ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mepsevii 2 mg/ml, concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 2 mg de vestronidase alfa*. Cada frasco de 5 ml de concentrado contém 10 mg de vestronidase alfa.

*A vestronidase alfa é uma forma recombinante de beta-glucuronidase humana (rhGUS), que é produzida numa cultura de células de ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada frasco contém 17,8 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).
Solução incolor a amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Mepsevii é indicado para o tratamento das manifestações não neurológicas da mucopolissacaridose VII (MPS VII; síndrome de Sly).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser supervisionado por um profissional de saúde com experiência no tratamento de doentes com MPS VII ou outras doenças metabólicas hereditárias. A administração de vestronidase alfa deve ser feita por um profissional de saúde com formação apropriada e com capacidade para tratar urgências médicas.

Posologia

A dose recomendada de vestronidase alfa é de 4 mg/kg de peso corporal administrada por perfusão intravenosa a cada duas semanas.

Para minimizar o risco de reações de hipersensibilidade, deve ser administrado um anti-histamínico sem ação sedativa, com ou sem um medicamento antipirético, 30-60 minutos antes do início da perfusão (ver secção 4.4). A perfusão deve ser evitada se o doente tiver uma doença respiratória ou febril aguda.

Populações especiais

Idosos
A segurança e a eficácia de vestronidase alfa em doentes com mais de 65 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Nestes doentes, não se recomenda um regime posológico alternativo (ver secção 5.1).

Compromisso renal e hepático
A segurança e a eficácia de vestronidase alfa em doentes com compromisso renal ou hepático não foram avaliadas. Nestes doentes, não se recomenda um regime posológico alternativo.

População pediátrica
A posologia na população pediátrica é a mesma que a utilizada em adultos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8 e na secção 5.1.

Modo de administração

Apenas para uso intravenoso.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

O volume total diluído da solução para perfusão deve ser administrado com um regime de titulação do débito durante aproximadamente 4 horas.

O débito de perfusão deve ser o seguinte: perfusão de 2,5% do volume total na primeira hora, seguido pelo restante ao longo das três horas subsequentes. Deverá ter-se em consideração qualquer espaço morto nas linhas para garantir que 2,5% do volume de perfusão total é administrado ao doente durante a primeira hora de perfusão. O débito mais baixo administrado a um doente no programa de desenvolvimento clínico foi de 0,5 ml/hora durante os primeiros 30 minutos de perfusão, seguido de 1 ml/hora nos 30 minutos seguintes, igualando 0,75 ml como o volume total mais baixo perfundido durante a primeira hora.

Não irrigue a linha que contém vestronidase alfa para evitar um bolus rápido de enzima perfundida. Devido ao baixo débito de perfusão, pode ser adicionada uma solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) suplementar através de uma linha separada (*piggy-back* ou tubo em Y) para manter um fluxo intravenoso suficiente. Após a primeira hora, o débito pode ser aumentado para perfundir a solução para perfusão restante ao longo de 3 horas, conforme tolerado, em conformidade com as diretivas de débitos recomendadas na Tabela 2.

O débito de perfusão pode ser diminuído, temporariamente interrompido ou descontinuado em caso de reações de hipersensibilidade (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade potencialmente fatal (reação anafilática) à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Considerações gerais

Os efeitos do tratamento com vestronidase alfa devem ser avaliados periodicamente e a descontinuação do tratamento deve ser considerada em casos em que não se observem benefícios evidentes (incluindo a estabilização das manifestações da doença). A descontinuação do tratamento pode causar uma deterioração significativa da situação clínica do doente.

Como as lesões nos órgãos terminais progridem ao longo do tempo, é mais difícil para o tratamento reverter as lesões ou mostrar melhorias. O médico responsável pelo tratamento deve ter em consideração que a administração de vestronidase alfa não afeta as complicações irreversíveis (p. ex., deformidades do esqueleto).

Não se prevê que a vestronidase alfa, na exposição observada em humanos, atravesse a barreira hematoencefálica, pelo que não é provável que tenha impacto nas manifestações neurológicas da doença.

Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, com a vestronidase alfa, pelo que deve estar prontamente disponível suporte médico apropriado aquando da administração de vestronidase alfa (ver secção 4.8).

A perfusão deve ser evitada se o doente tiver uma doença respiratória ou febril aguda.

Recomenda-se a administração de pré-medicação com anti-histamínicos sem ação sedativa, com ou sem antipiréticos, 30–60 minutos antes do início da perfusão (ver secção 4.2).

É importante administrar a vestronidase alfa seguindo o plano de débito de perfusão recomendado (ver Tabela 2 na secção 6.6).

