

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 2 mg westronidazy alfa*. Jedna fiolka zawierająca 5 ml koncentratu, zawiera 10 mg westronidazy alfa.

*Westronidaza alfa to rekombinowana postać ludzkiej beta-glukuronidazy (rhGUS), która jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA z zastosowaniem hodowli komórek jajnika chomika chińskiego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jedna fiolka zawiera 17,8 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).
Roztwór bezbarwny lub o barwie jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Mepsevii jest wskazany w leczeniu pozaneurologicznych objawów mukopolisacharydozy typu VII (MPS VII; zespół Sly'ego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być nadzorowane przez członka fachowego personelu medycznego, mającego doświadczenie w prowadzeniu pacjentów z MPS VII lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi. Westronidaza alfa powinna być podawana przez odpowiednio przeszkolony fachowy personel medyczny, który potrafi wdrożyć odpowiednie działania w nagłych przypadkach, wymagających interwencji medycznej.

Dawkowanie

Zalecana dawka westronidazy alfa to 4 mg/kg masy ciała, podawana we wlewie dożylnym co dwa tygodnie.

Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, 30–60 minut przed rozpoczęciem wlewu należy podać lek przeciwhistaminowy niemający działania uspokajającego z lekiem przeciwwgorączkowym lub bez leku przeciwwgorączkowego (patrz punkt 4.4). Wlewu należy unikać,

jeśli u pacjenta występuje ostra choroba przebiegająca z gorączką lub ostra choroba układu oddechowego.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności westronidazy alfa u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U tych pacjentów nie zaleca się alternatywnego schematu dawkowania (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności westronidazy alfa u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. U tych pacjentów nie zaleca się alternatywnego schematu dawkowania.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest takie samo jak u dorosłych. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1.

Sposób podawania

Wyłącznie podanie dożylnie.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Całkowitą objętość roztworu do infuzji, sporządzonego przez rozcieńczenie produktu, należy podać zgodnie ze schematem zwiększania szybkości wlewu w ciągu około 4 godzin.

Szybkość wlewu powinna być następująca: w ciągu pierwszej godziny należy podać 2,5% objętości całkowitej, podając pozostałą objętość w ciągu trzech kolejnych godzin. Należy uwzględnić objętość martwą, aby zapewnić podanie 2,5% całkowitej objętości wlewu do krwioobiegu pacjenta w ciągu pierwszej godziny wlewu. Najmniejsza szybkość podawania zastosowana w programie badań klinicznych wynosiła 0,5 ml na godzinę przez pierwsze 30 minut wlewu, a następnie 1 ml na godzinę przez kolejne 30 minut, co odpowiada 0,75 ml jako najmniejszej objętości całkowitej podanej w ciągu pierwszej godziny.

Przewodu zestawu do infuzji zawierającego westronidazę alfa nie wolno przepłukiwać, aby uniknąć podania szybkiego bolusa enzymu. W związku z małą szybkością wlewu można podać dodatkowo wlew roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) za pośrednictwem osobnego przewodu (piggyback lub trójnik), aby utrzymać wystarczający przepływ żylny. Po upływie pierwszej godziny szybkość wlewu można zwiększyć, aby podać pozostałą objętość roztworu do wlewu w ciągu 3 godzin, w zależności od tolerancji i zgodnie z zaleceniami dotyczącymi szybkości podawania, podanymi w Tabeli 2.

Szybkość wlewu można zmniejszyć bądź też wlew można wstrzymać lub przerwać w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu reakcja nadwrażliwości (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne

Wynik leczenia westronidazą alfa należy okresowo oceniać. W przypadkach, w których nie zauważy się oczywistych korzyści (w tym stabilizacji objawów choroby), należy rozważyć przerwanie leczenia. Przerwanie leczenia może spowodować znaczne pogorszenie stanu klinicznego pacjenta.

Ze względu na to, że schyłkowe uszkodzenie narządu postępuje z czasem, trudniej jest uzyskać odwrócenie zmian lub poprawę wskutek leczenia. Lekarz prowadzący powinien rozważyć, czy podanie westronidazy alfa nie wpływa na nieodwracalne powikłania (np. zniekształcenia szkieletu).

Nie przewiduje się, aby westronidaza alfa, przy narażeniu obserwowanym u ludzi, przenikała przez barierę krew-mózg i dlatego jest mało prawdopodobne, aby wpływała na neurologiczne objawy choroby.

Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja

W związku z westronidazą alfa zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję, dlatego w trakcie podawania westronidazy alfa należy zapewnić łatwy dostęp do odpowiedniej pomocy medycznej (patrz punkt 4.8).

Wlewu należy unikać, jeśli u pacjenta występuje ostra choroba przebiegająca z gorączką lub ostra choroba układu oddechowego.

Zaleca się zastosowanie premedykacji z wykorzystaniem leków przeciwhistaminowych bez działania uspokajającego z lekiem przeciwgorączkowym lub bez leku przeciwgorączkowego, podawanych w ciągu 30–60 minut przed rozpoczęciem wlewu (patrz punkt 4.2).

