

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mepsevii 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 2 mg de vestronidasa alfa*. Cada vial de 5 ml de concentrado contiene 10 mg de vestronidasa alfa.

* La vestronidasa alfa es una forma recombinante de la beta-glucuronidasa humana (rhGUS) producida mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial contiene 17,8 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).
Solución entre incolora y ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mepsevii está indicado para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas de la mucopolisacaridosis VII (MPS VII; síndrome de Sly).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser supervisado por un profesional sanitario con experiencia en la atención de pacientes con MPS VII u otros trastornos metabólicos hereditarios. La administración de vestronidasa alfa la realizará un profesional sanitario con la debida formación y capacidad para atender urgencias médicas.

Posología

La dosis recomendada de vestronidasa alfa es de 4 mg/kg de peso corporal en perfusión intravenosa cada dos semanas.

Para minimizar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, de 30 a 60 minutos antes de comenzar con la perfusión se administrará un antihistamínico no sedante, combinado o no con un antipirético (ver sección 4.4). Se evitará la perfusión si el paciente sufre un proceso febril o respiratorio agudo en ese momento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la vestronidasa alfa en pacientes mayores de 65 años. No se recomienda una pauta de dosificación diferente para estos pacientes (ver sección 5.1).

Alteración de la función renal y hepática

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de la vestronidasa alfa en pacientes con alteraciones de la función renal o hepática. No se recomienda una pauta de dosificación diferente para estos pacientes.

Población pediátrica

La posología para la población pediátrica es la misma que para la adulta. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8 y en la sección 5.1.

Forma de administración

Mepsevii solo debe administrarse por vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

El volumen total diluido de la solución para perfusión se administrará durante 4 horas ajustando la velocidad.

La velocidad de perfusión se ajustará de esta manera: en la primera hora se infundirá el 2,5 % del volumen total y en las tres siguientes horas el resto, de manera equilibrada. Se tendrá en cuenta cualquier espacio muerto de la vía para que, durante la primera hora de perfusión, se libere al torrente circulatorio del paciente el 2,5 % del volumen total de perfusión. Durante el programa de desarrollo clínico, la velocidad mínima administrada a un paciente fue de 0,5 ml/hora durante los 30 primeros minutos de perfusión y de 1 ml/hora durante los 30 minutos siguientes (es decir, el volumen mínimo perfundido durante la primera hora fue de 0,75 ml).

No lave la vía que contiene la vestronidasa alfa para no administrar la enzima en bolo. Dada la velocidad reducida de perfusión, para mantener un flujo intravenoso adecuado se puede añadir una solución con 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio a través de una vía diferente (en forma de Y). Después de la primera hora, la velocidad se puede incrementar para perfundir el resto de la solución para perfusión a lo largo de 3 horas, según la tolerancia y las normas recomendadas en la tabla 2.

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad, se disminuirá la velocidad de perfusión o se suspenderá la perfusión de forma temporal o definitiva (ver sección 4.4).

No administre Mepsevii con otros medicamentos por el mismo sistema de perfusión. No se ha evaluado la compatibilidad con otros medicamentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los efectos del tratamiento con vestronidasa alfa se evaluarán de forma periódica y, si no se advierten efectos beneficiosos claros (incluida la estabilización de las manifestaciones de la enfermedad), se valorará la suspensión definitiva del tratamiento. La suspensión del tratamiento puede provocar un empeoramiento considerable del estado clínico del paciente.

Conforme la enfermedad progresa, el daño orgánico, resulta más difícil de revertir por el tratamiento, así como alcanzar una mejoría. El médico responsable debe tener en cuenta que vestronidasa alfa no actúa sobre las complicaciones irreversibles de la MPS VII. (p. ej., deformidades óseas).

De acuerdo a los datos de exposición en humanos, no parece que vestronidasa alfa sea capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que no cabe esperar que tenga efecto sobre las manifestaciones neurológicas de la enfermedad.

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Se han comunicado reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, a la vestronidasa alfa, por lo que es necesario que siempre que se administre este medicamento, se disponga de tratamiento médico de soporte.

Se debe evitar la perfusión si el paciente sufre en el momento de la administración un proceso agudo de tipo febril o respiratorio.

Se recomienda que la premedicación con antihistamínicos no sedantes, combinados o no con antipiréticos, se administre entre 30-60 minutos antes de iniciar la perfusión (ver sección 4.2).

Es importante administrar vestronidasa alfa de acuerdo a la pauta recomendada de velocidad de perfusión (ver tabla 2 en la sección 6.6).

Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se suspenderá de inmediato la perfusión de vestronidasa alfa y se iniciará el tratamiento apropiado. El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad se basará en la intensidad de la reacción, e incluirá la interrupción temporal o total de la perfusión junto con la administración adicional de fármacos antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoides en caso de reacción leve o moderada. Se debe considerar la administración rápida de una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en caso de hipotensión y de oxígeno en caso de hipoxia. Se debe mantener en observación a los pacientes un mínimo de 60 minutos una vez completada la perfusión de vestronidasa alfa.

Los pacientes deben ser informados sobre los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad y se les indicará que, si aparecen, soliciten atención médica de inmediato. Se deben valorar los beneficios y los riesgos de la readministración de vestronidasa alfa antes de reanudar el tratamiento si el paciente ha sufrido una reacción de hipersensibilidad grave.

Compresión medular espinal, incluida compresión medular cervical

Una de las complicaciones graves y conocidas de la MPSVII es la compresión medular espinal, incluida la compresión medular a nivel cervical. Debido a la mejoría en la movilidad del cuello y de la columna vertebral que puede observarse durante el tratamiento con vestronidasa alfa, puede producirse una lesión medular. Los pacientes con MPSVII que estén en tratamiento con vestronidasa alfa deben ser monitorizados para la detección de signos y síntomas que puedan indicar compresión medular o inestabilidad en el cuello, incluyendo dolor de espalda o cuello, debilidad en extremidades, cambios en los reflejos o incontinencia urinaria o fecal. En caso de que aparezcan, debe solicitarse asistencia clínica inmediata.

Dieta restringida en sodio

Este medicamento contiene 17,8 mg de sodio por vial y debe administrarse en una solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio (ver sección 6.6). la cantidad total de sodio por cada vial que se administra, incluido el volumen correspondiente del diluyente, es de 35,5 mg. Esta cantidad equivale a 1,8 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Mepsevii se considera un medicamento con alto contenido de sodio. Esto debe tenerse en cuenta durante el proceso de dilución en el caso de los pacientes con una dieta restringida en sodio, o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, que tienen dieta restringida en sodio y agua total.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Dado que vestronidasa alfa es una enzima recombinante humana cuya acción enzimática se desarrolla en el interior del lisosoma, no cabe esperar que interaccione con otros medicamentos

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la administración de vestronidasa alfa a mujeres embarazadas. Los estudios con vestronidasa alfa en animales no revelan ningún efecto nocivo directo o indirecto para el embarazo, el desarrollo embrionario o el desarrollo pre- y posnatal (ver la sección 5.3).

Como precaución, es aconsejable evitar la administración de vestronidasa alfa durante el embarazo, a menos que el posible beneficio materno exceda los riesgos teóricos potenciales para el feto.

Lactancia

No existen datos de estudios sobre mujeres lactantes. Se desconoce si la vestronidasa alfa se excreta en la leche materna, pero no cabe esperar una exposición sistémica a través de la leche. Ante la falta de datos en humanos, la vestronidasa alfa solo se administrará a mujeres lactantes si el posible beneficio de la vestronidasa alfa para la madre y el beneficio de la lactancia para el lactante sobrepasan los posibles riesgos teóricos para el lactante.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de la vestronidasa alfa en la fertilidad. Los estudios con vestronidasa alfa en animales no revelan ningún impacto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver la sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Mepsevii sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se llevó a cabo teniendo en cuenta la exposición de 23 pacientes de 4 estudios clínicos, con una edad comprendida entre 5 meses y 25 años, que recibieron vestronidasa alfa en dosis de hasta 4 mg/kg, una vez cada dos semanas durante un máximo de 187 semanas. Diecinueve pacientes tenían menos de 18 años.

Las reacciones adversas más frecuentes en los 4 estudios clínicos sobre 23 pacientes tratados con vestronidasa alfa consistieron en erupción (17,4 %), urticaria (17,4 %), extravasación en la zona de perfusión (17,4 %), reacción anafilactoide (13 %), hinchazón en la zona de infusión (8,7 %), prurito (8,7 %) y diarrea (8,7 %). La mayoría de las reacciones tuvieron una intensidad leve o moderada. Se produjo una sola convulsión febril en un paciente (4,3 %), que se recuperó sin secuelas.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas notificadas en 4 estudios clínicos por 23 pacientes tratados con Mepsevii.