Se ocorrerem reações de hipersensibilidade graves, a perfusão de vestronidase alfa deve ser interrompida imediatamente e deve ser iniciado o tratamento apropriado. O tratamento das reações de hipersensibilidade deve basear-se na gravidade da reação e inclui interrupção temporária ou descontinuação da perfusão e/ou administração de anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides adicionais para reações ligeiras a moderadas. Considere a administração rápida de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para tensão arterial baixa e de oxigénio para hipoxia. Os doentes devem ser observados durante um mínimo de 60 minutos após concluída a perfusão de vestronidase alfa.

Os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas das reações de hipersensibilidade e instruídos a consultar imediatamente um médico em caso de ocorrência de tais sinais e sintomas. Os riscos e os benefícios da readministração de vestronidase alfa devem ser tidos em conta após uma reação de hipersensibilidade grave.

Compressão da medula espinal/cervical

A compressão da medula espinal ou cervical é uma complicação conhecida e grave da MPS VII. Durante a terapêutica de substituição enzimática, podem ocorrer lesões na medula espinal devido à mobilidade aumentada do pescoço e da coluna vertebral. Os doentes com MPS VII medicados com vestronidase alfa devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de compressão da medula espinal ou de instabilidade do pescoço, incluindo dor cervical ou dorsalgia, fraqueza dos membros, alteração dos reflexos ou incontinência urinária e fecal. Deve procurar-se imediatamente tratamento clínico apropriado.

Dieta com baixo teor de sódio

Este medicamento contém 17,8 mg de sódio por frasco e é administrado numa solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão (ver secção 6.6). Para cada frasco de dose, incluindo o volume de diluente correspondente, a ingestão de sódio é de 35,5 mg. Esta quantidade é equivalente a 1,8% da ingestão diária máxima de sódio de 2 g recomendada pela OMS para um adulto. O Mepsevii é considerado como tendo um alto teor de sódio. Este aspeto deverá ser considerado durante a diluição do medicamento em doentes que se encontram numa dieta com baixo teor de sódio ou em doentes com insuficiência cardíaca congestiva que necessitam de restringir a ingestão de sódio e de água total.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Dado que se trata de uma proteína recombinante humana e a sua ação enzimática ocorre no interior dos lisossomas, não se prevê interação da vestronidase alfa com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem quaisquer dados sobre a utilização de vestronidase alfa em mulheres grávidas. Em estudos realizados em animais com vestronidase alfa não foram observados efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embriofetal ou desenvolvimento pré- ou pós-natal (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Mepsevii durante a gravidez, exceto se os potenciais benefícios para a mãe superarem os riscos teóricos para o feto.

Amamentação

Não existem quaisquer dados de estudos em mulheres que amamentam. Não se conhece se a vestronidase alfa é excretada no leite humano, mas não se prevê exposição sistémica através do leite materno. Devido à falta de dados em humanos, deve-se administrar a vestronidase alfa a uma mulher que esteja a amamentar apenas se os potenciais benefícios da vestronidase alfa para a mãe e os benefícios da amamentação do bebé superarem os potenciais riscos teóricos para o bebé.

Fertilidade

Não se encontram disponíveis dados em humanos sobre o efeito da vestronidase alfa na fertilidade. Em estudos realizados em animais com a vestronidase alfa não foi observado qualquer impacto na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do Mepsevii sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes observadas nestes 4 ensaios clínicos em 23 doentes tratados com vestronidase alfa foram erupção cutânea (17,4%), urticária (17,4%), extravasamento no local de perfusão (17,4%), reações anafilatoides (13%), tumefação do local de perfusão (8,7%), prurido (8,7%) e diarreia (8,7%). A maioria das reações adversas foi de gravidade ligeira a moderada.

Lista tabulada das reações adversas

A avaliação das reações adversas baseou-se na exposição de 23 doentes dos 5 meses aos 25 anos de idade, em 4 ensaios clínicos, que receberam vestronidase alfa em doses de até 4 mg/kg uma vez a cada duas semanas durante 187 semanas. Dezanove dos doentes tinham menos de 18 anos de idade.

A Tabela 1 enumera as reações adversas notificadas em 4 ensaios clínicos em 23 doentes tratados com Mepsevii.
As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000) e muito raras (< 1/10000).