Westronidazę alfa należy podawać zgodnie z zalecanym schematem szybkości wlewu (patrz Tabela 2 w punkcie 6.6).

W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać wlew westronidazy alfa oraz rozpocząć odpowiednie leczenie. Leczenie reakcji nadwrażliwości powinno być przeprowadzane na podstawie nasilenia reakcji oraz obejmować wstrzymanie lub przerwanie wlewu i (lub) podanie dodatkowych leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i (lub) kortykosteroidów w przypadku reakcji o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. W przypadku spadku ciśnienia tętniczego krwi należy rozważyć podanie szybkiego wlewu roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) oraz podanie tlenu w przypadku niedotlenienia. Pacjentów należy obserwować przez co najmniej 60 minut po zakończeniu wlewu westronidazy alfa.

Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji nadwrażliwości oraz pouczyć ich o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów. Należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z ponownym podaniem westronidazy alfa po wystąpieniu ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

Ucisk rdzenia kręgowego lub rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym

Ucisk rdzenia kręgowego lub rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym to znane i ciężkie powikłanie MPS VII. W trakcie enzymatycznej terapii zastępczej może dojść do urazu rdzenia kręgowego w wyniku poprawionej ruchomości szyi i kręgosłupa. Pacjenci z MPS VII otrzymujący westronidazę alfa powinni być obserwowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów ucisku rdzenia

kręgowego lub niestabilności szyi, w tym bólu szyi lub pleców, osłabienia siły mięśniowej kończyn, zmian odruchów oraz nietrzymania moczu i kału. Należy natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie kliniczne.

Dieta niskosodowa

Niniejszy produkt leczniczy zawiera 17,8 mg sodu w przeliczeniu na fiolkę i jest podawany w roztworze chlorku sodu do wlewu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (patrz punkt 6.6). W przypadku każdej podanej fiołki, w tym odpowiedniej objętości rozpuszczalnika, pacjent przyjmuje 35,5 mg sodu. Jest to ilość równoważna 1,8% zalecanego przez WHO maksymalnego dobowego spożycia sodu 2 g dla osoby dorosłej. Produkt leczniczy Mepsevii uznawany jest za produkt o dużej zawartości sodu. Należy uwzględnić to w przypadku rozcieńczania produktu leczniczego dla pacjentów stosujących dietę o kontrolowanej zawartości sodu lub pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, u których jest konieczne ograniczenie sodu i całkowitej podaży płynów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ze względu na to, że westronidaza alfa to rekombinowane białko ludzkie, którego działanie enzymatyczne odbywa się w lizosomach, nie przewiduje się, aby westronidaza alfa wchodziła w interakcje z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania westronidazy alfa u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach dotyczących westronidazy alfa nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu albo rozwój prenatalny i postnatalny (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Mepsevii w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym, teoretycznym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Brak danych z badań klinicznych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy westronidaza alfa jest wydzielana do mleka matki, jednak nie przewiduje się ogólnoustrojowej ekspozycji za pośrednictwem mleka matki. Z powodu braku danych dotyczących ludzi westronidazę alfa należy stosować u kobiet karmiących piersią wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki związane z podaniem westronidazy alfa oraz korzyści związane z karmieniem piersią dla dziecka przewyższają potencjalne, teoretyczne ryzyko dla dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu westronidazy alfa na płodność. W badaniach na zwierzętach dotyczących westronidazy alfa nie wykazano żadnego wpływu westronidazy alfa na płodność u samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Mepsevii nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w 4 badaniach klinicznych u 23 pacjentów leczonych westronidazą alfa były: wysypka (17,4%), pokrzywka (17,4%), wynaczynienie w miejscu podawania wlewu (17,4%), reakcja anafilaktyoidalna (13%), obrzęk w miejscu podania wlewu* (8,7%), świąd (8,7%) i biegunka (8,7%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych była oparta na ekspozycji 23 pacjentów uczestniczących w 4 badaniach klinicznych, w wieku od 5 miesięcy do 25 lat, otrzymujących westronidazę alfa w dawkach do 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie przez maksymalnie 187 tygodni. Dziewiętnastu pacjentów miało mniej niż 18 lat.

W tabeli 1 wymieniono działania niepożądane zgłoszone w 4 badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem 23 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Mepsevii.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Mepsevii

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin preferowany przez MedDRA (TP)	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyoidalna	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki gorączkowe*	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka Wysypka** Świąd	Bardzo często Bardzo często Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Wynaczynienie w miejscu podania wlewu*** Obrzęk w miejscu podania wlewu****	Bardzo często Często

*Szczegółowe informacje na temat drgawek gorączkowych zgłoszonych u 1 z 23 uczestników badania można znaleźć w opisie wybranych działań niepożądanych.

** Wysypka obejmuje pogrupowane postaci wysypki, wysypkę grudkową, wysypkę ze świądem, wysypkę grudkowo-plamkową, grudki i plamki

*** Wynaczynienie w miejscu podawania wlewu obejmuje jeden termin preferowany dotyczący wynaczynienia.

**** Jedno działanie niepożądane w postaci obrzęku obwodowego jest uwzględnione w częstości występowania obrzęków w miejscu podania, ponieważ zdarzenie zostało zaklasyfikowane jako problem z cewnikiem dożylnym.

