

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament este supus unei monitorizări suplimentare. Aceasta va permite identificarea rapidă a noilor informații de siguranță. Medicii sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Consultați secțiunea 4,8 despre cum să raportați reacțiile adverse.

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Mepsevii 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține vestronidază alfa*2 mg. Fiecare recipient de 5 ml conține vestronidază alfa 10 mg.

*Vestronidaza alfa este o formă recombinantă de beta-glucuronidază umană (rhGUS) și este produsă în culturile de celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 17,8 mg.

Pentru lista completă a excipienților, consultați pct. 6,1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).
Soluție incoloră sau ușor galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mepsevii este indicat pentru tratamentul manifestărilor non-neurologice ale mucopolizaharidozelor VII (MPS VII; sindromul Sly).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Mepsevii trebuie supravegheat de un medic specialist cu experiență în tratarea pacienților diagnosticați cu MPS VII sau alte afecțiuni metabolice ereditare. Administrarea de vestronidază alfa trebuie efectuată de un medic specialist cu studii corespunzătoare, care are capacitatea de a aborda terapeutic urgențele medicale.

Doze

Doza recomandată de vestronidază alfa este de 4 mg/kg greutate corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă, la interval de două săptămâni.

Pentru a minimiza riscul reacțiilor de hipersensibilitate, un antihistaminic fără efect sedativ, cu sau fără un medicament antipiretic, trebuie administrat cu 30 – 60 de minute înainte de începerea perfuziei (vezi pct. 4.4). Perfuzia trebuie evitată dacă pacientul are o boală febrilă sau respiratorie acută în momentul tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea vestronidază alfa la pacienții cu vârsta peste 65 de ani nu au fost stabilite. În cazul acestor pacienți nu este recomandată utilizarea unei scheme terapeutice alternative. (vezi secțiunea 5.1).

Insuficiență renală și hepatică

Siguranța și eficacitatea vestronidază alfa la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost evaluate. În cazul acestor pacienți nu este recomandată utilizarea unei scheme terapeutice alternative.

Copii și adolescenți

În cazul copiilor și adolescenților schema terapeutică este aceeași ca și în cazul adulților. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunea 4.8 și secțiunea 5.1.

Metoda de administrare

Numai pentru administrare intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Volumul total diluat al perfuziei trebuie administrat cu un regim de titrare a ritmului în aproximativ 4 ore.

Viteza de perfuzare trebuie să fie după cum urmează: în prima oră se va administra 2,5% din volumul total, iar restul se va administra în următoarele trei ore. Orice spațiu mort dintre liniile de perfuzare trebuie luat în considerare pentru a se asigura că 2,5% din volumul total al perfuziei este administrat în sângele pacientului în timpul primei ore de perfuzie. Cea mai mică viteză de perfuzare utilizată la un pacient în cadrul programului de dezvoltare clinică a fost de 0,5 ml/oră în primele 30 de minute de perfuzare, urmată de 1 ml/oră în următoarele 30 de minute, având ca rezultat cel mai mic volum total perfuzat în timpul primei ore de 0,75 ml.

A nu se spăla linia de perfuzare prin care s-a administrat vestronidază alfa pentru a evita un bolus rapid de enzime infuzate. Din cauza vitezei de perfuzare scăzute, printr-o linie separată (purător sau tub Y) se poate administra suplimentar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a menține un debit intravenos suficient. După prima oră, viteza de perfuzare poate fi crescută, pentru a administra restul soluției în decurs de 3 ore, după cum este tolerat, în conformitate cu recomandările de viteze de perfuzare incluse în tabelul 2.

Viteza de perfuzare poate fi încetinită, iar perfuzia poate fi întreruptă temporar sau oprită în cazul reacțiilor de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate care poate pune viața în pericol (reacție anafilactică) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în secțiunea 6.1 (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Generale

Efectele tratamentului cu vestronidază alfa trebuie evaluate periodic și trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului în cazurile în care nu se observă beneficii clare (inclusiv stabilizarea manifestărilor bolii). Întreruperea tratamentului poate cauza o agravare semnificativă a stării clinice a pacientului.

Pe măsură ce distrugerile de la nivelul organelor țintă progresează în timp, pentru a inversa daunele sau pentru obținerea ameliorărilor, tratamentul este mai dificil. Medicul curant trebuie să ia în considerare faptul că administrarea de vestronidază alfa nu influențează complicațiile ireversibile (de exemplu, deformările scheletice).

Vestronidaza alfa, la expunerea observată la om, nu este de așteptat să traverseze bariera hemato-encefalică și, prin urmare, este puțin probabil ca aceasta să influențeze manifestările neurologice ale bolii.

Reacții de hipersensibilitate incluzând anafilaxie

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxia, în cazul altor terapii de substituție enzimatică, prin urmare, atunci când se administrează vestronidaza alfa, un suport medical adecvat trebuie să fie disponibil (vezi pct. 4.8).

Perfuzia trebuie evitată dacă pacientul are o boală febrilă sau respiratorie acută în momentul tratamentului.