Las reacciones adversas se presentan según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y según frecuencia de aparición. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy rara ($< 1/10.000$).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas por pacientes tratados con Mepsevii

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Término MedDRA preferido (TP)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafilactoide	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Convulsión febril*	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria Erupción** Prurito	Muy frecuente Muy frecuente Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Extravasación en el lugar de perfusión*** Hinchazón en el lugar de perfusión****	Muy frecuente Frecuente

*Para ver más detalles sobre la convulsión febril notificada por 1 de 23 pacientes de los ensayos clínicos consultar la descripción de reacciones adversas seleccionadas

**La erupción incluye los TP agrupados de erupción, erupción papular, erupción prurítica, erupción maculopapular, pápula y mácula.

***La extravasación en el lugar de perfusión incluye un TP de extravasación.

****La frecuencia de "hinchazón en el lugar de perfusión" incluye una reacción adversa de "hinchazón periférica" ya que se clasificó como problema del catéter intravenoso.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Convulsión febril

Un paciente que había recibido una dosis de vestronidasa alfa de 4 mg/kg sufrió una convulsión febril durante el tratamiento en la semana 66, a los tres días de la vacunación frente a la difteria, tétanos y tos ferina. La perfusión se suspendió, se administraron antiepilépticos, antipiréticos y antibióticos y la convulsión febril remitió. Se reanudó el tratamiento con vestronidasa alfa monitorizándolo, y, al no observarse ninguna recidiva, se continuó según la pauta de administración. Este acontecimiento se calificó como posiblemente relacionado con vestronidasa alfa debido a su asociación temporal con la perfusión.

Inmunogenicidad

Dieciocho de los 23 pacientes (78 %) de los 4 estudios clínicos desarrollaron anticuerpos anti-rhGUS (ADA) y diez de ellos desarrollaron, además, anticuerpos neutralizantes (NAb) en al menos una ocasión, aunque no de manera sistemática en el tiempo. No se aprecia una correlación definitiva entre el título de anticuerpos y la aparición de anticuerpos neutralizantes. En la mayoría de los pacientes se observó durante el tratamiento continuado con vestronidasa alfa, una disminución de los títulos de anticuerpos con el tiempo. Esto sugiere un patrón de inmunogenicidad atenuada con la exposición crónica a vestronidasa alfa. La presencia de ADA (neutralizantes y no neutralizantes) no parece afectar al descenso del marcador farmacodinámico, los glicosaminoglicanos (GAGu) en orina y el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad, incluidas las reacciones asociadas a la infusión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se ruega a los

profesionales sanitarios que notifiquen cualquier reacción adversa sospechosa a través del sistema de notificación nacional incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se dispone de experiencia con casos de sobredosis de vestronidasa alfa. Para el tratamiento de las reacciones adversas, ver las secciones 4.4 y 4.8.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, enzimas, código ATC: A16AB18

Mecanismo de acción

La mucopolisacaridosis VII es una enfermedad de depósito lisosomal que se caracteriza por la falta de beta-glucuronidasa (GUS) funcional y la consiguiente acumulación de glicosaminoglicanos (GAG) en las células del organismo. Debido a su amplia distribución en el organismo, la acumulación de GAG ocasiona daño multisistémico tisular y orgánico.

La vestronidasa alfa es una forma recombinante de la GUS humana y su administración proporciona una enzima GUS exógena que los lisosomas celulares captan para el catabolismo de los GAG acumulados en los tejidos afectados.

Eficacia clínica y seguridad

El programa clínico de la vestronidasa alfa comprende 4 ensayos clínicos con un total de 23 pacientes con MPS VII, con una edad comprendida entre 5 meses y 25 años, que no habían recibido ningún tratamiento previo y a quienes se administró vestronidasa alfa en dosis de hasta 4 mg/kg, una vez cada dos semanas, durante un máximo de 187 semanas. Diecinueve pacientes tenían menos de 18 años.

Estudios 301 y 202

En un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de inicio ciego, y cruzado simple (estudio UX003-CL301, denominado "estudio 301"), 12 pacientes con MPS VII recibieron 4 mg/kg de vestronidasa alfa cada dos semanas durante 24 a 48 semanas. Se distribuyó a los pacientes ciega y aleatoriamente en 4 grupos: 3 pacientes recibieron vestronidasa alfa desde el inicio durante 48 semanas (grupo A), 3 recibieron placebo durante 8 semanas y a continuación vestronidasa alfa durante 40 semanas (grupo B), 3 recibieron placebo durante 16 semanas y a continuación vestronidasa alfa durante 32 semanas (grupo C), y 3 recibieron placebo durante 24 semanas y a continuación vestronidasa alfa durante 24 semanas (grupo D). Los pacientes reclutados para el estudio 301 pudieron continuar en el estudio UX003-CL202 (denominado estudio 202), un ensayo abierto de extensión, en el que los pacientes recibieron dosis adicionales de vestronidasa alfa de 4 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas durante un máximo de 144 semanas. Diez pacientes pasaron directamente del final del estudio 301 a la semana 0 del estudio 202, mientras que 2 pacientes (17 %) tuvieron lagunas en el tratamiento antes de su reclutamiento en el estudio 202.

