Сími: + 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)

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar SSSS}.

Din il-mediċina kienet awtorizzata taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari, kien impossibl li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull informazzjoni ġdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.