Opis wybranych działań niepożądanych

Drgawki gorączkowe

U jednego pacjenta otrzymującego westronidazę alfa w dawce 4 mg/kg mc. wystąpiły drgawki gorączkowe w trakcie terapii w tygodniu 66., w ciągu 3 dni od szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi. Wlew został przerwany, pacjent otrzymał leki przeciwdrgawkowe, przeciwo gorączkowe i antybiotyki, po czym drgawki gorączkowe ustąpiły. Pacjent otrzymał później produkt leczniczy

ponownie bez nawrotu i kontynuował terapię westronidazą alfa. Zdarzenie to uznano za potencjalnie związane z westronidazą alfa z powodu czasowego związku z wlewem.

Immunogenność

U osiemnastu z 23 pacjentów (78%) z 4 badań klinicznych pojawiły się przeciwciała (ADA) przeciwko rekombinowanej ludzkiej beta-glukuronidazie (rhGUS), przy czym u dziesięciu z nich wystąpiły przeciwciała neutralizujące (NAb) na co najmniej jednej wizycie, ale nie powtarzające się w miarę upływu czasu. Nie ma oczywistego związku pomiędzy mianem przeciwciał i pojawieniem się przeciwciał neutralizujących. U większości pacjentów wzorzec osłabionej immunogenności z przewlekłą ekspozycją sugerowany był przez zmniejszenie mian przeciwciał z upływem czasu leczenia. Nie wydaje się, aby obecność ADA (innych niż NAb i NAb) wpływała na zmniejszenie stężenia markera farmakodynamicznego, glikozaminoglikanów w moczu (uGAG) oraz rozwój reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji związanych z wlewem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia związanego z przedawkowaniem westronidazy alfa. Informacje na temat leczenia działań niepożądanych, patrz punkty 4.4 i 4.8.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy, kod ATC: A16AB18

Mechanizm działania

Mukopolisacharydoza VII to lizosomalna choroba spichrzeniowa charakteryzująca się niedoborem beta-glukuronidazy (GUS), który prowadzi do odkładania się glikozaminoglikanów (GAG) w komórkach organizmu, co z kolei prowadzi do uszkodzenia tkanek i narządów w wielu układach.

Westronidaza alfa to rekombinowana postać ludzkiej GUS, przeznaczona do stosowania jako egzogenne enzym GUS, który wychwytywany jest przez lizosomy komórkowe, a następnie uczestniczy w katabolizmie nagromadzonych GAG w zajętych tkankach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W programie klinicznym dotyczącym westronidazy alfa uczestniczyło 23 nieleczonych wcześniej pacjentów z MPS VII biorących udział w 4 badaniach klinicznych, w wieku od 5 miesięcy do 25 lat, którzy otrzymywali westronidazę alfa w dawkach do 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie przez maksymalnie 187 tygodni. Dziewiętnastu pacjentów miało mniej niż 18 lat.

Badania 301 i 202

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu 3 fazy typu blind-start prowadzonym w układzie krzyżowym z kontrolą placebo (badanie UX003-CL301, nazywane badaniem 301) 12 pacjentów z

MPS VII otrzymywało westronidazę alfa w dawce 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie przez 24 do 48 tygodni. Pacjentów zrandomizowano w sposób zaślepiony do 4 grup terapeutycznych: 3 pacjentów otrzymywało od razu westronidazę alfa przez 48 tygodni (Grupa A), 3 pacjentów otrzymywało placebo przez 8 tygodni, a następnie westronidazę alfa przez 40 tygodni (Grupa B), 3 pacjentów otrzymywało placebo przez 16 tygodni, a następnie westronidazę alfa przez 32 tygodnie (Grupa C), a 3 pacjentów otrzymywało placebo przez 24 tygodnie, a następnie westronidazę alfa przez 24 tygodnie (Grupa D). Pacjenci, którzy zostali włączeni do badania 301, kwalifikowali się do przejścia do badania UX003-CL202 (nazywanego badaniem 202), otwartego badania przedłużonego, w którym otrzymywali dodatkowe dawki westronidazy alfa wynoszące 4 mg/kg mc. dożylnie co dwa tygodnie przez maksymalnie 144 tygodnie. Dziesięciu pacjentów po zakończeniu badania 301 przeszło bezpośrednio do tygodnia 0 badania 202, natomiast u dwóch pacjentów (17%) doszło do przerw w leczeniu przed włączeniem ich do badania 202.

