

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mepsevii 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato mililitre yra 2 mg vestronidazės alfa\*. Kiekviename 5 ml koncentrato flakone yra 10 mg vestronidazės alfa.

\*Vestronidazė alfa yra rekombinantinė žmogaus beta gliukuronidazės (rhGUS) forma, gaminama kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelių kultūroje, naudojant rekombinantinę DNR technologiją.

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 17,8 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).  
Bespalvis arba gelsvas tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Mepsevii skirtas ne neurologinėms mukopolisacharidozės VII (MPSVII; Sly sindromo) apraiškoms gydyti.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Mepsevii turi prižiūrėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis patirties gydant pacientus, sergančius MPS VII arba kitais paveldimais metaboliniais sutrikimais. Vestronidazės alfa infuziją turi atlikti tinkamai apmokytas sveikatos priežiūros specialistas, žinantis, kaip elgtis skubiais medicininiais atvejais.

### Dozavimas

Rekomenduojama vestronidazės alfa dozė yra 4 mg kūno masės kilogramui, skiriant intraveninės infuzijos būdu kas dvi savaites.

Siekiant sumažinti padidėjusio jautrumo reakcijų pavojų, 30–60 minučių prieš infuzijos pradžią reikia skirti ne raminamojo poveikio antihistamininį vaistinį preparatą su antipiretiniu vaistiniu preparatu arba be jo (žr. 4.4 skyrių). Infuzijos reikia vengti, jeigu pacientas tuo metu ūmiai karščiuoja arba serga kvėpavimo takų liga.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvas amžius*

Vestronidazės alfa saugumas ir veiksmingumas pacientams, vyresniems kaip 65 metų, neištirti. Joks alternatyvus dozavimo režimas šiems pacientams nerekomenduojamas (žr. 5.1 skyrių).

### *Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas*

Vestronidazės alfa saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, neįvertinti. Joks alternatyvus dozavimo režimas šiems pacientams nerekomenduojamas.

### *Vaikų populiacija*

Dozavimas vaikų populiacijoje toks pat kaip suaugusiesiems. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose.

## Vartojimo metodas

Tik leisti į veną.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Visą praskiestą infuzinio tirpalo tūrį reikia sulašinti naudojant greičio titravimo režimą per maždaug 4 valandas.

Infuzijos greitis turi būti toks: per pirmąją valandą reikia sulašinti 2,5 % viso tūrio, o per kitas tris valandas – visą likusį tūrį. Siekiant apskaičiuoti, kad į paciento kraujotaką per pirmąją infuzijos valandą patektų 2,5 % bendro infuzijos tūrio, reikia įvertinti ir žarnelių tūrį. Mažiausias lašinimo pacientui greitis klinikinio kūrmo programoje buvo 0,5 ml/val. per pirmąsias 30 infuzijos minučių ir 1 ml/val. per kitas 30 minučių, ir tai reiškė, kad mažiausias bendras tūris, sulašintas per pirmąją valandą, buvo 0,75 ml.

Neplaukite žarnelės, kurioje yra vestronidazės alfa, kad išvengtumėte staigaus infuzuojamo fermento boliuso. Dėl mažo infuzijos greičio galima per atskirą žarnelę („piggyback“ tipo arba Y žarnelę) papildomai tiekti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo, kad būtų palaikomas pakankamas lašėjimas į veną. Po pirmosios valandos greitį galima padidinti ir, jeigu pacientas toleruoja, sulašinti likusį infuzinį tirpalą per 3 valandas pagal greičio rekomendacijas 2 lentelėje.

Pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijoms, infuzijos greitį galima sumažinti arba infuziją laikinai sustabdyti ar nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Gyvybei pavojingas padidėjęs jautrumas (anafilaksinė reakcija) veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.4 skyrių).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

### Bendrosios nuostatos

Gydymo vestronidaze alfa poveikį reikia periodiškai vertinti, nenustačius aiškios naudos (įskaitant ligos apraiškų stabilizavimą), reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą. Dėl gydymo nutraukimo gali žymiai pablogėti paciento klinikinė būklė.

Kadangi laikui bėgant tikslinis organas vis labiau pažeidžiamas, tampa sunkiau gydant panaikinti žalą arba gauti pagerėjimą. Gydantis gydytojas turi atsižvelgti į tai, kad vestronidazė alfa nepanaikina negrįžtamų komplikacijų (pvz., skeleto deformacijų).

Remiantis poveikio žmonėms stebėjimu manoma, kad vestronidazė alfa neprasiskverbia pro kraujo-smegenų barjerą, todėl ji greičiausiai nepadarys įtakos neurologinėms ligos apraiškoms.

#### Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją

Vartojant vestronidazę alfa pranešta apie pavojingas padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją, todėl lašinant vestronidazę alfa turi būti pasirengta suteikti reikiamą medicininę pagalbą (žr. 4.8 skyrių).

Infuzijos reikia vengti, jeigu pacientas tuo metu ūmiai karščiuoja arba serga kvėpavimo takų liga.

Rekomenduojama 30–60 minučių prieš infuzijos pradžią skirti ne raminamojo poveikio antihistamininį vaistinį preparatą su antipiretiku arba be jo (žr. 4.2 skyrių).

Lašinant vestronidazę alfa svarbu laikytis infuzijos greičio rekomendacijų (žr. 2 lentelę 6.6 skyriuje).