Cu 30 – 60 de minute înainte de începerea perfuziei este recomandată administrarea premedicației cu antihistaminice fără efect sedativ, cu sau fără antipiretice (vezi pct. 4.2).

Este important să se administreze vestronidaza alfa în conformitate cu schema de perfuzare recomandată (vezi Tabelul 2, pct. 6.6).

În cazul apariției unor reacții de hipersensibilitate severe, perfuzia cu vestronidază alfa trebuie oprită imediat și trebuie inițiat un tratament adecvat. Măsurile luate în cazul reacțiilor de hipersensibilitate trebuie să se bazeze pe severitatea reacției, iar acestea includ întreruperea temporară sau oprirea totală a perfuziei și/sau administrarea de antihistaminice suplimentare, antipiretice și/sau corticosteroizi pentru reacții ușoare până la moderate. Se va lua în considerare administrarea unei soluții perfuzabile de clorură de sodiu 9 mg / ml (0,9%) pentru scăderea tensiunii arteriale și administrarea de oxigen în caz de hipoxie. Pacienții trebuie monitorizați timp de cel puțin 60 de minute după terminarea perfuziei cu vestronidază alfa.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate și vor fi instruiți să solicite asistență medicală imediată în cazul apariției unor astfel de semne și simptome. Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile re-administrării de vestronidază alfa în urma unei reacții de hipersensibilitate severe.

Compresie medulară cervicală/ spinală

Compresia medulară spinală sau compresia medulară cervicală este o complicație cunoscută și gravă a MPS VII. În timpul terapiei de substituție enzimatică, pot apărea leziuni ale măduvei spinării cauzate de mobilitatea îmbunătățită a gâtului și coloanei vertebrale. Pacienții cu MPS VII tratați cu vestronidază alfa trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale compresiei măduvei spinării sau instabilității gâtului, inclusiv dureri de gât sau spate, slăbiciune a membrelor, modificări ale reflexelor sau incontinență urinară și fecală. Trebuie căutat imediat tratament clinic adecvat.

Dietă cu restricție de sodiu

Acest medicament conține sodiu 17,8 mg per flacon și se administrează împreună cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (vezi pct. 6.6). Per fiecare flacon care conține medicamentul administrat, incluzând volumul corespunzător de solvent, aportul de sodiu este de 35,5 mg. Această cantitate este echivalentă cu 1,8% din doza zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Mepsevii este considerat că are conținut crescut de sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare în timpul diluării medicamentului la pacienții care urmează o dietă cu restricții de sodiu sau la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă al căror consum de sodiu și apă este limitat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune. Deoarece este o proteină umană recombinantă și acțiunea sa enzimatică se desfășoară la nivel de lizozom, interacțiunea dintre vestronidază alfa și alte medicamente nu este posibilă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu există date privind utilizarea vestronidază alfa la femeile gravide. Studiile efectuate la animale în cazul administrării de vestronidază alfa nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embriono-fetale sau dezvoltării pre- și postnatale (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat evitarea utilizării Mepsevii în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă depășește riscurile teoretice potențiale pentru făt.

Alăptarea

Nu există date din studiile efectuate la femeile care alăptează. Nu se cunoaște dacă vestronidaza alfa este excretată sau nu în laptele matern, însă expunerea sistemică a sugarului prin intermediul laptelui matern nu este așteptată. Din cauza lipsei datelor la om, vestronidaza alfa trebuie administrată unei femei care alăptează doar în cazul în care beneficiul potențial al tratamentului cu vestronidază alfa pentru mamă și beneficiul alăptării copilului depășește riscurile teoretice potențiale pentru sugar.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date privind efectul vestronidazei alfa asupra fertilității. Studiile efectuate cu vestronidază alfa la animale nu indică niciun impact al administrării vestronidazei alfa asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Mepsevii nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse din 4 studii clinice la pacienții tratați cu vestronidază alfa au fost erupție cutanată tranzitorie (17,4%), urticarie (17,4%), extravazare la nivelul locului de perfuzare (17,4%), reacție anafilactică (13%), edem la nivelul locului de perfuzare* (8,7%), prurit (8,7%) și diaree (8,7%). Cele mai multe reacții adverse au fost ușoare până la moderate.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse s-a bazat pe expunerea a 23 de pacienți din 4 studii clinice, cu vârsta cuprinsă între 5 luni și 25 de ani, tratați cu vestronidază alfa în doze de până la 4 mg/kg, la interval de două săptămâni, timp de până la 187 de săptămâni. Nouăsprezece pacienți aveau vârsta sub 18 ani.

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate din 4 studii clinice la 23 de pacienți tratați cu Mepsevii. Reacțiile adverse sunt prezentate prin clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență. Frecvențele sunt definite ca fiind foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $<1/1\ 000$) și foarte rare ($<1/10\ 000$).