Spośród 12 pacjentów włączonych do badania CL301 4 osoby były płci męskiej, a 8 płci żeńskiej, w wieku od 8 do 25 lat (mediana 14 lat). Dziewięciu pacjentów miało mniej niż 18 lat. Rozpoznanie MPS VII potwierdzono za pomocą oznaczenia aktywności enzymu GUS w przypadku 5 pacjentów, genotypowania w przypadku 3 pacjentów oraz oboma metodami w przypadku 4 pacjentów. Pacjenci z MPS VII, którzy otrzymali przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych zostali wykluczeni z badania. Bardzo mała populacja pacjentów z MPS VII na całym świecie wymusiła konieczność rekrutacji wszystkich pacjentów, którzy mogli wziąć udział w tym badaniu klinicznym, co doprowadziło do uzyskania bardzo zróżnicowanej grupy chorych. U niektórych pacjentów ocena klinicznych punktów końcowych nie była możliwa, co wynikało z rozległości choroby, wieku lub zdolności poznawczych [na wizycie początkowej niemożliwa była ocena 23 spośród 72 ocen (~32%) w 6 domenach przez 12 pacjentów].

Pierwszorzędowym punktem końcowym było procentowe zmniejszenie wydalania GAG z moczem (siarczan dermatanu, DS) przed rozpoczęciem leczenia i po upływie 24 tygodni leczenia westronidazą alfa. Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym był wynik w skali MDRI (ang. Multi-domain clinical responder index) składającej się z sześciu domen [sześciominutowy test marszu (ang. 6-minute walk test, 6MWT), natężona pojemność życiowa (ang. Forced vital capacity, FVC), fleksja stawu barkowego, ostrość wzroku, test sprawności motorycznej Bruininksa-Oziereckiego (BOT-2)] dotyczący ruchów dużych i małych po upływie 24 tygodni leczenia oraz całkowity wynik w skali zmęczenia zmierzony za pomocą PedsQL (ang. Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale).

Minimalne istotne różnice (ang. Minimal important differences, MID) określono wstępnie dla sześciu domen MDRI i zmęczenia, tj.: 6MWT (≥ 23 m i $\geq 10\%$ zmiany od wartości na wizycie początkowej), FVC (5% zmiana bezwzględna lub 10% zmiana względna w zakresie oczekiwanej procentowej wartości FVC od wartości na wizycie początkowej), fleksja stawu barkowego (zmiana o 20 stopni pod względem zakresu ruchu obu stawów barkowych), ostrość wzroku [3 wiersze (skorygowana, oboje oczu)], BOT-2 ruchy małe (precyzja ruchów: zmiana o 0,72 oraz zręczność: zmiana o 1,47), BOT-2 ruchy duże (równowaga: 0,57 oraz szybkość biegu i zwinność: 0,59) i zmęczenie (10 punktów z wyniku łącznego).

Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmniejszone wydalanie uGAG

Po 24 tygodniach leczenia westronidazą alfa osiągnięto szybkie i trwałe, wysoce istotne zmniejszenie wydalania uGAG (DS) przy średniej procentowej zmianie LS ($\pm$ SE) wynoszącej -64,82% ($\pm$ 2,468%) ($p < 0,0001$). Odpowiedź wystąpiła u wszystkich 12 pacjentów, przy czym zdefiniowano ją jako $\geq 50\%$ zmniejszenie uGAG na co najmniej jednej wizycie w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia. Ponadto odpowiedź uGAG (% zmiana od tygodnia 0. badania) charakteryzowała się podobnym stopniem zmniejszenia uGAG we wszystkich grupach po zmianie leczenia na substancję czynną. Zmniejszone wydalanie uGAG z moczem w postaci siarczanu dermatanu zaobserwowane w badaniu 301 utrzymywało się w przypadku pacjentów ($n=12$), którzy przeszli do badania kontynuacyjnego 202 i przyjmowali westronidazę alfa łącznie przez maksymalnie 3,6 roku w okresie pomiędzy dwoma badaniami. Zmniejszenie wydalania uGAG w postaci siarczanu dermatanu osiągnięto przy średnich najmniejszych kwadratów zmian procentowych wynoszących -62% (błąd standardowy 4,9%) w tygodniu 0 oraz -58% (błąd standardowy 7,2%) w tygodniu 48. badania 202 ($n=10$). U pacjentów,

którzy kontynuowali udział w badaniu 202 po tygodniu 48, średnie procentowe zmniejszenie wydalania uGAG w postaci siarczanu dermatanu było większe niż 70% podczas wszystkich kolejnych wizyt związanych z oceną przeprowadzonych do tygodnia 144. badania 202 (n=4).

Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe: MDRI (ang. multi-domain clinical responder index) oraz sześciominutowy test marszu (ang. 6-minute walk test, 6MWT)

W przypadku klinicznych (drugorzędowych) punktów końcowych zaobserwowano korzystne odpowiedzi, chociaż nie u wszystkich pacjentów. Po 24 tygodniach leczenia westronidazą alfa w ramach badania 301 ogólne wyniki w skali MDRI, w analizie wstępnie określonej i analizie post-hoc (6 domen MDRI plus domena dotycząca zmęczenia), były pozytywne, przy czym zaobserwowano wzrost o, odpowiednio, +0,5 domeny ($p = 0,0527$) i +0,8 domeny ($p = 0,0433$), w tym dotyczącej zmęczenia (test t). W przypadku pacjentów, którzy przeszli do badania 202, średnią poprawę w zakresie wskaźnika MDRI zaobserwowano w tygodniu 24 (+0,7 domeny; odchylenie standardowe: 1,01) oraz w tygodniu 48 (+0,9 domeny; odchylenie standardowe: 1,30).