De los 12 pacientes reclutados en el estudio CL301, 4 eran hombres y 8 mujeres con un intervalo de edad de 8 a 25 años (mediana 14 años). Nueve pacientes tenían menos de 18 años. El diagnóstico de MPS VII se confirmó en 5 pacientes por análisis de la actividad de la enzima GUS, en 3 por genotipificación y en 4 por ambos métodos. Pacientes con MPS VII que hubieran recibido un trasplante de progenitores hematopoiéticos fueron excluidos de este ensayo. La población tan reducida de pacientes con MPS VII exigía el reclutamiento global de todos los pacientes que pudieran participar en este estudio clínico, por ello hay una alta heterogeneidad en el grupo de pacientes tratados. Las variables de eficacia clínica no pudieron evaluarse en algunos pacientes en el momento de comenzar el

ensayo clínico, debido al desarrollo avanzado de su enfermedad, o al deterioro cognitivo de algunos de los ellos consecuencia también de la progresión natural de la enfermedad. En el momento de inicio del ensayo clínico, momento basal, no se pudieron realizar 23 de 72 test previamente definidos, listados dentro del índice multidominio de respondedor clínico [~32 %] (6 dominios de 12 pacientes).

La variable principal fue la reducción porcentual en la excreción urinaria de GAG (dermatán sulfato, DS) antes y 24 semanas después del tratamiento con vestronidasa alfa. La variable secundaria fue la puntuación del índice multidominio de respondedor clínico (MDRI, por sus siglas en inglés), consistente en 6 dominios [prueba de la marcha de seis minutos (6MWT), capacidad vital forzada (CVF), flexión del hombro, agudeza visual y motricidad fina y gruesa en el test de destreza motora de Bruininks-Oseretsky (BOT-2)] a las 24 semanas de tratamiento, así como en la puntuación total de fatiga medida con la escala pediátrica multidimensional de calidad de vida (PedsQL).

Se preespecificaron las diferencias mínimas importantes (DMI) siguientes para los seis dominios MDRI y la fatiga: 6MWT (≥ 23 metros y diferencia con el valor basal ≥ 10 %), CVF (cambio absoluto del 5 % o cambio relativo de la CVF basal [% predicho] del 10 %), flexión del hombro (cambio de 20 grados en el arco de movilidad de los dos hombros), agudeza visual (3 líneas de agudeza corregida en ambos ojos), motricidad fina BOT-2 (precisión motora fina: cambio de 0,72 y destreza manual: cambio de 1,47), motricidad gruesa BOT-2 (equilibrio: 0,57 y velocidad y agilidad: 0,59) y fatiga (10 puntos sobre la puntuación máxima).

Variable principal: reducción de GAGu

A las 24 semanas de tratamiento con vestronidasa alfa se obtuvo una reducción altamente significativa, rápida y sostenida de la excreción de GAGu (DS) con un cambio porcentual medio MC (\pm EE) de -64,82 % ($\pm 2,468$ %) ($p < 0,0001$). Los 12 pacientes fueron calificados como respondedores, es decir, obtuvieron un descenso ≥ 50 % de GAGu al menos en una visita durante las primeras 24 semanas de tratamiento. Además, la respuesta GAGu (cambio % respecto de la semana 0 de estudio) revela una reducción de GAGu de magnitud similar en todos los grupos después del cruce al tratamiento activo. Las reducciones de GAGu DS que se observaron en el estudio 301 se mantuvieron cuando los pacientes ($n = 12$) cruzaron al estudio de extensión 202 y recibieron vestronidasa alfa hasta 3,6 años en total entre los 2 estudios. La reducción de la excreción de GAGu DS se alcanzó con unos cambios porcentuales medios MC (EE) del -62 % (4,9 %) en la semana 0 del estudio 202 y del -58 % (7,2 %) en la semana 48 ($n = 10$). En los pacientes que continuaron más allá de la semana 48 del estudio 202, la reducción porcentual media en GAGu DS fue superior al 70 % en todas las visitas de evaluación posteriores hasta la semana 144 del estudio 202 ($n = 4$).