Tabelul 1 Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu Mepsevii

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termenul preferat (TP) MedDRA	Frecvența
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Convulsie febrilă*	Frecvente
Tulburări gastrointestinale	Diaree	Frecvente
Afecțiuni cutanate ale țesutului subcutanat	Urticarie	Foarte frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie**	Foarte frecvente
	Prurit	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Extravazare la nivelul locului de perfuzare***	Foarte frecvente
	Tumefiere la nivelul locului de perfuzare****	Frecvente

* *vezi descrierea reacțiilor adverse selectate pentru detalii despre convulsiile febrile raportate la 1 din 23 de pacienți incluși în studii.*

** *Erupția cutanată tranzitorie include TP grupați reprezentați de erupție cutanată tranzitorie, erupție papulară, erupție pruriginoasă, erupție maculo-papulară, papule și macule*

*** *Extravazarea la nivelul locului de perfuzare include un TP de extravazare*

**** *O reacție adversă de tumefiere periferică este inclusă în cadrul frecvenței reacției de tumefiere la nivelul locului de perfuzare, deoarece acest eveniment a fost clasificat ca problemă indusă de cateterul intravenos.*

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Convulsie febrilă

Un pacient tratat cu o doză de vestronidază alfa de 4 mg/kg a prezentat o convulsie febrilă în timpul tratamentului în săptămâna 66, la 3 zile de la vaccinarea împotriva difteriei, tetanosului, pertussis. Perfuzia a fost oprită, pacientului i s-au administrat anticonvulsivante, antipiretice și antibiotice, iar convulsia febrilă s-a remis. Ulterior, pacientului respectiv i-a fost readministrat tratamentul, neînregistrându-se recurență și ulterior a continuat terapia cu vestronidază alfa. Acest eveniment a fost evaluat ca fiind posibil asociat cu vestronidază alfa, pe baza asocierii temporale cu perfuzia.

Imunogenitate

Optsprezece din 23 de pacienți (78%) din 4 studii clinice au dezvoltat anticorpi anti-beta-glucuronidază umană recombinantă (rhGUS) (ADA), dintre care zece au dezvoltat în continuare anticorpi neutralizanți (NAb) cel puțin o dată, dar nu în mod constant. Nu există o corelație definitivă între titrul de anticorpi și dezvoltarea de anticorpi neutralizanți. La majoritatea pacienților, s-a sugerat un model de imunogenitate atenuată, cu expunere cronică prin scăderea titrurilor de anticorpi în timpul tratamentului continuu. Prezența ADA (non-NAb și NAb) nu pare să afecteze reducerea valorilor markerului farmacodinamic - glicozaminoglicani urinari (GAGu) și apariția reacțiilor de hipersensibilitate, incluzând reacțiile asociate perfuziei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, prin intermediul **sistemului național de raportare enumerat în Anexa V.**

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul cu vestronidază alfa. Pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse, vezi pct. 4.4 și 4.8.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, enzime, codul ATC: A16AB18

Mecanism de acțiune

Mucopolizaharidoza VII este o tulburare de stocare lizozomală, caracterizată prin deficitul de beta-glucuronidază (GUS), care are ca rezultat acumularea de glicozaminoglicani (GAG) în celulele întregului organism, ceea ce duce la afectarea multisistemică a țesuturilor și organelor.

Vestronidaza alfa este o formă recombinantă de GUS uman și este destinată să furnizeze enzime GUS exogene pentru absorbția în lizozomii celulari și catabolizarea ulterioară a GAG-urilor acumulate în țesuturile afectate.

Eficacitate și siguranță clinică

Programul clinic cu vestronidază alfa a inclus 23 de pacienți cu MPS VII, netratați anterior, proveniți din 4 studii clinice anterioare, cu vârsta cuprinsă între 5 luni și 25 de ani, tratați cu vestronidază alfa la doze de până la 4 mg/kg la interval de două săptămâni, timp de până la 187 de săptămâni.

Nouăsprezece pacienți aveau vârsta sub 18 ani.

Studiile 301 și 202

Într-un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, cu o singură trecere în faza 3 (studiul UX003-CL301, denumit studiul 301), 12 pacienți cu MPS VII au fost tratați cu doza de vestronidază alfa 4 mg / kg la interval de două săptămâni, timp de 24 până la 48 săptămâni. Pacienții au fost randomizați în regim orb în 4 grupe: la 3 pacienți s-a administrat doar vestronidază alfa timp de 48 de săptămâni (grupa A), la 3 pacienți s-a administrat placebo timp de 8 săptămâni, apoi le-a fost administrată vestronidază alfa timp de 40 săptămâni (grupul B), la 3 pacienți s-a administrat placebo timp de 16 săptămâni, apoi vestronidază alfa timp de 32 de săptămâni (grupul C), iar la 3 pacienți s-a administrat placebo timp de 24 de săptămâni, apoi vestronidază alfa timp de 24 de săptămâni (grupul D). Pacienții care au fost înrolați în studiul 301 au fost eligibili să treacă la studiul UX003-CL202 (denumit studiul 202), o perioadă de extensie deschisă în care pacienților li s-au administrat intravenos doze suplimentare de vestronidază alfa 4 mg/kg, până la 144 săptămâni. Zece pacienți au trecut direct de la finalul studiului 301 la săptămâna 0 a Studiului 202, în timp ce 2 pacienți (17%) au avut pauze în tratament înainte de înrolarea în studiul 202.