Tabela 1 Reações adversas notificadas em doentes tratados com Mepsevii

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	**Termo preferido MedDRA (PT)**	**Frequência**
Doenças do sistema imunitário	Reação anafilatoide	Muito frequentes
Doenças do sistema nervoso	Convulsão febril*	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária Erupção cutânea** Prurido	Muito frequentes Muito frequentes Frequentes
Perturbações gerais e reações no local de administração	Extravasamento no local de perfusão*** Tumefação do local de perfusão****	Muito frequentes Frequentes

**Consultar a descrição de reações adversas selecionadas para obter mais pormenores sobre a convulsão febril em 1 dos 23 doentes do ensaio.*
***Erupção cutânea inclui PT agrupados de erupção cutânea, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea maculo-papular, pápula e mácula*
**** O extravasamento no local de perfusão inclui um PT de extravasamento.*
*****Uma reação adversa de tumefação periférica está incluída no âmbito da frequência de tumefação do local de perfusão dado que o acontecimento é classificado como problema do cateter intravenoso.*

Descrição de reações adversas selecionadas

Convulsão febril

Um doente que estava a receber uma dose de 4 mg/kg de vestronidase alfa sofreu uma convulsão febril durante o tratamento na semana 66, 3 dias após ter recebido a vacina contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa. A perfusão foi interrompida, o doente recebeu anticonvulsivantes, antipiréticos e antibióticos, tendo-se resolvido a convulsão febril. Posteriormente, o doente foi novamente tratado sem recorrência e continuou o tratamento com vestronidase alfa. Este acontecimento foi determinado como estando possivelmente relacionado com a vestronidase alfa devido à associação temporal com a perfusão.

Imunogenicidade

Dezoito dos 23 doentes (78%) que participaram em 4 ensaios clínicos desenvolveram anticorpos (ADA) anti-beta-glucuronidase recombinante humana (rhGUS), tendo dez desses doentes desenvolvido ainda anticorpos neutralizantes (NAb) em, pelo menos, uma ocasião, mas não foi consistente ao longo do tempo. Não existe uma correlação definitiva entre o título de anticorpos e o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes. Na maioria dos doentes, foi sugerido um padrão de imunogenicidade atenuada com a exposição crónica através do declínio dos títulos de anticorpos ao longo do tempo com tratamento contínuo. A presença de ADA (não-NAb e NAb) não parece afetar a redução do marcador farmacodinâmico, glicosaminoglicanos (GAG) urinários, nem o desenvolvimento de reações hipersensíveis, incluindo reações associadas à perfusão.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência com sobredosagens de vestronidase alfa. Para o tratamento de reações adversas, ver as secções 4.4 e 4.8.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e do metabolismo, enzimas, código ATC: A16AB18

Mecanismo de ação

A mucopolissacaridose tipo VII é uma doença do armazenamento lisossómico caracterizada pela deficiência da enzima beta-glucuronidase (GUS), que resulta na acumulação de glicosaminoglicanos (GAG) nas células de todo o corpo provocando lesões em múltiplos tecidos e órgãos.

A vestronidase alfa é uma forma recombinante da GUS humana que se destina a fornecer uma enzima GUS exógena para captação pelos lisossomas celulares e subsequente catabolismo dos GAG acumulados nos tecidos afetados.

Eficácia e segurança clínicas

O programa clínico para vestronidase alfa incluiu 23 doentes com MPS VII não tratados (naïve), dos 5 meses aos 25 anos de idade, provenientes de 4 ensaios clínicos que receberam a vestronidase alfa em doses de até 4 mg/kg uma vez de duas em duas semanas durante 187 semanas. Dezanove dos doentes tinham menos de 18 anos de idade.

Estudos 301 e 202

Foi realizado um ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, cruzado único, aleatório e controlado com placebo, com ocultação inicial (estudo UX003-CL301, designado por estudo 301), no qual 12 doentes com MPS VII receberam vestronidase alfa, 4 mg/kg a cada duas semanas, durante 24 a 48 semanas. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente em ocultação por 4 grupos: 3 doentes receberam vestronidase alfa imediatamente durante 48 semanas (Grupo A), 3 doentes receberam placebo durante 8 semanas e, em seguida, vestronidase alfa durante 40 semanas (Grupo B), 3 doentes receberam placebo durante 16 semanas e, em seguida, vestronidase alfa durante 32 semanas (Grupo C) e 3 doentes receberam placebo durante 24 semanas e, em seguida, vestronidase alfa durante 24 semanas (Grupo D). Os doentes participantes no estudo 301 foram elegíveis para passar para o estudo UX003-CL202 (designado por Estudo 202), um ensaio de extensão aberto no qual os doentes receberam doses adicionais de 4 mg/kg de vestronidase alfa, por via intravenosa, a cada duas semanas, durante até 144 semanas. Dez doentes passaram diretamente do fim do estudo 301 para a semana 0 do estudo 202, enquanto 2 doentes (17%) sofreram interrupções do tratamento antes da participação no estudo 202.