W badaniu 301 dystans przebyty w sześciominutowym teście marszu w 24. tygodniu leczenia zwiększył się względem punktu początkowego o średnią najmniejszych kwadratów ($\pm$ błąd standardowy) wynoszącą 20,8 m ($\pm 16,75$ m) u dziewięciu pacjentów, którzy byli w stanie poddać się tej ocenie w punkcie początkowym i w ramach co najmniej jednej wizyty po punkcie początkowym. Sześciu pacjentów uzyskało wynik sześciominutowego testu marszu w 24. tygodniu leczenia. Troje z nich (50%) osiągnęło uprzednio zdefiniowaną minimalną istotną różnicę (minimal important difference, MID) w 24. tygodniu leczenia i uzyskało trwałą poprawę w zakresie odległości pokonanej w trakcie chodu wynoszącej 65 metrów, 80 metrów i 83 metry. W przypadku pacjentów, którzy przeszli do badania 202, ośmiu z nich było w stanie wykonać sześciominutowy test marszu w tygodniu 48. Trwałą poprawę wyniku sześciominutowego testu marszu zaobserwowano przy średnim przebytym dystansie wynoszącym 308,4 m (zakres: 80–556) i średnim wydłużeniu względem punktu początkowego badania 301 wynoszącym 19,0 m (błąd standardowy 16,4 m).

Inne badania

Badanie UX003-CL201 (nazywane badaniem 201) było prowadzonym w jednej grupie otwartym badaniem mającym na celu ustalenie dawki, z udziałem trzech pacjentów z MPS VII w wieku od 5 do 25 lat. Po 120 tygodniach ekspozycji na westronidazę alfa u jednego pacjenta zaobserwowano 21% poprawę w porównaniu do wartości na wizycie początkowej pod względem wymuszonej pojemności życiowej (oczekiwana procentowa wartość FVC) w ramach badań czynności płuc oraz poprawę o 105 m w 6MWT. U dwóch innych pacjentów z hepatosplenomegalią na wizycie początkowej doszło do zmniejszenia objętości wątroby (24% i 53%) i śledziony (28% i 47%) po 36 tygodniach leczenia.

Badanie UX003-CL203 (nazywane badaniem 203) było otwartym, niekontrolowanym badaniem, prowadzonym w jednej grupie, w którym wzięło udział ośmiu pacjentów w wieku poniżej 5 lat, otrzymujących westronidazę alfa w dawce 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie przez 48 tygodni leczenia oraz przez kolejny okres do 240 tygodni w trakcie opcjonalnego okresu kontynuacji. W badaniu oceniano zmniejszenie wydalania GAG z moczem, tempa wzrostu i hepatosplenomegalii.

Zmniejszenie wydalania uGAG

Leczenie westronidazą alfa powodowało szybkie i utrzymujące się, istotne ($p < 0,0001$) zmniejszenie wydalania uGAG (DS) przy średniej procentowej zmianie LS (SE) wynoszącej -60% (6,6) w tygodniu 4., która utrzymała się na poziomie -61% (6,4) w tygodniu 48. U pacjentów biorących udział w okresie kontynuacji do 132 tygodnia, wystąpiło dalsze zmniejszenie wydalania uGAG DS.

Wzrost

W punkcie początkowym badania u wszystkich 8 pacjentów występowało zaburzenie wzrostu. Średni (SD) wynik z w zakresie wzrostu w porównaniu do wartości początkowej poprawił się o +0,196 (0,30) w tygodniu 48. Nieistotna tendencja do zwiększenia tempa wzrostu została zaobserwowana po leczeniu westronidazą alfa od średniego wyniku wynoszącego -2,59 (1,49) w punkcie początkowym badania do -0,392 (2,10) po punkcie początkowym ($p = 0,27$).

Hepatomegalia

U wszystkich pacjentów z hepatomegalią ocenianą w badaniu ultrasonograficznym w punkcie wyjściowym (n=3/8) wielkość wątroby zmniejszyła się do prawidłowych wymiarów dla danego wieku i płci przed zakończeniem badania.

Wyjątkowe okoliczności

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i w razie konieczności treść tej ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę westronidazy alfa oceniano u łącznie 23 pacjentów z MPS VII, w tym 19 pacjentów pediatrycznych i 4 osób dorosłych uczestniczących w 3 badaniach klinicznych. Po wielokrotnym podaniu dawki 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie stężenie maksymalne w surowicy (C_{max}) wynosiło $17,3 \pm 9,6$ µg/ml (średnia $\pm$ odchylenie standardowe, zakres: od 4,7 do 35,7 µg/ml); a pole powierzchni pod krzywą stężenia w funkcji czasu od czasu zero do ostatniego mierzalnego stężenia (AUC_{0-t}) wynosiła $50,9 \pm 32,2$ µg*h/ml (średnia $\pm$ odchylenie standardowe, zakres: od 17,4 do 153 µg*h/ml). Farmakokinetyka westronidazy alfa w przypadku wielokrotnego podania dawki wielokrotnej jest niezależna od czasu. Ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki w stanie stacjonarnym sugerują proporcjonalne do dawki zwiększenie ekspozycji na westronidazę alfa w zakresie dawki 1–4 mg/kg mc. co dwa tygodnie.