Dintre cei 12 pacienți înrolați în studiul CL301, 4 au fost de sex masculin, iar 8 au fost de sex feminin, având vârste cuprinse între 8 și 25 ani (în medie 14 ani). Nouă pacienți aveau vârsta sub 18 ani. Diagnosticul de MPS VII a fost confirmat prin analiza activității enzimei GUS la 5 pacienți, prin genotipări la 3 pacienți și prin analiză enzimatică și genotipare la 4 pacienți. Pacienții cu MPS VII la care s-a efectuat terapie cu transplant de celule stem hematopoietice au fost excluși din acest studiu.

Populația extrem de mică a pacienților cu MPS VII la nivel global a necesitat înscrierea tuturor pacienților capabili să participe la acest studiu clinic, rezultând un grup foarte variabil. Rezultatele clinice nu au putut fi evaluate la unii pacienți din cauza extinderii bolii, vârstei sau nivelului de cunoaștere (23 din 72 evaluări [32%] în 6 domenii pentru 12 pacienți nu au putut fi evaluate la momentul inițial).

Criteriul principal de evaluare a fost reducerea procentuală a excreției GAG urinari (Dermatan Sulfate, DS) înainte și după 24 de săptămâni de tratament cu vestronidază alfa. Criteriul secundar de evaluare cheie a fost scorul indexului clinic al răspunsului multidimensional (IRMD), care constă în șase domenii [(6MWT), capacitatea vitală forțată (CVF), flexia umărului, acuitatea vizuală, testul Bruininks-Oseretsky al competenței motorii (BOT-2), mișcări fine și mișcări grosiere] după 24 de săptămâni de tratament și scorul total de oboseală, măsurat prin Scala de uzură multidimensională pediatrică a calității vieții (PedsQL).

Diferențele minime importante (DMI) au fost pre-specificate pentru cele șase domenii IRMD plus oboseală, anume: 6MWT (≥ 23 metri și o schimbare de $\geq 10\%$ față de valoarea inițială), FVC (modificarea absolută 5% sau o schimbare relativă de 10% față de valoarea inițială în CVF% anterior), flexia umărului (modificare de 20 de grade a intervalului de mișcare în ambii umeri) acuitate vizuală (3 linii (corectate, ambii ochi)), mișcări fine BOT-2 (precizie mișcări fine: schimbare de 0,72 și dexteritate manuală: schimbare de 1,47), mișcări grosiere BOT-2 (echilibru: 0,57, și viteza de alergare și agilitate: 0,59) și oboseală (10 puncte din scorul total).

Criteriul final de evaluare principal: reducerea GAGu

După 24 de săptămâni de tratament cu vestronidază alfa, a fost obținută o reducere rapidă și susținută, semnificativă a excreției GAGu (DS) cu o modificare procentuală a mediei celor mai mici pătrate ($\pm$ ES) de $-64,82\%$ ($\pm 2,468\%$) ($p < 0,0001$). Toți cei 12 pacienți au răspuns, pre-specificați ca o reducere cu $\geq 50\%$ a GAGu la cel puțin o vizită în primele 24 de săptămâni de tratament. În plus, răspunsul GAGu (modificare procentuală față de săptămâna de studiu 0) arată o magnitudine similară a reducerii uGAG în toate grupele după trecerea la tratamentul activ. Reducerile GAGu DS care au fost observate în studiul 301 au fost susținute atunci când pacienții ($n=12$) au trecut în Studiul de extensie 202 și li s-a administrat vestronidază alfa timp de 3,6 ani în total în cele 2 studii. A fost obținută reducerea excreției GAGu DS, cu o modificare procentuală a mediei celor mai mici pătrate (ES) de -62% (4,9%) în săptămâna 0 din studiul 202 și de -58% (7,2%) în săptămâna 48 ($n=10$). La pacienții care au continuat după săptămâna 48 din studiul 202, reducerea procentuală medie a GAGu DS a fost mai mare de 70% la toate vizitele de evaluare ulterioare până la săptămâna 144 din studiul 202, inclusiv ($n=4$).

Criteriile finale de evaluare secundare importante: indicele răspunsului clinic multidimensional (IRMD) și testul de mers de 6 minute (6MWT)

Pentru criteriile finale de evaluare clinice (secundare), s-au observat răspunsuri benefice, deși nu la toți pacienții. După 24 de săptămâni de tratament cu vestronidază alfa în studiul 301, rezultatele generale ale IRMD, ambele pre-specificate și post-hoc (6 domenii IRMD plus domeniul oboseală) au fost pozitive, cu o creștere de $+0,5$ domenii ($p = 0,0527$) și respectiv $+0,8$ domenii ($p = 0,0433$) incluzând oboseala (t-test). Pentru pacienții care au continuat cu studiul 202, o îmbunătățire medie (AS) a IRMD a fost observată în săptămâna 24 ($+0,7$ [1,01] domenii) și în săptămâna 48 ($+0,9$ [1,30] domenii).