Dos 12 doentes participantes no estudo CL301, 4 eram do sexo masculino e 8 eram do sexo feminino, com idades entre os 8 e 25 anos (idade mediana de 14 anos). Nove doentes tinham menos de 18 anos de idade. O diagnóstico de MPS VII foi confirmado através do ensaio de atividade enzimática da

GUS em 5 doentes, por genotipagem em 3 doentes e através de ensaios tanto enzimáticos como de genotipagem em 4 doentes. Os doentes com MPS VII que receberam transplante de células-tronco hematopoiéticas foram excluídos deste estudo. A população extremamente pequena de doentes com MPS VII a nível global levou à necessidade de inclusão de todos os doentes capazes de participar neste ensaio clínico, o que resultou num grupo altamente variável. Os parâmetros finais clínicos não foram passíveis de avaliação em alguns doentes devido à extensão da doença, à idade ou ao nível cognitivo (23 das 72 avaliações [~32%] em 6 domínios para 12 doentes não foram passíveis de avaliação no início do estudo).

O parâmetro final primário incidiu sobre a redução percentual da excreção urinária de GAG (sulfato de dermatano, DS) antes e após 24 semanas de tratamento com vestronidase alfa. O principal parâmetro final secundário refere-se à pontuação do índice de doentes responsivos a nível clínico multidomínio (MDRI), que consiste em seis domínios [teste de caminhada de seis minutos (6MWT), capacidade vital forçada (FVC), flexão de ombros, acuidade visual, teste de proficiência motora de Bruininks-Oseretsky (BOT-2) para avaliação da motricidade fina e da motricidade grossa] após 24 semanas de tratamento e pontuação total de fadiga como medido pela Escala Multidimensional de Fadiga/Qualidade de Vida Pediátrica (PedsQL).

As diferenças importantes mínimas (MID) foram pré-especificadas para seis domínios de MDRI, bem como fadiga, sendo: 6MWT (≥ 23 metros e ≥ 10% de alteração desde o início do estudo), FVC (5% de alteração absoluta ou 10% de alteração relativa desde o início do estudo na % FVC prevista), flexão de ombros (alteração de 20 graus da amplitude de movimento de ambos os ombros), acuidade visual (3 linhas [corrigida, ambos os olhos]), motricidade fina BOT-2 (precisão da motricidade fina: alteração de 0,72 e destreza manual: alteração de 1,47), motricidade grossa BOT-2 (equilíbrio: 0,57, e velocidade de corrida e agilidade: 0,59) e fadiga (10 pontos da pontuação total).

Parâmetro final primário: Redução de uGAG
Após 24 semanas de tratamento com vestronidase alfa, foi obtida uma redução rápida e contínua da excreção de uGAG (DS) bastante significativa, com uma alteração percentual de -64,82% (±2,468%) ($p < 0,0001$) obtida pela média dos mínimos quadrados (LS) (±SE). Todos os 12 doentes responderam ao tratamento, pré-especificado como uma redução ≥ 50% no uGAG em, pelo menos, uma consulta, durante as primeiras 24 semanas de tratamento. Paralelamente, a resposta de uGAG (% na alteração desde a semana 0 do estudo) mostra uma magnitude da redução de uGAG semelhante em todos os grupos depois do cruzamento para tratamento ativo. As reduções da uGAG DS observadas no estudo 301 mantiveram-se quando os doentes (n=12) passaram para a extensão do estudo 202 e receberam vestronidase alfa por um período total de até 3,6 anos entre os 2 estudos. A redução na excreção de uGAG DS foi atingida com variações percentuais da média LS (SE) de -62% (4,9%) na semana 0 do estudo 202 e -58% (7,2%) na semana 48 (n=10). A redução percentual média da uGAG DS foi superior a 70% em todas as consultas de avaliação subsequentes até à semana 144 do estudo 202 (n=4) nos doentes que continuaram a participação após a semana 48 do estudo 202.

Principais parâmetros finais secundários: índice de doentes responsivos a nível clínico multidomínio (MDRI) e teste de caminhada de 6 minutos (6MWT)
Para os parâmetros finais clínicos (secundários), foram observadas respostas benéficas embora não em todos os doentes. Após 24 semanas de tratamento com vestronidase alfa no estudo 301, os resultados globais do MDRI, tanto as análises pré-especificadas como post-hoc (6 domínios MDRI mais o domínio da fadiga) foram positivos, com um aumento de +0,5 domínios ($p = 0,0527$) e de +0,8 domínios ($p = 0,0433$), incluindo fadiga, respetivamente (teste "t"). Para os doentes que passaram ao estudo 202, foi observado um aumento médio (DP) do MDRI na semana 24 (+0,7 [1,01] domínios) e na semana 48 [+0,9 [1,30] domínios).