Jeigu pasireiškia sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, vestronidazės alfa infuzija turi būti nedelsiant nutraukta ir pradėtas tinkamas gydymas. Kontroliuojant padidėjusio jautrumo reakcijas reikia atsižvelgti į tų reakcijų sunkumą ir taikyti tokius metodus, kaip pvz., infuzijos laikiną sustabdymą arba nutraukimą ir (arba) papildomų antihistaminų, antipiretikų ir (arba) kortikosteroidų skyrimą nuo lengvų arba vidutinio sunkumo reakcijų. Sumažėjus kraujospūdžiui, greitai sulašinkite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinį tirpalą ir skirkite deguonies esant hipoksijai. Baigus vestronidazės alfa infuziją, pacientus reikia stebėti mažiausiai 60 minučių.

Pacientai turi būti informuojami apie padidėjusio jautrumo reakcijų požymius bei simptomus, jiems turi būti nurodoma iš karto kreiptis medicininės pagalbos, jeigu tokie požymiai ir simptomai pasireikštų. Po sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos reikia apsvarstyti tolesnio vestronidazės alfa vartojimo riziką ir naudą.

#### Nugaros smegenų kompresija stuburo / kaklo srityje

Nugaros smegenų kompresija stuburo arba kaklo srityje yra žinoma pavojinga MPS VII komplikacija. Taikant pakaitinę fermentų terapiją nugaros smegenys gali būti pažeistos dėl padidėjusio kaklo ir stuburo mobilumo. MPS VII sergančius pacientus, kuriems skiriama vestronidazės alfa, būtina stebėti dėl nugaros smegenų kompresijos arba kaklo nestabilumo požymių ir simptomų, įskaitant kaklo arba nugaros skausmą, galūnių silpnumą, refleksų pokyčius arba šlapimo ir išmatų nelaikymą. Reikia iš karto kreiptis dėl tinkamo klinikinio gydymo.

#### Natrio kiekio ribojimas maiste

Viename šio vaistinio preparato flakone yra 17,8 mg natrio chlorido, jis yra skiriamas naudojant 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinį tirpalą (žr. 6.6 skyrių). Kiekviename flakone yra 35,5 mg natrio, įskaitant atitinkamą skiediklio tūrį. Šis kiekis atitinka 1,8 % PSO rekomenduojamos maksimalios 2 g natrio paros normos suaugusiajam. Laikoma, kad Mepsevii sudėtyje yra daug natrio. Į tai reikia atsižvelgti skiedžiant vaistinį preparatą pacientams, kuriems natrio kiekis maiste yra ribojamas, arba staziniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, kad būtų ribojamas natrio ir bendras į organizmą patenkančio vandens kiekis.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta. Kadangi vestronidazė alfa yra rekombinantinis žmogaus baltymas ir jo kaip fermento poveikis pasireiškia lizosomoje, sąveikos su kitais vaistiniais preparatais nesitikima.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Nėštumas

Duomenų apie vestronidazės alfa vartojimą nėštumo metu nėra. Vestronidazės alfa tyrimai su gyvūnais tiesioginio arba netiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono ar vaisiaus raidai arba prenataliniam ir ponataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Mepsevii geriau nevertoti, nebent galima nauda motinai nusveria galimą teorinę riziką vaisiui.

### Žindymas

Tyrimų duomenų su žindančiomis moterimis nėra. Nežinoma, ar vestronidazė alfa išsiskiria į motinos pieną, tačiau sisteminės ekspozicijos per motinos pieną nesitikima. Dėl duomenų apie žmones trūkumo žindančiai moteriai vestronidazės alfa galima skirti tik tokiu atveju, jeigu galima vestronidazės alfa nauda motinai ir žindymo nauda kūdikiui nusveria galimą teorinę riziką kūdikiui.

### Vaisingumas

Duomenų su žmonėmis apie vestronidazės alfa poveikį vaisingumui nėra. Vestronidazės alfa tyrimai su gyvūnais neparodė jokio poveikio patinų arba patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Mepsevii gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo profilio santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos 4 klinikiniuose tyrimuose, kuriuose 23 pacientai vartojo vestronidazę alfa, buvo išbėrimas (17,4 %), dilgėlinė (17,4 %), ekstravazacija infuzijos vietoje (17,4 %), anafilaksinė reakcija (13 %), infuzijos vietos tinimas (8,7 %), niežulys (8,7 %) ir viduriavimas (8,7 %). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų įvertinimas pagrįstas 23 pacientų ekspozicija 4 klinikiniuose tyrimuose. Pacientų amžius buvo nuo 5 mėnesių iki 25 metų, jie gavo vestronidazės alfa dozę iki 4 mg/kg kas dvi savaites iki 187 savaičių. Devyniolika pacientų buvo jaunesni nei 18 metų.

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta 4 klinikiniuose tyrimuose su 23 pacientais, vartojusiais Mepsevii.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Vartojami šie dažnio apibūdinimai: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ) ir labai reti ( $< 1/10\ 000$ ).

### 1 lentelė. Praneštos nepageidaujamos reakcijos pacientams, kurie buvo gydomi Mepsevii

MedDRA organų sistemos klasė	MedDRA rekomenduojamas terminas (RT)	Dažnis
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksinė reakcija	Labai dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Febriliniai traukuliai*	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dilgėlinė Išbėrimas** Niežulys	Labai dažnas Labai dažnas Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Ekstravazacija infuzijos vietoje*** Infuzijos vietos tinimas****	Labai dažnas Dažnas

\*Daugiau informacijos apie febrilinius traukulius, kurie pasireiškė 1 iš 23 tyrimo pacientų, žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašyme.