Pentru 6MWT, distanța a crescut de la momentul inițial în săptămâna 24 de tratament din studiul 301 cu o medie a celor mai mici pătrate ($\pm$ ES) de 20,8 m ($\pm 16,75$ m) la 9 pacienți care au putut efectua evaluarea de la momentul inițial și la cel puțin o vizită după momentul inițial. Șase pacienți au avut rezultate 6MWT în săptămâna 24 de tratament. Trei dintre aceștia (50%) au îndeplinit MID predefinite în săptămâna 24 de tratament și au prezentat îmbunătățiri susținute ale mersului de 65 de metri, 80 de metri și 83 de metri. Pentru pacienții care au continuat cu studiul 202, 8 pacienți au putut efectua testul 6MWT în săptămâna 48. Au fost observate rezultate susținute ale 6MWT, cu o distanță medie de 308,4 m (interval: 80-556), reprezentând o creștere medie (ES) de 19,0 m (16,4 m) față de momentul inițial al studiului 301.

Alte investigații

Studiul UX003-CL201 (denumit studiul 201) a fost un studiu cu un singur braț, deschis, care a inclus trei pacienți cu MPS VII, cu vârste cuprinse între 5 ani și 25 de ani. După o expunere de 120 săptămâni la administrarea de vestronidază alfa, un pacient a prezentat o îmbunătățire cu 21% față de valoarea inițială a capacității vitale forțate (CVF% prognozată) la testarea funcției pulmonare, pe lângă o îmbunătățire de 105 metri la 6MWT. După 36 de săptămâni de tratament, alți doi pacienți cu hepatosplenomegalie inițială au prezentat o reducere a volumului hepatic (24% și 53%) și a volumului splinei (28% și 47%).

Studiul UX003-CL203 (denumit studiul 203) a fost un studiu deschis, necontrolat, cu un singur braț, care a inclus opt pacienți cu vârsta sub 5 ani, cărora li s-a administrat vestronidază alfa la o doză de 4 mg/kg o dată la două săptămâni, timp de 48 de săptămâni ale perioadei de tratament și timp de până la alte 240 de săptămâni suplimentare în timpul perioadei opționale de continuare a terapiei. Studiul a evaluat reducerea excreției GAG urinari, a viteza de creștere și a hepatosplenomegaliei.

Reducerea GAGu

Tratamentul cu vestronidază alfa a determinat o reducere rapidă și susținută, semnificativă ($p < 0,0001$) a excreției GAGu DS cu o modificare procentuală a mediei celor mai mici pătrate (ES) de -60% (6,6) în săptămâna 4, care a fost susținută la -61% (6,4) în săptămâna 48. Pacienții care au intrat în perioada de continuare până la săptămâna 132 au prezentat o reducere suplimentară a GAGu DS.

Creștere

La momentul includerii în studiu, toți cei 8 pacienți prezentau tulburări de creștere. Scorul z mediu (AS) al înălțimii măsurate în ortostatism s-a îmbunătățit față de momentul inițial cu +0,196 (0,30) în săptămâna 48. S-a observat o tendință nesemnificativă de intensificare a vitezei de creștere după tratamentul cu vestronidază alfa, de la un scor z mediu (AS) de -2,59 (1,49) la momentul inițial până la -0,392 (2,10) ulterior momentului inițial ($p = 0,27$).

Hepatomegalie

Toți pacienții cu hepatomegalie evaluați prin examen ecografic la momentul includerii în studiu ($n = 3/8$) au prezentat reducerea dimensiunii ficatului până la valori normale corespunzătoare pentru vârstă și sex înainte de încetarea studiului.

Circumstanțe excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „circumstanțe excepționale”. Aceasta înseamnă că, din cauza rarității bolii, nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica vestronidazei alfa a fost evaluată în 3 studii clinice, la un total de 23 pacienți cu MPS VII, incluzând 19 pacienți copii și adolescenți și 4 adulți. După administrarea repetată a dozei de 4 mg / kg la interval de două săptămâni, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a fost de $17,3 \pm 9,6 \mu\text{g} / \text{ml}$ (valoare medie $\pm$ DS: 4,7 până la 35,7 mcg/ml); aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp, de la momentul zero până la ultima concentrație plasmatică măsurabilă $\pm$ deviația medie (ASC_{0-t}) a fost de $50,9 \pm 32,2 \mu\text{g} \cdot \text{oră} / \text{ml}$ (interval: valoare medie $\pm$ DS: 17,4 până la 153 $\mu\text{g} \cdot \text{oră} / \text{ml}$). Farmacocinetica vestronidazei alfa este independentă de timp, în cazul administrării de doze repetate. Datele farmacocinetice limitate la starea de echilibru sugerează o creștere proporțională cu doza a expunerii la vestronidază alfa, în intervalul de doze de 1 – 4 mg/kg, cu utilizare la interval de două săptămâni.