Variables secundarias: Índice multidominio de respondedor clínico (MDRI) y prueba de la marcha de seis minutos (6MWT)

Al analizar las variables secundarias, se observaron respuestas beneficiosas al tratamiento con vestronidasa alfa, pero no en todos los pacientes. Después de 24 semanas de tratamiento con vestronidasa alfa en el estudio 301, los resultados globales del MDRI, tanto por análisis preespecificados como por análisis post-hoc (seis dominios MDRI más el dominio fatiga), fueron positivos: incremento respectivo de +0,5 dominios ($p = 0,0527$) y de +0,8 dominios ($p = 0,0433$) incluyendo la fatiga (prueba de la t). En los pacientes que pasaron al estudio 202, se observó una mejoría media (DE) en el MDRI en la semana 24 (+0,7 [1,01] dominios) y en la semana 48 (+0,9 [1,30] dominios).

En la 6MWT, la distancia aumentó desde el inicio hasta la semana 24 del tratamiento en el estudio 301 en una media de MC (\pm EE) de 20,8 m ($\pm 16,75$ m) en 9 pacientes que pudieron realizar la evaluación al inicio y al menos una visita posinicial. Seis pacientes tuvieron resultados en la 6MWT en la semana 24 de tratamiento. Tres de ellos (50 %) cumplieron la DMI predefinida en la semana 24 del tratamiento y mostraron mejorías prolongadas en la caminata de 65 metros, 80 metros y 83 metros. De los pacientes que pasaron al estudio 202, 8 pudieron realizar la 6MWT en la semana 48. Se observaron resultados prolongados en la 6MWT con una distancia media de 308,4 m (intervalo: 80-556) y con un incremento medio (EE) con respecto al inicio del estudio 301 de 19,0 m (16,4 m).

Otras investigaciones

El estudio UX003-CL201 (denominado estudio 201) es un ensayo abierto, de un solo grupo, de búsqueda de dosis, en el que se reclutó a tres pacientes con MPS VII y una edad comprendida entre 5 y 25 años. Después de 120 semanas de exposición a la vestronidasa alfa, un paciente experimentó una mejoría del 21 % de la capacidad vital forzada (CVF % predicha) basal en las pruebas de función respiratoria, así como una mejora de 105 m en la 6MWT. Otros dos pacientes con hepatoesplenomegalia basal experimentaron un descenso del volumen hepático (24 % y 53 %) y esplénico (28 % y 47 %) a las 36 semanas de tratamiento.

El estudio UX003-CL203 (denominado estudio 203) era un estudio abierto, no controlado, de un solo grupo, en el que se reclutó a ocho pacientes menores de 5 años que recibían vestronidasa alfa en dosis de 4 mg/kg cada dos semanas durante el periodo de tratamiento de 48 semanas, con la posibilidad de continuar este tratamiento durante un máximo de 240 semanas más. El estudio evaluó el descenso en la excreción de los GAG urinarios, la velocidad de crecimiento y la hepatoesplenomegalia.

Reducción de GAGu

El tratamiento con vestronidasa alfa dio como resultado una reducción significativa rápida y sostenida ($p < 0,0001$) en la excreción de GAGu (DS) con un cambio porcentual de la media de MC (EE) de -60 % (6,6) en la semana 4, que se mantuvo en -61 % (6,4) en la semana 48. Los pacientes que entraron en el periodo de continuación hasta la semana 132 experimentaron una mayor reducción de GAGu (DS).

Crecimiento

Al inicio, los 8 pacientes presentaban una afectación del crecimiento. La media (DE) de la puntuación z de la estatura en bipedestación mejoró con respecto al inicio en +0,196 (0,30) en la semana 48. Se observó una tendencia no significativa hacia un aumento de la velocidad del crecimiento después del tratamiento con vestronidasa alfa, desde una media (DE) de la puntuación z de -2,59 (1,49) al inicio hasta -0,392 (2,10) después del inicio ($p = 0,27$).

Hepatomegalia

Todos los pacientes con hepatomegalia evaluados mediante una exploración ecográfica al inicio ($n = 3/8$) presentaban un tamaño del hígado más reducido con respecto al rango normal para la edad y el sexo antes de la finalización del estudio.

Este medicamento se ha autorizado en “circunstancias excepcionales”. Esto significa que, debido a la baja prevalencia de esta enfermedad, no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y este resumen de las características del producto se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la vestronidasa alfa se evaluó en un total de 23 pacientes con MPS VII, entre ellos 19 niños y 4 adultos de 3 estudios clínicos. Después de la administración de dosis múltiples de 4 mg/kg cada dos semanas, la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) fue de $17,3 \pm 9,6$ $\mu\text{g/ml}$ (media \pm d. e.; intervalo: 4,7 a 35,7 $\mu\text{g/ml}$); y el área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el momento de la última concentración mensurable (AUC_{0-t}) fue de $50,9 \pm 32,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (media \pm d. e.; intervalo: 17,4 a 153 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). La farmacocinética de la vestronidasa alfa administrada en dosis múltiples no depende del tiempo. Los limitados datos farmacocinéticos en el estado estacionario sugieren un incremento dosis dependiente de la exposición a vestronidasa alfa en el rango de dosis de 1-4 mg/kg cada 2 semanas.