\*\* Rekomenduojamas terminas „Išbėrimas“ apima terminų grupę – išbėrimas, papulinis išbėrimas, niežtintis išbėrimas, makulinis-papulinis išbėrimas, papulė ir makulė

\*\*\*Ekstravazacija infuzijos vietoje apima vieną ekstravazacijos RT

\*\*\*\*Viena nepageidaujama reakcija – periferinis tinimas – yra įskaičiuota prie infuzijos vietos tinimo dažnio, nes šis reiškinys priskirtas prie intraveninio kateterio sukeltų problemų.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### Febriliniai traukuliai

Vienas pacientas, kuriam buvo skiriama 4 mg/kg vestronidazės alfa dozė, gydymo metu 66 savaitę patyrė febrilinius traukulius per 3 dienas nuo paskiepijimo nuo difterijos, stabligės ir kokliušo. Infuzija buvo sustabdyta, pacientas gavo antikonvulsantų, antipiretikų bei antibiotikų, ir febriliniai traukuliai liovėsi. Vėliau pacientui vestronidazės alfa skyrimas buvo atnaujintas, o nepageidaujama reakcija nepasikartojė. Dėl chronologinio ryšio su infuzija šis reiškinys buvo įvertintas kaip galimai susijęs su vestronidaze alfa.

##### Imunogeniškumas

Aštuoniolikai iš 23 pacientų (78 %) 4 klinikiniuose tyrimuose atsirado prieš rekombinantinę žmogaus beta gliukuronidazę (rhGUS) veikiančių antikūnų (ADA), dešimčiai iš jų vėliau atsirado neutralizuojančių antikūnų (NAb) bent vieną kartą, tačiau ne nuolat visą laiką. Aiškios koreliacijos tarp antikūnų titrų ir neutralizuojančių antikūnų susidarymo nėra. Daugumai pacientų tęstinio gydymo metu ilgainiui mažėjantys antikūnų titrai rodė, kad yra būdingas silpnėjantis imunogeniškumas su lėtine ekspozicija. Atrodo, kad ADA (ne NAb ir NAb) buvimas neturėjo įtakos farmakodinaminio žymens, šlapimo glikozaminoglikanų (uGAG), mažėjimui ir padidėjusio jautrumo reakcijų išsivystymui, įskaitant su infuzija susijusias reakcijas.

##### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

#### **4.9 Perdozavimas**

Vestronidazės alfa perdozavimo patirties nėra. Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymo žr. 4.4 ir 4.8 skyrius.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, fermentai, ATC kodas – A16AB18

#### Veikimo mechanizmas

Mukopolisacharidozė VII yra lizosomų kaupimo sutrikimas, kuriam būdinga beta gliukuronidazės (GUS) stoka, dėl kurios organizmo ląstelėse kaupiasi glikozaminoglikanai (GAG), sukeldami įvairių audinių ir organų pažeidimus.

Vestronidazė alfa yra rekombinantinė žmogaus GUS forma, turinti parūpinti egzogeninį GUS fermentą, kad vyktų įsisavinimas ląstelių lizosomose ir paveikuose audiniuose būtų skatinamas susikaupusių GAG katabolizmas.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vestronidazės alfa klinikinėje programoje dalyvavo 23 anksčiau negydyti MPS VII sergantys pacientai 4 klinikiniuose tyrimuose. Pacientų amžius buvo nuo 5 mėnesių iki 25 metų, jie gavo iki 4 mg/kg dydžio vestronidazės alfa dozę kas dvi savaites iki 187 savaičių. Devyniolika pacientų buvo jaunesni nei 18 metų.

#### Tyrimai 301 ir 202

Daugiacentriame, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamame, koduotos pradžios, viengubai kryžminiame 3 fazės tyrime (tyrimas UX003-CL301 nurodomas kaip tyrimas 301) 12 MPS VII sergančių pacientų gavo po 4 mg/kg vestronidazės alfa kas dvi savaites nuo 24 iki 48 savaičių. Pacientai buvo koduoti randomizuoti į 4 grupes: 3 pacientai iš karto gavo vestronidazę alfa 48 savaites (A grupė), 3 pacientai 8 savaites gavo placebo, o paskui vestronidazę alfa 40 savaičių (B grupė), 3 pacientai gavo placebo 16 savaičių, paskui vestronidazę alfa 32 savaites (C grupė) ir 3 pacientai gavo placebo 24 savaites, paskui vestronidazę alfa 24 savaites (D grupė). Į tyrimą 301 įtraukti pacientai buvo tinkami pereiti į tyrimą UX003-CL202 (vadinamas tyrimu 202) – atvirą tęstinį tyrimą, kuriame pacientai gavo papildomas vestronidazės alfa 4 mg/kg dozes į veną kas antrą savaitę iki 144 savaičių. Dešimt pacientų perėjo tiesiai iš pasibaigusio tyrimo 301 į tyrimo 202 0-inę savaitę, o 2 pacientai (17 %) praleido gydymą prieš juos įtraukiant į tyrimą 202.