Distribuție

După administrarea de doze repetate de 4 mg/kg la interval de două săptămâni la pacienții cu MPS VII, valoarea medie $\pm$ deviația standard a volumului total de distribuție (V_{se}) a fost de $0,26 \pm 0,13$ l/kg (interval: 0,10 până la 0,60 l/kg).

Metabolizare

Vestronidaza alfa este o enzimă umană recombinantă și prin urmare, este eliminată prin degradarea proteolitică în peptide mici și aminoacizi.

Eliminare

După administrarea de doze repetate de 4 mg/kg la interval de două săptămâni la pacienții cu MPS VII, valoarea medie $\pm$ deviația standard a clearance-ului total (Cl) a fost de $0,079 \pm 0,045$ l/oră/kg (interval: 0,038 până la 0,20 l/oră/kg); valoarea medie $\pm$ deviația standard a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) a fost de $2,6 \pm 0,6$ ore (interval: 0,9 până la 3,6 ore).

Excreție

Nu s-au efectuat studii de excreție la om. Vestronidaza alfa nu este de așteptat să fie eliminată prin excreție renală sau prin materiile fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, studiilor efectuate cu doze unice la șobolani, studiilor de toxicitate după doze repetate efectuate la șoareci și maimuțe juvenile cu MPS VII, studiilor cu privire la fertilitate și dezvoltare embrio-fetală efectuate la șobolani sau iepuri și studiilor cu privire la dezvoltare pre- și postnatală efectuate la șobolani.

Nu au fost efectuate studii privind genotoxicitatea și studii de carcinogenitate cu alfa-vestronidază. Pe baza mecanismului de acțiune, rhGUS nu este de așteptat să fie tumorigen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Histidină
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de până la 36 de ore, cu păstrare la frigider la 2 °C – 8 °C, urmată de o perioadă de până la 6 ore de păstrare la temperatura camerei până la maximum 25°C.

Din punct de vedere al siguranței microbiologice, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului, dar în mod normal nu trebuie să depășească 36 ore la o temperatură cuprinsă între 2 °C – 8 °C, urmate de până la 6 ore la temperatura camerei până la un maxim de 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Recipient din sticlă incoloră (Tipul I) cu un dop din cauciuc cu acoperire cu rășină fluoroasă și o garnitură de etanșare din aluminiu, prevăzut cu un capac de protecție din plastic.

Mărime de ambalaj: 1 flacon conținând 5 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon de Mepsevii este destinat unei singure utilizări. Mepsevii trebuie diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) folosind tehnica aseptică, conform următoarelor etape descrise mai jos. Soluția diluată trebuie administrată pacienților utilizând o pungă de perfuzie cu proprietăți de legare a proteinelor scăzute (poate fi utilizată o pungă non-[PEÎD] (2-ethylhexyl) și echipată cu un filtru în linie, cu proprietăți de legare a proteinelor scăzute de 0,2 μm.

1. Se determină numărul flacoanelor care trebuie diluate pe baza greutateii reale a pacientului și a dozei recomandate de 4 mg/kg, utilizând următoarele calcule (a-b):
 - a. Doza totală (mg) = greutatea pacientului (kg) x 4 mg/kg (doza recomandată)
 - b. Numărul total de flacoane = doza totală (mg) împărțită la 10 mg/flacon
2. Se rotunjește numărul obținut în plus și se scoate din frigider numărul necesar de flacoane (vezi Tabelul 2) pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei până la maximum 25 °C. A nu se încălzi flacoanele la microunde și a nu se agita.
 - a. Volumul (ml) dozei calculate = doza totală (mg) împărțită la concentrația de 2 mg/ml
3. Se diluează doza calculată 1:1 utilizând un volum egal de soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzie intravenoasă. Volumul total al perfuziei se bazează pe doza și volumul total de Mepsevii (vezi tabelul 2). Doza calculată mai sus diluată 1:1 în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) trebuie adăugată la o pungă de perfuzie, nouă, goală. Diluarea trebuie să se facă la temperatura camerei.
4. Înainte de a extrage Mepsevii din flacon, se inspectează vizual pentru depistarea de particule și modificări de culoare. Soluția Mepsevii trebuie să fie incoloră sau să aibă o culoare pală de galben deschis. A nu se utiliza dacă soluția prezintă modificări de culoare sau dacă sunt vizibile particule în suspensie.
5. Se extrage Mepsevii lent, cu precauție din numărul corespunzător de flacoane pentru a evita agitarea excesivă și pătrunderea aerului sau spumarea. Pentru a minimiza bulele din soluție, trebuie folosit un ac suficient de mare (calibru 18).

6. Se adaugă încet și cu grijă Mepsevii în punga de perfuzie, pentru a evita agitarea acestuia, asigurând contactul lichid-lichid, fără a genera bule sau turbulențe.
7. Se balansează ușor punga de perfuzie pentru a asigura distribuirea corespunzătoare a soluției Mepsevii. A nu se agita soluția.