Distribución

Después de la administración de dosis múltiples de 4 mg/kg cada dos semanas a pacientes con MPS VII, la media \pm la desviación estándar del volumen total de distribución (V_{ss}) resultó ser de $0,26 \pm 0,13$ l/kg (intervalo: 0,10 a 0,60 l/kg).

Biotransformación

La vestronidasa alfa es una enzima recombinante humana por lo que se elimina mediante degradación proteolítica hacia péptidos pequeños y aminoácidos.

Eliminación

Después de la administración de dosis múltiples de 4 mg/kg cada dos semanas a pacientes con MPS VII, la media \pm la desviación estándar del aclaramiento total (CL) resultó ser de $0,079 \pm 0,045$ l/h/kg (intervalo: 0,038 a 0,20 l/h/kg); la media \pm la desviación estándar de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) alcanzó $2,6 \pm 0,6$ horas (intervalo: 0,9 a 3,6 horas).

Excreción

No se han efectuado estudios de excreción con humanos. No cabe esperar que la vestronidasa alfa se elimine por vía renal o fecal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de las dosis únicas en ratas, toxicidad de las dosis múltiples en ratones o monos inmaduros con MPS VII, fertilidad y desarrollo embrionario fetal de ratas o conejos y desarrollo pre- y posnatal en ratas.

No se han realizado estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad con la vestronidasa alfa. De acuerdo con el mecanismo de acción, no cabe esperar que la rhGUS resulte oncogénica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado
Cloruro de sodio
Histidina
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

36 meses

Después de la dilución: La estabilidad química y física del medicamento diluido es de hasta 36 horas refrigerado entre 2°C y 8°C, seguidas de un máximo de 6 horas a temperatura ambiente (25°C como máximo).

Desde el punto de vista de seguridad microbiológica, debe utilizarse el producto diluido de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, bajo responsabilidad de quien lo prepara, no debe conservarse para su uso durante más de 36 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C, seguidas de 6 horas a temperatura ambiente (máximo 25°C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro (Ph. Eur. tipo I) que lleva un tapón de goma con recubrimiento de fluororresina y un sello de aluminio con una cápsula de plástico de fácil apertura.

Tamaño del envase: 1 vial con 5 ml de concentrado para solución para perfusión.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial de Mepsevii es de un solo uso. Mepsevii debe diluirse con una solución para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), empleando una técnica aséptica y conforme a los pasos descritos a continuación. La solución para perfusión diluida se administrará a los pacientes con una bolsa y sistema de perfusión de baja unión a proteínas (por ejemplo, una bolsa sin di(2-etilhexil)ftalato [DHEP]) y se recomienda la aplicación de un sistema de perfusión equipado con un filtro en la vía de 0,2 µm de baja unión a proteínas.

1. Basándose en el peso real del paciente y en la dosis recomendada de 4 mg/kg, determinar el número de viales que deben diluirse de acuerdo con los siguientes (a-b):
 - a. Dosis total (mg) = peso del paciente (kg) x 4 mg/kg (dosis recomendada)
 - b. Número total de viales = dosis total (mg) dividida por 10 mg/vial
2. Redondear hasta el siguiente número entero de viales, sacar de la nevera el número requerido de viales (consultar la tabla 2) y dejar que alcancen la temperatura ambiente hasta un máximo de 25 °C. No calentar o agitar los viales ni introducirlos en el microondas.
 - a. Volumen (ml) de la dosis calculada = dosis total (mg) dividida por la concentración de 2 mg/ml
3. Diluir 1:1 la dosis calculada, empleando un volumen equivalente de la solución para perfusión intravenosa de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %). El volumen total de perfusión se basa en la dosis y el volumen totales de Mepsevii (consultar la tabla 2). La dosis calculada con anterioridad y diluida 1:1 en una solución para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) se añadirá a una bolsa de perfusión nueva y vacía. La dilución se preparará a temperatura ambiente.
4. Antes de diluir, inspeccionar si el vial contiene partículas o ha cambiado de color. La solución para perfusión con el concentrado de Mepsevii debe ser entre incolora y ligeramente amarilla. No use viales cuya solución haya cambiado de color o que contengan partículas.
5. Extraiga despacio el contenido del número correspondiente de viales de Mepsevii, no agite en exceso y procure que no entre aire ni se forme espuma. Para reducir las burbujas de la solución al mínimo, se utilizará una aguja de suficiente calibre (18 G).
6. Introduzca Mepsevii lentamente en la bolsa de perfusión, procurando no agitar la solución ni generar burbujas o turbulencias por el contacto entre los líquidos.
7. Mueva con suavidad la bolsa para que Mepsevii se distribuya de modo uniforme. No agite la solución.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Tabla 2. Pauta aconsejable para la velocidad de perfusión de la dosis recomendada de 4 mg/kg de Mepsevii en función del peso del paciente