Relativamente ao 6MWT, a distância caminhada aumentou, do início do estudo à semana de tratamento 24 no estudo 301, por uma média LS (±SE) de 20,8 m (± 16,75 m) em 9 doentes que conseguiram realizar a avaliação no início do estudo e em pelo menos uma consulta após o estudo ser iniciado. 6 dos doentes obtiveram os resultados 6MWT na semana de tratamento 24. Três dos mesmos (50%) atingiram a MID pré-definida na semana de tratamento 24 e sustiveram melhorias na caminhada de 65 metros, 80 metros e 83 metros. Relativamente aos doentes que passaram ao estudo

202, 8 doentes conseguiram realizar o 6MWT na semana 48. Foram observados resultados sustidos do 6MWT com uma distância média de 308,4 m (intervalo: 80-556), com um aumento médio (SE) relativamente ao início do estudo 301 de 19,0 m (16,4 m).

Outras investigações

O estudo UX003-CL201 (designado por estudo 201) foi um ensaio de exploração de dose, de grupo único, aberto, que contou com a participação de três doentes com MPS VII, entre os 5 e os 25 anos de idade. Após 120 semanas de exposição a vestronidase alfa, um doente apresentou uma melhoria de 21% em relação ao início do estudo na capacidade vital forçada (% FVC prevista) nos testes da função pulmonar para além de uma melhoria de 105 metros no 6MWT. Outros dois doentes com hepatoesplenomegalia no início do estudo apresentaram uma redução do volume hepático (24% e 53%) e do volume do baço (28% e 47%) após 36 semanas de tratamento.

O estudo UX003-CL203 (designado por estudo 203) foi um estudo de grupo único, aberto e não controlado, a decorrer, que conta com oito doentes com menos de 5 anos de idade que receberam vestronidase alfa numa dose de 4 mg/kg a cada duas semanas, durante um período de 48 semanas de tratamento e até 240 semanas adicionais durante o período de continuação opcional. O estudo evolui para avaliação da redução da excreção urinária de GAG, da velocidade de crescimento e da hepatoesplenomegalia.

Redução uGAG
O tratamento com vestronidase alfa resultou numa redução rápida e contínua da excreção de uGAG (DS) bastante significativa (p<0,0001), com uma alteração percentual obtida pela média dos mínimos quadrados LS (SE) de -60% (6,6) na semana 4, que foi sustentada em -61% (6,4) na semana 48. Os doentes que entraram no período de continuação até à semana 132 experienciaram uma maior redução da uGAG DS.

Crescimento
No início do estudo, todos os 8 doentes tiveram crescimento com imparidade. A pontuação média obtida (SD) da altura em pé melhorou desde o início do estudo em +0,196 (0,30) na semana 48. Foi observada uma tendência não significativa relativa ao aumento da velocidade de crescimento após o tratamento com vestronidase alfa, de uma pontuação média obtida (SD) de -2,59 (1,49) no início do estudo até -0,392 (2,10) após o início do estudo (p=0,27).

Hepatomegalia
Todos os doentes com hepatomegalia avaliados através de ecografia no início do estudo (n=3/8) diminuíram o tamanho do fígado para a faixa normal de acordo com a idade e sexo antes do fim do estudo.

Circunstâncias excecionais

Foi concedida a este medicamento uma "Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais". Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da vestronidase alfa foi avaliada num total de 23 doentes com MPS VII, incluindo 19 doentes pediátricos e 4 adultos de 3 ensaios clínicos. Após a administração repetida de uma dose de 4 mg/kg a cada duas semanas, a concentração sérica máxima ($C_{máx}$) foi de 17,3 ± 9,6 mcg/ml (média ± DP; intervalo: 4,7 a 35,7 mcg/ml) e a área sob a curva de concentração versus tempo a partir de zero até à última concentração mensurável (AUC_{0-t}) foi de 50,9 ± 32,2 mcg*h/ml (média ± DP; intervalo: 17,4 a 153 mcg*h/ml). A farmacocinética da vestronidase alfa é independente do tempo com repetição

da dosagem. Os dados farmacocinéticos limitados num estado estacionário sugerem o aumento proporcional da dose na exposição à vestronidase alfa ao longo do intervalo da dose de 1 a 4 mg/kg a cada duas semanas.

Distribuição

Após a administração repetida de uma dose de 4 mg/kg a cada duas semanas a doentes com MPS VII, a média ± desvio-padrão do volume total de distribuição (V_{ss}) foi de 0,26 ± 0,13 l/kg (intervalo: 0,10 a 0,60 l/kg).

Biotransformação

A vestronidase alfa é uma enzima recombinante humana, que é, por conseguinte, eliminada por degradação proteolítica em pequenos péptidos e aminoácidos.

Eliminação

Após a administração repetida de uma dose de 4 mg/kg a cada duas semanas a doentes com MPS VII, a média ± desvio-padrão da taxa de depuração total (CL) foi de 0,079 ± 0,045 l/h/kg (intervalo: 0,038 a 0,20 l/h/kg); a média ± desvio-padrão da semivida de eliminação ($t_{1/2}$) foi de 2,6 ± 0,6 horas (intervalo: 0,9 a 3,6 horas).