Dystrybucja

Po wielokrotnym podaniu dawki 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie u pacjentów z MPS VII średnia $\pm$ odchylenie standardowe całkowitej objętości dystrybucji (V_{ss}) wynosiła $0,26 \pm 0,13$ l/kg (zakres: od 0,10 do 0,60 l/kg).

Metabolizm

Westronidaza alfa jest rekombinowanym enzymem ludzkim i dlatego jest eliminowana w wyniku rozkładu proteolitycznego do małych peptydów i aminokwasów.

Eliminacja

Po wielokrotnym podaniu dawki 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie u pacjentów z MPS VII średnia $\pm$ odchylenie standardowe klirensu całkowitego (CL) wynosiła $0,079 \pm 0,045$ l/h/kg (zakres: od 0,038 do 0,20 l/h/kg); średnia $\pm$ odchylenie standardowe okresu półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosiła $2,6 \pm 0,6$ godziny (zakres: od 0,9 do 3,6 godziny).

Wydalenie

Nie przeprowadzono badań dotyczących wydalania u ludzi. Nie przewiduje się, aby westronidaza alfa była wydalana z moczem lub kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym u szczurów, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy z MPS VII i młodych małp, toksycznego wpływu na rozród i rozwój

potomstwa szczurów lub królików oraz rozwój prenatalny i postnatalny u szczurów nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań dotyczących genotoksyczności ani rakotwórczości westronidazy alfa. Na podstawie mechanizmu działania nie przewiduje się, aby rhGUS miała działanie rakotwórcze.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Histrydina
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną rozcieńczonego produktu leczniczego podczas stosowania w ciągu 36 godzin w temperaturze 2°C –8°C oraz do 6 godzin w temperaturze pokojowej nieprzekraczającej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć bezpośrednio po rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik, przy czym czas przechowywania zwykle nie powinien przekraczać 36 godzin w temperaturze od 2°C –8°C oraz 6 godzin w temperaturze pokojowej nieprzekraczającej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C –8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) z gumowym korkiem z powłoką z żywicy fluorowej oraz kapslem aluminiowym i plastikowym wieczkiem typu „flip-off”.

Wielkość opakowania: 1 fiolka zawierająca 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Jedna fiolka produktu leczniczego Mepsevii jest przeznaczona do jednorazowego użycia. Produkt leczniczy Mepsevii należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu

9 mg/ml (0,9%), stosując technikę aseptyczną zgodnie z opisanymi poniżej krokami. Rozcieńczony roztwór do infuzji należy podawać pacjentom stosując worek i zestaw infuzyjny w niewielkim stopniu wiążące białko [można użyć worka niezawierającego ftalanu dwu-2-etyloheksylu (DEHP)]. Zaleca się użycie zestawu infuzyjnego wyposażonego we wbudowany filtr 0,2 µm w niewielkim stopniu wiążący białko.

1. Liczbę fiolek, których zawartość należy rozcieńczyć, ustala się na podstawie masy ciała pacjenta oraz zalecanej dawki wynoszącej 4 mg/kg mc., wykonując następujące obliczenia (a-b):
 - a. Dawka całkowita (mg) = masa ciała pacjenta (kg) x 4 mg/kg mc. (dawka zalecana)
 - b. Łączna liczba fiolek = dawka całkowita (mg) podzielona przez 10 mg/fiolkę
2. Uzyskaną wartość należy zaokrąglić do następnej pełnej fiołki, a następnie wyjąć wymaganą liczbę fiolek (patrz Tabela 2) z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej, maksymalnie 25°C. Fiolek nie wolno ogrzewać, podgrzewać w kuchenke mikrofalowej ani wstrząsać.
 - a. Objętość (ml) obliczonej dawki = dawka całkowita (mg) podzielona przez stężenie 2 mg/ml
3. Obliczoną dawkę należy rozcieńczyć w stosunku 1:1 stosując w równej objętości roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przygotować roztwór do wlewu dożylnego. Całkowita objętość wlewu zależy od całkowitej dawki produktu leczniczego Mepsevii i objętości (patrz Tabela 2). Obliczoną powyżej dawkę rozcieńczoną w stosunku 1:1 roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) należy umieścić w nowym, pustym worku infuzyjnym. Rozcieńczanie należy wykonywać w temperaturze pokojowej.
4. Przed pobraniem produktu leczniczego Mepsevii z fiołki należy obejrzeć jej zawartość pod kątem obecności cząstek i zmiany zabarwienia. Roztwór koncentratu produktu leczniczego Mepsevii do infuzji powinien być bezbarwny do jasnożółtego. Nie używać, jeśli doszło do zmiany barwy roztworu lub jeśli roztwór zawiera cząstki.
5. Powoli pobrać produkt leczniczy Mepsevii z odpowiedniej liczby fiolek, zachowując ostrożność, aby nadmiernie nim nie potrząsać oraz nie dopuszczać do przedostania się do niego powietrza lub do spienienia roztworu. Należy użyć wystarczająco dużej igły (18 G), aby zminimalizować ilość pęcherzyków powietrza w roztworze.
6. Powoli wprowadzić produkt leczniczy Mepsevii do worka infuzyjnego, unikając potrząsania oraz doprowadzając do połączenia płynów bez powstawania pęcherzyków lub zawirowań.
7. Delikatnie poruszyć workiem infuzyjnym, aby zapewnić odpowiednią dystrybucję produktu leczniczego Mepsevii. Nie wstrząsać roztworem.