Iš 12 į tyrimą CL301 įtrauktų pacientų 4 buvo vyriškos ir 8 moteriškos lyčių, jų amžius buvo nuo 8 iki 25 metų (mediana 14 metų). Devyni pacientai buvo jaunesni nei 18 metų. MPS VII diagnozė patvirtinta atlikus GUS fermento aktyvumo tyrimą 5 pacientams, pagal genotipą – 3 pacientams, naudojant tiek fermento tyrimą, tiek genotipą – 4 pacientams. MPS VII sergantys pacientai, kuriems buvo skirta kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos terapija, nebuvo įtraukti į šį tyrimą. Kadangi visame pasaulyje MPS VII sergančių pacientų populiacija yra labai maža, teko įtraukti visus pacientus, galinčius dalyvauti šiame klinikiniame tyrime, taigi grupė buvo sudaryta iš labai skirtingų asmenų. Kai kurių pacientų klinikinių vertinamųjų baigčių nebuvo įmanoma įvertinti dėl ligos masto, amžiaus arba suvokimo laipsnio (tyrimo pradžioje 12 pacientų nebuvo galima atlikti 23 iš 72 vertinimų [~32 %] 6 srityse).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo GAG išsiskyrimo su šlapimu (dermatano sulfato, DS) sumažėjimas procentais lyginant laiką prieš gydymą vestronidaze alfa ir laiką po 24 gydymo savaičių. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo kelių sričių klinikinio atsako indekso (angl. „multi-domain clinical responder index“, MDRI) balas, apskaičiuotas pagal šešias sritis [šešių minučių ėjimo testas (6MWT), forsuota gyvybinė plaučių talpa (FVC), pečių lankstumas, regos aštrumas, Bruininks-Oseretsky motorinio našumo testo (BOT-2) smulkiosios motorikos ir stambiosios motorikos funkcija] po 24 gydymo savaičių, ir bendras nuovargio balas, išmatuotas pagal pediatrinę gyvenimo kokybės kelių

dimensijų nuovargio skalę (angl. „Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale“, PedsQL).

Šešioms MDRI sritims plius nuovargiui buvo iš anksto nustatyti minimalūs svarbūs skirtumai (angl. *minimal important differences*, MID), tai yra: 6MWT ( $\geq 23$  metrų ir  $\geq 10$  % pokytis nuo tyrimo pradžios), FVC (FVC% numatyta 5 % absoliutinis pokytis arba 10 % santykinis pokytis nuo tyrimo pradžios), pečių lankstumas (abiejų pečių judesių amplitudės 20 laipsnių pokytis), regos aštrumas (3 eilutės (koreguotas, abiejų akių)), BOT-2 smulkioji motorika (smulkiosios motorikos tikslumas: 0,72 dydžio pokytis, ir rankų miklumas: 1,47 dydžio pokytis), BOT-2 stambioji motorika (pusiausvyra: 0,57, ir bėgimo greitis bei judrumas: 0,59) ir nuovargis (10 taškų nuo bendro balo).

#### *Pirminė vertinamoji baigtis: uGAG sumažėjimas*

Po 24 savaičių gydymo vestronidaze alfa pasiektas greitas ir išliekantis, labai reikšmingas uGAG (DS) išsiskyrimo sumažėjimas, o LS vidurkio ( $\pm$ SE) pokytis procentais buvo  $-64,82$  % ( $\pm 2,468$  %) ( $p < 0,0001$ ). Visi 12 pacientų buvo pripažinti patyrusiais atsaką į gydymą, o tai buvo iš anksto apibrėžta kaip uGAG  $\geq 50$  % sumažėjimas bent vieno vizito metu per pirmąsias 24 gydymo savaites. Be to, uGAG atsakas (% pokytis nuo tyrimo 0-inės savaitės) perėjus prie aktyvaus gydymo rodė panašų uGAG sumažėjimą visose grupėse. uGAG DS sumažėjimas, pastebėtas tyrime 301, išliko, kai pacientai ( $n=12$ ) perėjo į tęstinį tyrimą 202 ir jiems buvo skirtas gydymas vestronidaze alfa iki iš viso 3,6 metų dviejuose tyrimuose. uGAG DS išsiskyrimo sumažėjimas pasiektas su tokiais LS vidurkio (SE) pokyčiais procentais:  $-62$  % (4,9 %) tyrime 202 0-inę savaitę ir  $-58$  % (7,2 %) 48-tą savaitę ( $n=10$ ). Pacientų, kurie tęsė tyrimą 202 po 48-tos savaitės, uGAG DS vidurkio procentais sumažėjimas buvo didesnis nei 70 % visų tolesnių vertinimo vizitų metu tyrimo 202 144 savaitę ( $n=4$ ).

#### *Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis: kelių sričių klinikinio atsako indeksas (angl. MDRI) ir 6 minučių ėjimo testas (angl. 6MWT)*

Vertinant klinikinės (antrinės) vertinamąsias baigtis, pastebėtas teigiamas atsakas, tačiau jis pasireiškė ne visiems pacientams. MDRI rezultatai – tiek iš anksto apibrėžtų, tiek *post-hoc* (6 MDRI sritys bei nuovargio sritys) analizių – buvo teigiami, užfiksuotas atitinkamai  $+0,5$  srities ( $p=0,0527$ ) ir  $+0,8$  srities ( $p=0,0433$ ) padidėjimas, įskaitant nuovargį, (t-testas), ir tai rodė bendrą klinikinę pagerėjimą po 24 gydymo vestronidaze alfa savaičių tyrime 301. Pacientų, kurie perėjo į tyrimą 202, MDRI vidurkio (SD) pagerėjimas pastebėtas 24 savaitę ( $+0,7$  [1,01] srities) ir 48 savaitę ( $+0,9$  [1,30] srities).