Intervalo de peso del paciente (kg)	Intervalo posológico total de Mepsevii (mg)	Volumen total de Mepsevii (redondeado) (ml)	Número total de viales de Mepsevii	Volumen total de perfusión (administrado durante 4 horas) (ml)	Velocidad de perfusión durante la 1ª hora (2,5 %) (ml/hora)	Velocidad de perfusión durante las 3 horas siguientes (97,5 %/3) (ml/hora)
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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ultragenyx Germany GmbH
 Rahel-Hirsch-Str. 10
 10557 Berlín
 Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1301/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23/agosto/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DE LA SUSTANCIA BIOLÓGICA ACTIVA Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA EMISIÓN DEL LOTE**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL SUMINISTRO Y AL USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFECTIVO DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE COMPLETAR LAS MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN BAJO CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE DE LA SUSTANCIA BIOLÓGICA ACTIVA Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA EMISIÓN DEL LOTE

Nombre y dirección de los fabricantes de las sustancias biológicas activas

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

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la emisión del lote

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

Millmount Healthcare Ltd.
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath,
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL SUMINISTRO Y AL USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (consulte el Anexo I: Resumen de las características del producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de actualizaciones de seguridad (IPSs)**

Los requisitos para la presentación de IPSs para este medicamento se exponen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) proporcionada bajo el Artículo 107c(7) de la Directiva 2001/83/EC y cualquier actualización subsiguiente publicada en el portal web europeo de los medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) enviará el primer IPS para este producto en los seis meses siguientes a la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFECTIVO DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) llevará a cabo las actividades e intervenciones de farmacovigilancia solicitadas que se detallan en el PGR presentado en el módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y cualquier actualización consecutiva acordada del PGR.

Debe enviarse un PGR actualizado:

- cuando lo solicite la Agencia Europea de Medicamentos;
- siempre que se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información recibida que pueda conducir a un cambio significativo en el perfil

riesgo/beneficio o como resultado de que se haya alcanzado un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE COMPLETAR LAS MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN PARA LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN BAJO CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización bajo circunstancias excepcionales y de acuerdo con el Artículo 14 (8) del Reglamento (CE) N.º 726/2004, el titular de la autorización de comercialización completará, dentro del plazo temporal estipulado, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha de vencimiento
Con el fin de obtener datos a largo plazo sobre la efectividad y la seguridad del tratamiento con Mepsevii y caracterizar por completo la mucopolisacaridosis VII, incluida la variabilidad de las manifestaciones clínicas, progresión e historia natural, se pide al titular de la autorización de comercialización que presente los resultados de un estudio basados en una fuente adecuada de datos derivados de un programa de monitorización de la enfermedad en pacientes con mucopolisacaridosis VII.	Los informes han de ser enviados como parte de la reevaluación anual

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mepsevii 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión.
vestronidasa alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de concentrado estéril contiene 2 mg de vestronidasa alfa. Cada vial de 5 ml de concentrado contiene 10 mg de vestronidasa alfa (10 mg/5 ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado
Cloruro de sodio
Histidina
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables
Contiene sodio, para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial (5 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Administración intravenosa después de la dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlín
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1301/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL de 5 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Mepsevii 2 mg/ml concentrado estéril
vestronidasa alfa
Administración IV después de la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 mg/5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Mepsevii 2 mg/ml concentrado para solución para infusión vestronidasa alfa

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto (ver sección 4).

Contenido del prospecto

1. Qué es Mepsevii y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Mepsevii
3. Cómo se administra Mepsevii
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Mepsevii
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Mepsevii y para qué se utiliza

Qué es Mepsevii

Mepsevii contiene una enzima recombinante humana llamada vestronidasa alfa. Esta pertenece a un grupo de medicamentos llamado "tratamientos de reemplazo enzimático". Se administra a adultos y niños de todas las edades con MPS VII para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad (mucopolisacaridosis VII, también conocida como síndrome de Sly).