Tabelul 2. Viteza de perfuzare și schema terapeutică recomandate, calculate pe baza greutății pacientului, în timpul administrării de Mepsevii la doza recomandată de 4 mg/kg

Intervalul de greutate al pacientului (kg)	Cantitatea totală de Mepsevii – Interval de doze (mg)	Volumul total de Mepsevii (rotunjit) (ml)	Numărul total de flacoane de Mepsevii	Volumul total al perfuziei (perfuzie timp de 4 ore) (ml)	Viteza de perfuzare în prima oră (2,5%) (ml/oră)	Viteza de perfuzare în următoarele 3 ore (97,5%/3) (ml/oră)
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

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE MARKETING

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE MARKETING

EU/1/18/1301/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRI A AUTORIZĂRII

Data primei autorizări: 23 august 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a obține date pe termen lung privind eficacitatea și siguranța tratamentului cu Mepsevii și pentru a caracteriza complet mucopolizaharidoza de tip VII, inclusiv variabilitatea manifestării clinice, progresia și istoricul natural, se solicită ca DAPP să depună rezultatele unui studiu bazat pe surse de date adecvate, derivate dintr-un program de monitorizare a bolii la pacienți cu mucopolizaharidoză de tip VII.	Rapoartele vor fi depuse ca parte a reevaluării anuale.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mepsevii 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
vestronidază alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat steril conține vestronidază alfa 2 mg. Fiecare flacon de 5 ml conține vestronidază alfa 10 mg (10 mg/ 5 ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Histidină
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

10 mg/5 ml

1 flacon (5 ml)

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA EXPIRĂRII

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1301/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare 2D care conține identificatorul unic inclus.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Mepsevii 2 mg/ml concentrat steril
vestronidază alfa
Administrare IV după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUT PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg / 5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Mepsevii 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă vestronidază alfa

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Mepsevii și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a utiliza Mepsevii
3. Cum se administrează Mepsevii
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Mepsevii
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Mepsevii și pentru ce se utilizează

Ce este Mepsevii

Mepsevii conține o enzimă numită vestronidază alfa. Aceasta aparține unui grup de medicamente numite terapii de înlocuire a enzimelor. Este utilizat în cazul adulților, adolescenților și copiilor diagnosticați cu MPS VII (mucopolizaharidoză VII, cunoscută și sub numele de Sindromul Sly) pentru a trata manifestările non-neurologice ale bolii.

Ce este MPS VII

MPS VII este o boală care se transmite ereditar, în cadrul căreia organismul nu produce suficientă beta-glucuronidază.

- Această enzimă ajută la descompunerea zaharurilor din organism numite mucopolizaharide.
- „Mucopolizaharidele” sunt produse în organism pentru a ajuta la formarea oaselor, cartilajului, pielii și tendoanelor.
- Aceste zaharuri sunt reciclate tot timpul – se produc mucopolizaharide noi și cele vechi sunt distruse.
- În cazul în care beta-glucuronidaza nu este suficientă, o parte din aceste zaharuri se acumulează în celule și duc la deteriorarea organismului.

Cum acționează Mepsevii

Acest medicament înlocuiește β -glucuronidaza - aceasta ajută la descompunerea zaharurilor care se colectează în țesuturile persoanelor cu MPS VII.

- Tratamentul poate îmbunătăți diverse semne și simptome ale bolii, cum ar fi dificultățile la mers și oboseala.

Începutul tratamentului precoce la copii poate împiedica agravarea bolii și poate reduce daunele permanente.

2. Ce trebuie să știți înainte de a utiliza Mepsevii

Nu trebuie să utilizați Mepsevii în cazul în care

- Ați avut vreodată o reacție alergică severă la vestronidază alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate în secțiunea 6).

Atenționări și precauții

Înainte de utiliza Mepsevii discutați cu medicul dumneavoastră.

Efectele tratamentului cu vestronidază alfa trebuie evaluate periodic și trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului în cazurile în care nu se observă beneficii clare (inclusiv stabilizarea manifestărilor bolii). Întreruperea tratamentului poate cauza o agravare semnificativă a stării clinice.

Trebuie să se ia în considerare că administrarea de vestronidază alfa nu influențează complicațiile ireversibile (de exemplu, deformările scheletului).

Fiți atent la reacțiile adverse în timpul perfuziei cu Mepsevii sau la scurt timp după aceasta

- Este posibil să aveți reacții adverse în timp ce vi se administrează Mepsevii sau până la o zi după aceea. Aceste reacții adverse se numesc reacții la perfuzie, deoarece sunt cauzate de administrarea medicamentului prin perfuzie (picurare). Acestea pot include o reacție alergică (vezi secțiunea 4). În cazul în care aveți o reacție la perfuzie, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.
- Dacă aveți o reacție alergică în timpul perfuziei, medicul dumneavoastră poate încetini sau opri perfuzia. De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate administra (sau vi s-au administrat) alte medicamente pentru a aborda terapeutic reacția alergică, cum ar fi un antihistaminic sau corticosteroid sau un antipiretic, un medicament pentru reducerea febrei.