Vertinant 6MWT rezultatus, nuo tyrimo pradžios iki 24 gydymo savaitės tyrime 301 padidėjo atstumas – 9 pacientų, atlikusių vertinimą tyrimo pradžioje ir bent vieną vizitą po pradinio įvertinimo, LS vidurkis ( $\pm$ SE) siekė 20,8 m ( $\pm 16,75$  m). 6 pacientai gavo 6MWT rezultatus 24 gydymo savaitę. Trys iš jų (50 %) atitiko iš anksto nustatytus MID 24 gydymo savaitę ir nuolat gerino vaikščiojimo 65, 80 ir 83 metrų atstumu rezultatus. Iš pacientų, perėjusių į tyrimą 202, 8 pacientai galėjo atlikti 6MWT 48 savaitę. Buvo stebimi ilgalaikiai 6MWT rezultatai, kurių vidutinis atstumas buvo 308,4 m (diapazonas: 80–556), o vidutinis (SE), palyginti su pradiniu tyrimo 301 rodikliu, padidėjo 19,0 m (16,4 m).

#### Kiti tyrimai

Tyrimas UX003-CL201 (vadinamas tyrimu 201) buvo vienos grupės, atviras dozės žvalgymo tyrimas, į kurį buvo įtraukti trys MPS VII pacientai, kurių amžius buvo nuo 5 metų iki 25 metų. Po 120 savaičių trukusios vestronidazės alfa ekspozicijos vienam pacientui nuo tyrimo pradžios 21 % pagerėjo forsuoja gyvybinė plaučių talpa (FVC% numatyta), kaip parodė plaučių funkcijos tyrimas, taip pat 105 metrais pagerėjo 6MWT rezultatas. Dviem kitiems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo hepatosplenomegalija, po 36 gydymo savaičių sumažėjo kepenų tūris (24 % ir 53 %) ir blužnies tūris (28 % ir 47 %).

Tyrimas UX003-CL203 (vadinamas tyrimu 203) buvo atviras, nekontroliuojamas vienos grupės tyrimas, į kurį įtraukti aštuoni jaunesni kaip 5 metų pacientai, kurie vartojo vestronidazės alfa 4 mg/kg dozę kas dvi savaites per 48 savaičių gydymo laikotarpį ir papildomai iki 240 savaičių per



neprivalomą tęstinį laikotarpį. Tyrime buvo vertinamas GAG išsiskyrimo su šlapimu, augimo greičio ir hepatosplenomegalijos sumažėjimas.

#### *uGAG sumažėjimas*

Gydant vestronidaze alfa pasiektas greitas ir išliekantis, reikšmingas ( $p < 0,0001$ ) uGAG (DS) išsiskyrimo sumažėjimas, o LS vidurkio (SE) pokytis procentais buvo  $-60\%$  (6,6) 4-ą savaitę, kuris išliko  $-61\%$  (6,4) 48-ą savaitę. Pacientams, kurie dalyvavo tęstiniame laikotarpyje iki 132-os savaitės, uGAG (DS) dar labiau sumažėjo.

#### *Augimas*

Pradinio įvertinimo metu visų 8 pacientų augimas buvo sutrikęs. Vidutinis (SD) ūgio stovint  $z$  balas 48-ą savaitę pagerėjo  $+0,196$  (0,30) nuo pradinio įvertinimo. Po gydymo vestronidaze alfa stebėta nereikšminga padidėjusio augimo greičio tendencija, nuo vidutinio (SD)  $z$  balo  $-2,59$  (1,49) pradinio įvertinimo metu iki  $-0,392$  (2,10) po pradinio įvertinimo ( $p = 0,27$ ).

#### *Hepatomegalija*

Visų pacientų, kuriems pradinio įvertinimo metu ultragarso tyrimu nustatyta hepatomegalija ( $n = 3/8$ ), kepenų dydis sumažėjo iki normalaus diapazono pagal jų amžių ir lytį iki tyrimo nutraukimo.

#### Išimtinės sąlygos

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Vestronidazės alfa farmakokinetika įvertinta iš viso 23 MPS VII pacientų, įskaitant 19 vaikų ir 4 suaugusiuosius 3 klinikiniuose tyrimuose. Po kartotinio 4 mg/kg dozės skyrimo kas antrą savaitę didžiausia koncentracija serume ( $C_{max}$ ) buvo  $17,3 \pm 9,6$   $\mu\text{g/ml}$  (vidurkis  $\pm$  s. n.; intervalas nuo 4,7 iki 35,7  $\mu\text{g/ml}$ ); o sritis po koncentracijos ir laiko kreive nuo nulinio laiko momento iki paskutinės išmatuojamos koncentracijos ( $AUC_{0-t}$ ) buvo  $50,9 \pm 32,2$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (vidurkis  $\pm$  s. n.; intervalas nuo 17,4 iki 153  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ). Kartotinai dozuojant vestronidazės alfa farmakokinetika nepriklauso nuo laiko. Esant pusiausvyros būsenai gauti riboti farmakokinetikos duomenys leidžia manyti, kad kas antrą savaitę skiriamos 1–4 mg/kg dozės vestronidazės alfa ekspozicija didėja proporcingai dozės dydžiui.

#### Pasiskirstymas

Po kartotinio 4 mg/kg dozės skyrimo MPS VII pacientams kas antrą savaitę bendro pasiskirstymo tūrio ( $V_{ss}$ ) vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis buvo  $0,26 \pm 0,13$  l/kg (intervalas nuo 0,10 iki 0,60 l/kg).