Excreção

Não foram realizados estudos de excreção no ser humano. Não se prevê que a vestronidase alfa seja eliminada através de excreção renal ou fecal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única em ratos, toxicidade de dose repetida em murganhos e macacos jovens com MPS VII, de fertilidade e de desenvolvimento embriofetal em ratos ou coelhos e de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos.

Não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com vestronidase alfa. Com base no modo de ação, não se prevê que a rhGUS seja tumorigénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado
Cloreto de sódio
Histidina
Polissorbato 20
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos além dos mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após diluição

A estabilidade química e física durante a utilização do medicamento diluído foi demonstrada até 36 horas em refrigeração entre 2 °C e 8 °C seguida de 6 horas à temperatura ambiente até ao máximo de 25 °C.

Do ponto de vista da segurança microbiológica, o produto diluído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os períodos de conservação durante a utilização, bem como as condições antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador mas, normalmente, não devem ser superiores a 36 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C seguidas até 6 horas à temperatura ambiente até ao máximo de 25 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num frigorífico (2 °C–8 °C).
Não congelar.
Conservar na embalagem original a fim de proteger contra a luz.

Para obter as condições de conservação após a diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro incolor (Tipo I) com rolha de borracha com revestimento de resina fluorada e um selo de alumínio com tampa "flip-off" de plástico.

Apresentação: 1 frasco contendo 5 ml de concentrado para solução para perfusão.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco de Mepsevii destina-se apenas a uma única utilização. O Mepsevii tem de ser diluído com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis, usando uma técnica assética de acordo com os passos descritos abaixo. A solução diluída para perfusão deve ser administrada a doentes com um saco de perfusão de baixa afinidade proteica (pode ser usado um saco sem di-(2-etil-hexil)-ftalato [DEHP]) e a aplicação de um sistema para perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm de baixa afinidade proteica.

1. Determine o número de frascos a serem diluídos com base no peso efetivo do doente e na dose recomendada de 4 mg/kg, usando o seguinte cálculo (a-b):
    a. Dose total (mg) = Peso do doente (kg) x 4 mg/kg (dose recomendada)
    b. Número total de frascos = Dose total (mg) dividida por 10 mg/frasco
2. Arredonde para o próximo frasco inteiro e retire o número necessário de frascos (ver Tabela 2) do frigorífico, aguardando em seguida que atinjam a temperatura ambiente até um máximo de 25 °C. Não aqueça os frascos, não os coloque no micro-ondas nem os agite.
    a. Volume (ml) da dose calculada = Dose total (mg) dividida pela concentração de 2 mg/ml
3. Dilua a dose calculada na proporção de 1:1, utilizando um volume igual de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis, para perfusão intravenosa. O volume total de perfusão é baseado na dose e no volume total de Mepsevii (ver Tabela 2). A dose calculada acima diluída na proporção de 1:1 em solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis deve ser adicionada a um novo saco de perfusão vazio. A preparação da diluição deve ser efetuada à temperatura ambiente.
4. Antes de retirar o Mepsevii do frasco, inspecione-o visualmente para detetar se contém partículas ou apresenta sinais de descoloração. A solução concentrada de Mepsevii para

perfusão deve apresentar-se incolor a amarelada. Não utilize se a solução estiver descorada ou se detetar partículas na solução.

5. Retire lentamente o Mepsevii do número apropriado de frascos, tendo cuidado para evitar agitação excessiva e qualquer ar ou formação de espuma. Deve ser utilizada uma agulha suficientemente grande (calibre 18) para minimizar a formação de bolhas na solução.
6. Adicione lentamente o Mepsevii ao saco de perfusão, tendo cuidado para evitar agitação, e certifique-se de que o contacto de líquido com líquido não produz bolhas nem turbulência.
7. Balance o saco de perfusão para assegurar a distribuição apropriada do Mepsevii. Não agite a solução.

Tabela 2. Plano do débito de perfusão recomendado por peso do doente para administração de Mepsevii na dose recomendada de 4 mg/kg

Intervalo de peso do doente (kg)	Intervalo de dosagem total de Mepsevii (mg)	Volume total de Mepsevii (arredondado) (ml)	Número total de frascos de Mepsevii	Volume total de perfusão (perfundido durante 4 horas) (ml)	Débito de perfusão para a 1.ª hora (2,5%) (ml/h)	Débito de perfusão para as 3 horas subsequentes (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

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1301/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de agosto de 2018
Data da última renovação: 28 de julho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

E. OBRIGAÇÃO ESPECÍFICA DE COMPLETAR AS MEDIDAS PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver Anexo I: Resumo do Produto Características, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.
Um RMP atualizado deve ser enviado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão de riscos é modificado, especialmente como resultado de novas informações recebidas que podem levar a uma mudança significativa no perfil benefício/risco ou como resultado de um importante marco (farmacovigilância ou minimização de riscos) ser atingido.