Alte simptome la care trebuie să aveți grijă

- În cazul în care aveți dureri de gât sau de spate, simțiți amorțeală în brațe sau picioare, sau lipsă a controlului în reținerea apei (urinei) sau a materiilor fecale, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**. Aceste probleme pot fi semne ale bolii și pot fi cauzate de presiunea asupra măduvei spinării.

Alte medicamente și Mepsevii

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau ați putea utiliza orice alte medicament.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu vi se administrează Mepsevii dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care tratamentul este strict necesar. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă beneficiile administrării Mepsevii sunt mai mari decât posibilele riscuri pe care acesta le poate induce copilului dumneavoastră nenăscut. Nu există experiență privind utilizarea Mepsevii în timpul sarcinii.

Nu se știe dacă Mepsevii trece în laptele matern, dar nu este de așteptat transferul medicamentului la copilul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă beneficiile administrării Mepsevii în timpul alăptării sunt mai mari decât posibilele riscuri pe care acesta le poate induce copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este posibil ca Mepsevii să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Mepsevii conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 17,8 mg (componenta principală din sarea de masă) în fiecare flacon de 5 ml și se administrează împreună cu solventul clorură de sodiu 9 mg / ml. Fiecare flacon care conține doza de medicament administrat este, prin urmare, echivalent cu 1,8% din doza zilnică maximă recomandată de sodiu pentru un adult. Luați acest lucru în considerare în cazul în care urmați o dietă cu restricții de sodiu.

3. Cum se administrează Mepsevii

Tratamentul cu Mepsevii trebuie inițiat și monitorizat de către medicul dumneavoastră.

- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra Mepsevii printr-o perfuzie intravenoasă.
- Medicamentul trebuie diluat înainte de administrare.
- Medicul dumneavoastră vă poate administra (sau v-a administrat) anumite medicamente pentru a aborda terapeutic reacția alergică, cum ar fi un antihistaminic sau corticosteroid sau un antipiretic, un medicament pentru reducerea febrei.

Doze

Doza care vi se va administra se bazează pe greutatea dumneavoastră.

- Doza recomandată este de 4 mg pentru fiecare kg de greutate corporală.
- Doza se administrează o dată la două săptămâni, prin picurare în venă (perfuzie intravenoasă).
- Fiecare perfuzie va fi administrată în aproximativ 4 ore.

În cazul în care vi se administrează mai mult Mepsevii decât trebuie

Mepsevii trebuie administrat și monitorizat de către medicul dumneavoastră. Acesta va verifica dacă a fost administrată doza corectă și va lua măsuri după cum este necesar.

În cazul în care aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În principal, reacțiile adverse au fost observate în timp ce pacienților li se administra medicamentul sau la o zi după perfuzie („reacții la perfuzie”).

Reacții adverse grave

Reacție alergică severă (Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți următoarele simptome ale unei reacții alergice (reacție anafilactoidă). Perfuzia va fi oprită imediat, iar medicul dumneavoastră vă va poate administra (sau v-a administrat) alte medicamente pentru abordarea terapeutică a reacției alergice, cum este un antihistaminic sau corticosteroid sau un antipiretic, un medicament pentru reducerea febrei. Simptomele reacției alergice severe pot include senzația de lipsă de aer, respirația șuierătoare și umflare a feței și limbii.

Alte reacții adverse

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse - este posibil să aveți nevoie de un tratament medical de urgență:

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Urticarie
- Erupție trecătoare pe piele

- Umflare la locul perfuziei, inclusiv scurgere a medicamentului în țesutul din jurul venei (Umflare a locului de perfuzare sau extravazare la nivelul locului de perfuzare)

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Mâncărime la nivelul pielii (prurit)
- Eliminare necontrolată a materiilor fecale (diaree)
- Febră cu contracții involuntare ale mușchilor de la nivelul feței sau membrelor (convulsii febrile)
- Umflare în jurul locului de administrare a perfuziei

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Mepsevii

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoane nedeschise:

- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
- A nu se congela.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Mepsevii

- Substanța activă este vestronidază alfa. Fiecare ml de concentrat conține vestronidază alfa 2 mg. Fiecare flacon de 5 ml conține vestronidază alfa 10 mg.
- Celelalte componente sunt: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, histidină, polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile (pentru sodiu, vezi secțiunea 2 la ”Mepsevii conține sodiu”).

Cum arată Mepsevii și conținutul ambalajului

Mepsevii este disponibil sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril). Concentratul incolor până la galben deschis nu trebuie să conțină particule vizibile. Se livrează într-un flacon din sticlă transparentă, cu dop din cauciuc și un sigiliu din aluminiu, prevăzut cu un capac din plastic.

Mărime de ambalaj: 1 flacon de 5 ml

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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/Ρuh/Σίμι: + 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)

Acest prospect a fost revizuit ultima dată în {luna AAAA}.

Acest medicament a fost autorizat în „circumstanțe excepționale”. Aceasta înseamnă că, din cauza rarității acestei boli, nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri cu privire la boli rare și tratamente.