#### Biotransformacija

Vestronidazė alfa yra rekombinantinis žmogaus fermentas, todėl jis eliminuojamas proteolitinio skilimo į mažus peptidus ir aminorūgštis būdu.

#### Eliminacija

Po kartotinio 4 mg/kg dozės skyrimo MPS VII pacientams kas antrą savaitę bendro klirenso (KL) vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis buvo  $0,079 \pm 0,045$  l/h/kg (intervalas nuo 0,038 iki 0,20 l/h/kg); eliminacijos pusėjimo trukmės ( $t_{1/2}$ ) vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis buvo  $2,6 \pm 0,6$  valandos (intervalas nuo 0,9 iki 3,6 valandos).

## Išskyrimas

Išskyrimo tyrimų su žmonėmis neatlikta. Nesitikima vestronidazės alfa eliminacijos išskyrimo per inkstus arba išmatas.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, vienos dozės toksiškumo žiurkėms, kartotinės dozės toksiškumo MPS VII pelėms ir jaunoms beždžionėms, žiurkių ar triušių vaisingumo bei embriono ir vaisiaus raidos ir žiurkių prenatalinės ir postnatalinės raidos ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vestronidazės alfa genotoksiškumo tyrimų ir kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą tumorigeninio rhGUS poveikio nesitikima.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas  
Natrio chloridas  
Histidinas  
Polisorbatas 20  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

## Praskiedus

Įrodyta, kad praskiestas vaistinis preparatas yra chemiškai ir fiziškai stabilus iki 36 valandų laikant šaldytuve 2–8 °C temperatūroje ir po to iki 6 valandų kambario temperatūroje, kuri neviršija 25 °C.

Mikrobiologinio saugumo požiūriu, praskiestą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas iš karto, už vartoti paruošto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau trukmė paprastai negali būti ilgesnė kaip 36 valandos 2–8 °C temperatūroje ir po to ne ilgesnė kaip 6 valandos kambario temperatūroje, kuri neviršija 25 °C.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Bespalvio stiklo flakonas (I tipo), užkimštas guminiu kamščiu su fluoro dervos danga ir aliuminio gaubteliu su nuimamuoju plastiko dangteliu.

Pakuotės dydis: 1 flakone yra 5 ml koncentrato infuziniam tirpalui.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kiekvienas Mepsevii flakonas skirtas naudoti tik vieną kartą. Mepsevii reikia skiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu naudojant aseptinį metodą pagal toliau aprašytus žingsnius. Praskiestą infuzinį tirpalą pacientams reikia lašinti naudojant mažai baltymų prisijungiantį infuzinį maišelį ir rinkinį (galima naudoti di(2-etilheksil)ftalato [DEHP] maišelį), rekomenduojama naudoti infuzijos rinkinį su linijoje įtaisytu mažai baltymų prisijungiančiu 0,2 µm filtru.

1. Flakonų, kuriuos reikia praskiesti, skaičių apskaičiuokite pagal faktinį paciento svorį ir rekomenduojamą 4 mg/kg dozę, naudodami toliau pateiktus skaičiavimus (a-b):
  - a. Bendra dozė (mg) = paciento svoris (kg) x 4 mg/kg (rekomenduojama dozė)
  - b. Bendras flakonų skaičius = bendra dozė (mg) padalinta iš 10 mg viename flakone
2. Suapvalinkite iki kito sveiko flakonų skaičiaus ir išimkite reikalingą skaičių flakonų (žr. 2 lentelę) iš šaldytuvo, kad jie sušiltų iki kambario temperatūros, kuri neviršija 25 °C. Flakonų nekaitinkite, nešildykite mikrobangų krosnelėje ir nekratykite.
  - a. Apskaičiuotos dozės tūris (ml) = bendra dozė (mg) padalinta iš 2 mg/ml koncentracijos
3. Praskieskite apskaičiuotą dozę santykiu 1:1 tokio paties tūrio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) intraveninei infuzijai skirtu injekciniu tirpalu. Bendras infuzijos tūris priklauso nuo bendros Mepsevii dozės ir tūrio (žr. 2 lentelę). Pirmiau apskaičiuotą dozę, santykiu 1:1 praskiestą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, reikia supilti į naują tuščią infuzinį maišelį. Skiesti reikia pasirošti kambario temperatūroje.
4. Prieš ištraukdami Mepsevii iš flakono, apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Mepsevii koncentruotas infuzinis tirpalas turi būti bespalvis arba gelsvas. Nenaudokite, jeigu tirpalo spalva pasikeitusi arba jeigu jame yra dalelių.
5. Lėtai ištraukite Mepsevii iš reikiamo skaičiaus flakonų, saugodamiesi, kad jo pernelyg nesujudintumėte, nebūtų įtraukta oro ir nesusidarytų putų. Kad tirpale būtų kuo mažiau burbuliukų, naudokite pakankamai didelę (18 dydžio) adatą.
6. Lėtai suleiskite Mepsevii į infuzinį maišelį, saugodamiesi jo nesujudinti ir užtikrindami, kad skystis kontaktuotų su skysčiu ir nesusidarytų burbuliukų arba sūkuravimo.
7. Švelniai papurtykite infuzinį maišelį, kad Mepsevii tinkamai pasiskirstytų. Nekratykite tirpalo.