E. OBRIGAÇÃO ESPECÍFICA DE COMPLETAR AS MEDIDAS PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo uma autorização de introdução no mercado em circunstâncias excecionais e nos termos do

n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o MAH deve completar, dentro do prazo estabelecido, as seguintes medidas:

Descrição	**Data de Vencimento**
De forma a obter dados a longo prazo sobre a efetividade e segurança do tratamento com Mepsevii e para caracterizar toda a mucopolissacaridose VII, incluindo a variabilidade da manifestação clínica, progresso e história natural, o MAH deve apresentar os resultados de um estudo com base em fontes adequadas de dados, provenientes de um programa de monitorização de doenças de doentes com mucopolissacaridose VII.	Relatórios a serem submetidos como parte da reavaliação anual

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mepsevii 2 mg/ml, concentrado para solução para perfusão
vestronidase alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de concentrado estéril contém 2 mg de vestronidase alfa. Cada frasco de 5 ml de concentrado contém 10 mg de vestronidase alfa (10 mg/5 ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado
Cloreto de sódio
Histidina
Polissorbato 20
Água para injetáveis
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

10 mg/5 ml

1 frasco (5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.
Uso intravenoso após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem original a fim de proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1301/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Mepsevii 2 mg/ml concentrado estéril
vestronidase alfa
Uso intravenoso após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg/5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Mepsevii 2 mg/ml, concentrado para solução para perfusão
vestronidase alfa

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis quaisquer efeitos indesejáveis não indicados neste folheto (ver secção 4).

O que contém este folheto

1. O que é Mepsevii e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Mepsevii
3. Como é que Mepsevii é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Mepsevii
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Mepsevii e para que é utilizado

O que é Mepsevii
O Mepsevii contém uma enzima chamada vestronidase alfa. Esta enzima pertence a um grupo de medicamentos designados por terapêuticas de substituição enzimática. É utilizado em adultos e crianças de todas as idades com MPS VII para tratar manifestações não neurológicas da doença (mucopolissacaridose do tipo VII, também conhecida como síndrome de Sly).

O que é a MPS VII
A MPS VII é uma doença hereditária em que o corpo não produz uma quantidade suficiente de uma enzima chamada beta-glucuronidase.
- Esta enzima ajuda a degradar os açúcares do corpo denominados mucopolissacáridos.
- Os mucopolissacáridos são produzidos pelo organismo e ajudam a desenvolver ossos, cartilagem, pele e tendões.
- Estes açúcares são sempre reciclados são produzidos novos açúcares e os já existentes são decompostos.
- Sem beta-glucuronidase suficiente, partes destes açúcares acumulam-se nas células, provocando lesões no corpo.

Como atua Mepsevii
Este medicamento repõe a beta-glucuronidase — isto ajuda a decompor os açúcares armazenados nos tecidos das pessoas que sofrem da doença MPS VII.
- O tratamento pode melhorar vários sinais e sintomas da doença, como dificuldades para caminhar e o cansaço.

O início precoce do tratamento em crianças pode deter o agravamento da doença e reduzir lesões permanentes.

2. O que precisa de saber antes de receber Mepsevii

Não deve receber Mepsevii

- Se alguma vez já teve uma reação alérgica à vestronidase alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de receber Mepsevii.

Os efeitos do tratamento com vestronidase alfa devem ser avaliados periodicamente e a descontinuação do tratamento deve ser considerada em casos em que não se observem benefícios evidentes (incluindo a estabilização das manifestações da doença). A descontinuação do tratamento pode causar uma deterioração significativa da situação clínica.

Deve considerar-se que a administração de vestronidase alfa não afeta as complicações irreversíveis (p. ex., deformidades do esqueleto).

Preste atenção aos efeitos secundários durante ou nos instantes posteriores à perfusão de Mepsevii

- Pode apresentar efeitos secundários enquanto está a receber Mepsevii ou durante até um dia após a administração. Estes efeitos secundários são denominados reações à perfusão porque são causados pela perfusão (gota a gota) do medicamento. Podem incluir uma reação alérgica (ver secção 4). Se tiver uma reação à perfusão, **informe imediatamente o seu médico.**
- Se tiver uma reação alérgica durante a perfusão, o seu médico pode abrandar ou parar a perfusão. O seu médico pode também dar-lhe (ou ter-lhe dado) outros medicamentos para tratar a reação alérgica como um anti-histamínico ou corticosteroide ou um antipirético, que é um medicamento para baixar a febre.

Outros sintomas a que deve estar atento

- Se tiver dores no pescoço ou nas costas, se sentir entorpecimento dos braços ou das pernas, ou falta de controlo ao urinar ou defecar, **informe imediatamente o seu médico**. Estes problemas podem ser sinais da doença e podem ser causados pela pressão exercida na sua medula espinal.