Tabela 2. Zalecany schemat szybkości infuzji według masy ciała pacjenta dotyczący podawania produktu leczniczego Mepsevii w zalecanej dawce 4 mg/kg mc.

Zakres masy ciała pacjenta (kg)	Zakres całkowitej dawki produktu Mepsevii (mg)	Całkowita objętość produktu Mepsevii (po zaokrągleniu) (ml)	Całkowita liczba fiolek produktu Mepsevii	Całkowita objętość wlewu (podawanego w ciągu 4 godzin) (ml)	Szybkość wlewu w 1. godzinie (2,5%) (ml/h)	Szybkość wlewu w ciągu 3 kolejnych godzin (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

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1301/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 lipca 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W
WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu uzyskania danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Mepsevii oraz całościowego scharakteryzowania mukopolisacharydozy VII, w tym zmienności objawów klinicznych, progresji i naturalnego przebiegu, wymaga się, aby podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki badania w oparciu o odpowiednie źródło danych pochodzących z programu monitorowania choroby z udziałem pacjentów z mukopolisacharydozą VII.	Sprawozdania należy składać w ramach corocznej ponownej oceny.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Westronidaza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml jałowego koncentratu zawiera 2 mg westronidazy alfa. Jedna fiolka zawierająca 5 ml koncentratu zawiera 10 mg westronidazy alfa (10 mg/5 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCHSubstancje pomocnicze:

Sodu diwodorofosforan dwuwodny

Sodu chlorek

Histydyna

Polisorbat 20

Woda do wstrzykiwań

Dalsze informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

10 mg/5 ml

1 fiolka (5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1301/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Mepsevii 2 mg/ml jałowy koncentrat
westronidaza alfa
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Numer serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 mg/5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji westronidaza alfa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi (patrz punkt 4).

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Mepsevii i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mepsevii
3. Jak stosować lek Mepsevii
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Mepsevii
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Mepsevii i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Mepsevii

Lek Mepsevii zawiera enzym nazywany westronidazą alfa. Należy on do grupy leków nazwanych „enzymatyczną terapią zastępczą”. Jest stosowany u dorosłych i dzieci w każdym wieku z mukopolisacharydozą typu VII (MPS VII) w leczeniu pozaneurologicznych objawów choroby (mukopolisacharydoza typu VII, znana także jako zespół Sly'ego).

Co to jest MPS VII

MPS VII to choroba dziedziczna polegająca na niedoborze enzymu nazywanego beta-glukuronidazą.

- Enzym ten pomaga rozkładać w organizmie cukry nazywane mukopolisacharydami.
- Mukopolisacharydy to cukry wytwarzane w organizmie i wykorzystywane do budowy kości, chrząstki, skóry i ścięgien.
- Cukry te stale podlegają cyklicznym przemianom — nowe są wytwarzane, a stare rozkładane.
- W przypadku niedoboru beta-glukuronidazy części tych cukrów odkładają się w komórkach, co prowadzi do uszkodzeń w organizmie.

Jak działa lek Mepsevii

Lek ten zastępuje beta-glukuronidazę — pomaga to rozkładać cukry odkładające się w tkankach osób z MPS VII.

- Leczenie może doprowadzić do złagodzenia różnych oznak i objawów choroby, np. trudności w chodzeniu i zmęczenia.

Wczesne rozpoczęcie leczenia u dzieci może spowodować, że choroba nie będzie się nasilać oraz zmniejszyć występowanie trwałych uszkodzeń.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mepsevii

Kiedy nie stosować leku Mepsevii

- jeśli u pacjenta wcześniej wystąpiła ciężka reakcja alergiczna na westronidazę alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Mepsevii należy omówić to z lekarzem.

Efekty leczenia westronidazą alfa powinny być okresowo oceniane. W przypadkach, w których nie zauważy się oczywistych korzyści (w tym stabilizacji objawów choroby) należy rozważyć przerwanie leczenia. Przerwanie leczenia może spowodować znaczne pogorszenie stanu klinicznego.

Należy rozważyć, czy podanie westronidazy alfa nie wpływa na nieodwracalne powikłania (np. zniekształcenia szkieletu).

Należy zwracać uwagę na działania niepożądane w trakcie lub krótko po infuzji leku Mepsevii.