**2 lentelė. Rekomenduojamo infuzijos greičio grafikas pagal paciento svorį, skiriant rekomenduojamą 4 mg/kg Mepsevii dozę**

Paciento svorio intervalas (kg)	Bendros Mepsevii dozės intervalas (mg)	Bendras Mepsevii tūris (suapvalintas) (ml)	Bendras Mepsevii flakonų skaičius	Bendras infuzijos tūris (sulašinama per 4 val.) (ml)	Infuzijos greitis 1-ąją valandą (2,5 %) (ml/h)	Infuzijos greitis per kitas 3 valandas (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

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

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

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1301/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2018 m. rugpjūčio 23 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2023 m. liepos 28 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės (-ių) veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašas</b>	<b>Terminas</b>
Siekiant gauti ilgalaikius gydymo „Mepsevii“ veiksmingumo ir saugumo duomenis ir apibūdinti visą VII tipo mukopolisacharidozę, įskaitant klinikinio pasireiškimo	Ataskaitos turi būti teikiamos

<b>Aprašas</b>	<b>Terminas</b>
įvairovę, eigą ir natūralią istoriją, registruotojas privalo pateikti tyrimo rezultatus, pagrįstus tinkamo šaltinio duomenimis, gautais iš Ligos stebėjimo programos, skirtos VII tipo mukopolisacharidoze sergantiems pacientams.	pagal kasmetinio pakartotinio įvertinimo programą



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Mepsevii 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
vestronidazė alfa

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename sterilaus koncentrato mililitre yra 2 mg vestronidazės alfa. Kiekviename 5 ml koncentrato flakone yra 10 mg vestronidazės alfa (10 mg / 5 ml).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos:  
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas  
Natrio chloridas  
Histidinas  
Polisorbatas 20  
Injekcinis vanduo  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui

10 mg/5 ml

1 flakonas (5 ml)

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti tik vieną kartą.  
Leisti į veną praskiedus.

#### **6. SPECIALUS IŠPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) IŠPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1301/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Mepsevii 2 mg/ml sterilus koncentratas  
vestronidazė alfa  
Leisti į veną praskiedus

**2. VARTOJIMO METODAS**

Vartoti tik vieną kartą.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

10 mg/5 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Mepsevii 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui vestronidazė alfa

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją (žr. 4 skyrių).

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Mepsevii ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Mepsevii
3. Kaip skiriamas Mepsevii
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Mepsevii
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Mepsevii ir kam jis vartojamas

##### Kas yra Mepsevii

Mepsevii sudėtyje yra fermento, vadinamo vestronidaze alfa. Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai pakaitinėmis fermentų terapijomis. Jis skiriamas bet kokio amžiaus MPS VII sergantiems suaugusiems ir vaikams ligos (mukopolisacharidozės VII, dar vadinamos Sly sindromu) ne neurologinėms apraiškoms gydyti.

##### Kas yra MPS VII

MPS VII yra paveldima šeimos liga, kuria sergant organizmas negamina pakankamai beta gliukuronidazės fermento.

- Šis fermentas organizme padeda skaidyti cukrus, vadinamus mukopolisacharidais.
- Mukopolisacharidai gaminami organizme, jie padeda suformuoti kaulus, kremzles, odą ir sausgysles.
- Šių cukrų apykaita vyksta nuolatos – gaminami nauji cukrūs ir skaidomi seni.
- Kai trūksta beta gliukuronidazės, šių cukrų dalys kaupiasi ląstelėse ir sukelia žalą organizmui.

##### Kaip veikia Mepsevii

Šis vaistas pakeičia beta gliukuronidazę – tai padeda suskaidyti cukrus, kurie kaupiasi MPS VII sergančių žmonių audiniuose.

- Gydytas gali palengvinti įvairius ligos požymius ir simptomus, pavyzdžiui, sunkumą vaikščioti ir nuovargį.

Anksti pradėjus gydyti vaikus galima sustabdyti ligos progresavimą ir sumažinti negrįžtamą žalą.

## 2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Mepsevii

### Mepsevii vartoti draudžiama

- Jeigu kada nors patyrėte sunkią alerginę reakciją į vestronidazę alfa arba į bet kurią pagalbinę šio vaisto medžiagą (jos išvardytos 6 skyriuje).

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Mepsevii.

Gydymo vestronidaze alfa poveikį reikia periodiškai vertinti, nenustačius aiškios naudos (įskaitant ligos apraiškų stabilizavimą), reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą. Dėl gydymo nutraukimo gali žymiai pablogėti klinikinė būklė.

Reikia atsižvelgti į tai, kad vestronidazė alfa nepanaikina negrįžtamų komplikacijų (pvz., skeleto deformacijų).

### Stebėkite šalutinį poveikį Mepsevii infuzijos metu ir iškart po jos

- Kol leidžiamas Mepsevii arba kitą dieną galite patirti šalutinį poveikį. Šie šalutinio poveikio reiškiniai vadinami infuzijos reakcijomis, nes jas sukelia vaisto infuzija (lašinė). Tarp jų gali būti alerginė reakcija (žr. 4 skyrių). Jeigu Jums pasireiškia infuzijos reakcija, **iš karto pasakykite gydytojui**.
- Jeigu infuzijos metu Jums pasireiškia alerginė reakcija, gydytojas gali sulėtinti arba sustabdyti infuziją. Gydytojas Jums gali skirti (arba jau skyrė) kitų vaistų: nuo alerginės reakcijos (antihistaminą ar kortikosteroidą) arba antipiretiką, t. y. karščiavimą mažinantį vaistą.