Outros medicamentos e Mepsevii

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Não lhe será administrado Mepsevii se estiver grávida, exceto se o tratamento for especificamente necessário. Fale com o seu médico sobre se os benefícios de utilizar Mepsevii são superiores aos possíveis riscos a que o bebé que está para nascer poderá estar exposto. Isto porque não existe qualquer experiência quanto à utilização de Mepsevii durante a gravidez.

Não se sabe se o Mepsevii passa para o leite materno, mas não se prevê que ocorra transferência do medicamento para o seu bebé. Fale com o seu médico sobre se os benefícios da utilização de Mepsevii são superiores ao potencial risco para o seu bebé durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que o Mepsevii afete a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

Mepsevii contém sódio

Este medicamento contém 17,8 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/de mesa) em cada frasco de 5 ml e é administrado com cloreto de sódio a 9 mg/ml como diluente. Cada frasco de dose é, por conseguinte, equivalente a 1,8% da ingestão diária máxima recomendada de sódio na dieta para um adulto. Tenha isto em consideração se estiver a fazer uma dieta com baixo teor de sódio.

3. Como é que Mepsevii é administrado

O tratamento com Mepsevii deve ser iniciado e monitorizado pelo seu médico.
- O seu médico ou enfermeiro administrar-lhe-á Mepsevii através de perfusão (gota a gota) numa veia.
- Este medicamento tem de ser diluído antes de ser administrado.
- O seu médico pode dar-lhe (ou ter-lhe dado) outros medicamentos para tratar a reação alérgica como um anti-histamínico ou corticosteroide ou um antipirético, que é um medicamento para baixar a febre.

Dose
A dose que irá receber é baseada no seu peso.
- A dose recomendada é de 4 mg por cada quilo de peso corporal.
- A dose é administrada a cada duas semanas através de perfusão gota a gota numa veia (intravenosa).
- Cada perfusão será administrada durante cerca de 4 horas.

Se lhe for administrado mais Mepsevii do que deveria
Mepsevii é-lhe administrado e monitorizado pelo seu médico. O seu médico verificará se recebeu a dose correta e tomará as medidas necessárias.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis foram principalmente observados enquanto os doentes recebem o medicamento ou dentro de um dia após a perfusão (reações relacionadas com a perfusão).

Efeitos indesejáveis graves
Reação alérgica grave (muito frequente: pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):
Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes sintomas de uma reação alérgica grave (reação anafilática). A perfusão será interrompida de imediato e o médico pode dar-lhe (ou ter-lhe dado) outros medicamentos para tratar a reação alérgica, como um antihistamínico, um corticosteroide ou um antipirético, que é um medicamento para baixar a febre. Os sintomas de reação alérgica grave podem incluir falta de ar, sibilos, dificuldades respiratórias e tumefação do rosto e da língua.

Outros efeitos indesejáveis
Informe imediatamente o seu médico se notar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis — pode necessitar de tratamento médico urgente:

Efeitos indesejáveis **muito frequentes** (podem afetar 1 em cada 10 pessoas):
- Urticária
- Erupção cutânea
- Tumefação no local da perfusão, incluindo fuga para os tecidos que circundam a veia (tumefação no local de perfusão ou extravasamento do local de perfusão)

Efeitos indesejáveis **frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Comichão na pele (prurido)
- Fezes moles (diarreia)
- Febre com contrações involuntárias dos músculos do rosto ou dos membros (convulsão febril)
- Tumefação à volta do local da perfusão

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Mepsevii

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos não abertos:
- Conservar num frigorífico (2 °C–8 °C).
- Não congelar.
- Conservar na embalagem original a fim de proteger da luz
- Não utilize este medicamento se observar partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Mepsevii
- A substância ativa é vestronidase alfa. Cada ml de concentrado contém 2 mg de vestronidase alfa. Cada frasco de 5 ml de concentrado contém 10 mg de vestronidase alfa.
- Os outros ingredientes são: di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, histidina, polissorbato 20 e água para injetáveis (no caso do sódio, ver a secção 2 em "Mepsevii contém sódio").

Qual o aspeto de Mepsevii e conteúdo da embalagem
O Mepsevii é fornecido como um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).
O concentrado incolor a amarelado deve estar isento de partículas visíveis. É fornecido num frasco de vidro transparente com rolha de borracha e selo de alumínio com tampa plástica.

Apresentação: 1 frasco de 5 ml

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Alemanha

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, EL, ES, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE, UK(NI)
Ultragenyx Germany GmbH, DE
Tel/Tél/Тел./Tlf/Τηλ/Puh/Sími: + 49 30 20179810

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.

Foi concedida a este medicamento uma "Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais". Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.
A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.