- Działania niepożądane mogą wystąpić w trakcie podawania leku Mepsevii lub nie później niż w kolejnym dniu. Działania niepożądane nazywane są reakcjami na wlew, ponieważ są spowodowane przez infuzję, czyli wlew (kroplówkę) leku. Mogą do nich należeć reakcje alergiczne (patrz punkt 4). W przypadku wystąpienia reakcji na wlew **należy natychmiast poinformować o tym lekarza.**
- Jeśli reakcja uczuleniowa wystąpi w trakcie wlewu, lekarz może zmniejszyć szybkość wlewu lub przerwać go. Lekarz może także podać (lub podać) pacjentowi inne leki (np. przeciwhistaminowe, kortykosteroidy lub przeciwgorączkowe) w celu leczenia reakcji uczuleniowej.

Inne objawy, na które należy zwrócić uwagę

- Jeśli u pacjenta wystąpi ból szyi lub pleców, drętwienie rąk lub nóg bądź utrata kontroli nad oddawaniem moczu lub kału, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza.** Problemy te mogą być objawami choroby i mogą być spowodowane przez ucisk rdzenia kręgowego.

Lek Mepsevii a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Leku Mepsevii nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy poradzić się lekarza, czy korzyści związane ze stosowaniem leku Mepsevii przewyższają potencjalne zagrożenia dla nienarodzonego dziecka. Wynika to z braku doświadczenia dotyczącego stosowania leku Mepsevii w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy lek Mepsevii przenika do mleka matki, jednak nie przewiduje się, że lek będzie przekazany dziecku. Należy poradzić się lekarza, czy korzyści związane ze stosowaniem leku Mepsevii przewyższają potencjalne zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Mepsevii wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Mepsevii zawiera sól

Lek zawiera 17,8 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce o pojemności 5 ml i jest podawany z roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml jako rozpuszczalnikiem. W związku z tym każda podana fiołka jest równoważna 1,8% zalecanego dobowego spożycia soli dla osoby dorosłej. Należy wziąć to pod uwagę, jeśli pacjent jest na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

3. Jak stosować lek Mepsevii

Leczenie lekiem Mepsevii powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza.

- Lekarz lub pielęgniarka poda lek Mepsevii we wlewie dożylnym (kroplówce).
- Przed podaniem lek należy rozcieńczyć.
- Lekarz może także podać (lub podał) pacjentowi inne leki stosowane w leczeniu reakcji uczuleniowej, takie jak leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy lub leki przeciwgorączkowe.

Dawka

Dawka zależy od masy ciała pacjenta.

- Zalecana dawka to 4 mg na kg masy ciała.
- Dawka jest podawana co dwa tygodnie w kroplówce dożylnie (wlew dożylny).
- Każdy wlew podaje się w ciągu około 4 godzin.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Mepsevii

Lek Mepsevii jest podawany i monitorowany przez lekarza. Lekarz upewni się, czy pacjent otrzymał prawidłową dawkę, i podejmie niezbędne działania.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane obserwowano głównie w trakcie podawania leku lub w kolejnym dniu po podaniu (reakcje na wlew).

Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie reakcje alergiczne (bardzo często: mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów ciężkiej reakcji alergicznej (reakcji rzekomoanafilaktycznej) **należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę**. Wlew zostanie natychmiast przerwany, a lekarz może podać (lub podał) inne leki w celu opanowania reakcji uczuleniowej, takie jak leki przeciwhistaminowe lub kortykosteroidy, lub leki przeciwgorączkowe, które obniżają gorączkę. Objawami ciężkiej reakcji alergicznej mogą być: duszność, świszczący oddech, trudności w oddychaniu oraz obrzęk twarzy i języka.

Inne działania niepożądane

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z następujących działań niepożądanych – pacjent może wymagać pilnego leczenia:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Pokrzywka
- Wysypka
- Obrzęk w miejscu podania, w tym przeciek do tkanki sąsiadującej z żyłą (obrzęk lub wynaczynienie w miejscu podania wlewu)

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- Świąd skóry
- Luźne stolce (biegunka)
- Gorączka z mimowolnymi skurczami mięśni twarzy lub kończyn (drgawki gorączkowe)
- Obrzęk wokół miejsca podania wlewu

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Mepsevii

Len należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarte fiolki:

- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- Nie zamrażać.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Mepsevii

- Substancją czynną leku jest westronidaza alfa. Jeden ml koncentratu zawiera 2 mg westronidazy alfa. Jedna fiolka zawierająca 5 ml koncentratu zawiera 10 mg westronidazy alfa.
- Pozostałe składniki to: sodu diwodorofosforan dwuwodny, sodu chlorek, histydyna, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań (informacje dotyczące sodu, patrz punkt 2 „Mepsevii zawiera sól”).

Jak wygląda lek Mepsevii i co zawiera opakowanie

Lek Mepsevii jest dostarczany w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Bezbarwny do jasnożółtego koncentrat nie może zawierać widocznych cząstek. Jest dostarczany w fiolce z przezroczystego szkła z gumowym korkiem oraz kapsłem aluminiowym i plastikowym wieczkiem.

Wielkość opakowania: 1 fiolka o pojemności 5 ml

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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/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)

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}.

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.