### Kiti simptomai, kuriuos būtina pastebėti

- Jeigu Jums skauda kaklą ar nugarą, nutirpo rankos ar kojos arba negalite sulaikyti šlapimo ar išmatų, **iš karto pasakykite gydytojui**. Šios problemos gali būti ligos požymiai, juos gali sukelti Jūsų nugaros smegenų suspaudimas.

### Kiti vaistai ir Mepsevii

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jums nebus skiriama Mepsevii, jeigu esate nėščia, nebent tai akivaizdžiai būtina. Pasitarkite su gydytoju, ar Mepsevii vartojimo nauda yra didesnė negu galima rizika Jūsų negimusiam kūdikiui. To reikia, kadangi Mepsevii vartojimo nėštumo metu patirties nėra.

Nežinoma, ar Mepsevii išsiskiria į motinos pieną, bet nemanoma, kad vaistas patektų Jūsų kūdikiui. Pasitarkite su gydytoju, ar Mepsevii vartojimo nauda yra didesnė negu galima rizika Jūsų žindomam kūdikiui.

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mepsevii neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

### Mepsevii sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto 5 ml flakone yra 17,8 mg natrio (kuris yra pagrindinis valgomosios druskos komponentas), jis vartojamas praskiedus 9 mg/ml natrio chlorido tirpalu. Tad kiekvienas suvartotas flakonas atitinka 1,8 % rekomenduojamos maksimalios natrio paros normos suaugusiajam. Atsižvelkite į tai, jeigu Jums ribojamas natrio kiekis maiste.



### 3. Kaip skiriamas Mepsevii

Gydymą Mepsevii turi pradėti ir stebėti gydytojas.

- Gydytojas arba slaugytojas skirs Jums Mepsevii infuzijos (lašinės) į veną būdu.
- Šį vaistą prieš vartojant reikia praskiesti.
- Gydytojas Jums gali skirti (arba jau skyrė) vaistų nuo alerginės reakcijos (antihistaminą ar kortikosteroidą) arba antipiretiką, t. y. karščiavimą mažinantį vaistą.

#### Dozė

Jums skiriama dozė priklausys nuo Jūsų svorio.

- Rekomenduojama dozė yra 4 mg vienam kūno masės kilogramui.
- Dozė skiriama kas dvi savaites sulašinant ją į veną (intraveninė infuzija).
- Kiekviena infuzija truks apie 4 valandas.

#### Ką daryti pavartojus per didelę Mepsevii dozę?

Mepsevii Jums skirs ir šį procesą prižiūrės gydytojas. Jis patikrins, kad būtų skiriama tinkama dozė, ir prireikus imsis veiksmų.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis daugiausiai pasireiškė vaisto skyrimo pacientams metu arba parą po infuzijos (infuzijos reakcijos).

#### Sunkus šalutinis poveikis

**Sunki alerginė reakcija** (Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

**Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui**, jeigu Jums pasireiškia bet kuris iš toliau nurodytų sunkios alerginės reakcijos (anafilaktoidinės reakcijos) simptomų. Infuzija bus nedelsiant nutraukta ir gydytojas Jums duos (arba yra davęs) kitų vaistų, skirtų alerginei reakcijai malšinti, pvz., antihistamininių vaistų arba kortikosteroidų, arba karščiavimą mažinančių vaistų. Sunkios alerginės reakcijos simptomai gali būti dusulys, švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas ir veido bei liežuvio patinimas.

#### Kitas šalutinis poveikis

**Nedelsdami praneškite gydytojui**, jeigu pastebite kurį nors toliau nurodytą šalutinį poveikį, nes Jums gali reikėti skubaus medicininio gydymo:

**Labai dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Dilgėlinė (urtikarija)
- Išbėrimas
- Infuzijos vietos tinimas, įskaitant skysčio pratekėjimą į audinį apie veną (infuzijos vietos tinimas arba infuzijos vietos ekstravazacija).

**Dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- odos niežulys (pruritas);
- viduriavimas;
- karščiavimas nevalingai susitraukiant veido arba galūnių raumenims (febriliniai traukuliai);
- patinimas aplink infuzijos vietą.

#### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline

**pranešimo sistema.** Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Mepsevii

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

### Neatidaryti flakonai:

- Laikyti šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Nevartokite šio vaisto, jeigu pastebite dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Mepsevii sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra vestronidazė alfa. Kiekviename koncentrato mililitre yra 2 mg vestronidazės alfa. Kiekviename 5 ml koncentrato flakone yra 10 mg vestronidazės alfa.
- Pagalbinės medžiagos yra: natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, histidinas, polisorbatas 20 ir injekcinis vanduo (apie natrių žr. 2 skyriaus poskyrį „Mepsevii sudėtyje yra natrio“).

### Mepsevii išvaizda ir kiekis pakuotėje

Mepsevii tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas). Bespalviame arba gelsvame koncentrate neturi būti matomų dalelių. Jis tiekiamas skaidraus stiklo flakone su guminiu kamščiu ir aliuminio gaubteliu su plastiko dangteliu.

Pakuotės dydis: 1 flakonas, 5 ml dydžio

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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/Teл./Tlf/Tηλ/Puh/Sími: + 49 30 20179810

**FR**

Ultragenyx France SAS, FR

Tél: + 33 1 85 65 37 61 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.**

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

#### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

-----