Qué es la MPS VII

La MPS VII es una enfermedad que genética hereditaria y en la que el cuerpo no produce una cantidad suficiente de una enzima conocida como beta-glucuronidasa.

- Esta enzima descompone los mucopolisacáridos, que son un tipo de azúcares.
- Los mucopolisacáridos son fabricados por el organismo y ayudan a formar los huesos, los cartílagos, la piel y los tendones.
- Estos azúcares se reciclan constantemente: se crean nuevos y se destruyen los antiguos.
- Si no hay suficiente beta-glucuronidasa, parte de estos azúcares se deposita en las células produciendo daños en el organismo.

Cómo actúa Mepsevii

Este medicamento reemplaza a la beta-glucuronidasa, facilitando la descomposición de los azúcares que se depositan en los tejidos de las personas con MPS VII, evitando que se acumulen y causen los síntomas de la enfermedad

- El tratamiento puede mejorar algunos signos y síntomas de la enfermedad, como los problemas de la marcha y el cansancio.

Si el tratamiento se inicia en una fase temprana de la infancia, se puede frenar la progresión de la enfermedad y reducir el daño permanente.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Mepsevii

No reciba Mepsevii

- si es alérgico a la vestronidasa alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de recibir Mepsevii.

Los efectos del tratamiento con vestronidasa alfa se evaluarán de forma periódica y, si no se advierten efectos beneficiosos claros (incluida la estabilización de las manifestaciones clínicas de la enfermedad), se valorará la suspensión definitiva del tratamiento. La suspensión del tratamiento puede provocar un empeoramiento considerable del estado clínico del paciente.

Debe saber que la administración de vestronidasa alfa no corrige las complicaciones irreversibles de la enfermedad (p. ej., deformidades óseas).

Examine los efectos adversos

- Usted podría sufrir una reacción a la administración del fármaco conocida como "reacción a la perfusión". Esta incluye cualquier efecto adverso que suceda durante la perfusión o al día siguiente, incluida una reacción alérgica (ver sección 4 "Posibles efectos adversos"). Si sufre una reacción a la perfusión, **comuníquese de inmediato al médico.**
- Si sufre una reacción alérgica durante la perfusión, el médico puede enlentecer o detener la perfusión. Es posible que el médico le administre (o haya administrado) también otros medicamentos para tratar la reacción alérgica, como un antihistamínico, un corticoide o un antipirético (un medicamento que baja la fiebre).

Otros síntomas que debe examinar

- Si sufre dolor en el cuello o en la espalda, nota entumecimiento en los brazos o en las piernas, o experimenta pérdida de control de esfínteres, **comuníquese inmediatamente al médico** Estos síntomas podrían constituir signos de una enfermedad causada por una compresión de la médula espinal

Otros medicamentos y Mepsevii

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

A menos que resulte absolutamente necesario, no se le administrará Mepsevii si está usted embarazada. Comente con su médico si los beneficios de Mepsevii son mayores que los posibles riesgos para el bebé nonato, porque no existe experiencia sobre el uso de Mepsevii durante el embarazo.

Se desconoce si Mepsevii pasa a la leche materna, pero no es de esperar que el medicamento pase a su bebé. Comente con su médico si los beneficios de Mepsevii durante la lactancia son mayores que los posibles riesgos para el bebé.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Mepsevii afecte a la conducción de vehículos o el uso de máquinas.

Mepsevii contiene sodio

Este medicamento contiene 17,8 mg de sodio (el componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por cada vial de 5 ml y se administra con una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio como diluyente. Por eso, cada vial dosificado equivale a 1,8 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendado para un adulto. Téngalo en cuenta si toma una dieta con restricción del sodio

3. Cómo se administra Mepsevii

El médico iniciará y vigilará el tratamiento con Mepsevii.

- El médico o el personal de enfermería le administrarán Mepsevii en una vena mediante perfusión (goteo).
- Este medicamento debe diluirse antes de administrarse.
- Es posible que el médico le administre (o haya administrado) algún medicamento para tratar posibles reacciones alérgicas, como un antihistamínico, un corticoide o un antipirético (un medicamento que baja la fiebre).

Dosis

La dosis que usted recibirá depende de su peso.

- La dosis recomendada es de 4 mg por cada kg de peso corporal.
- Esta dosis se administra cada dos semanas a través de un goteo venoso (perfusión intravenosa).
- Cada perfusión se administrará durante unas 4 horas.

Si recibe más Mepsevii del que debiera

La administración de Mepsevii será supervisada y monitorizada por su médico de manera que la dosis sea correcta y se puedan tomar medidas en caso de ser necesario.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos se observaron principalmente mientras a los pacientes se le administraba el medicamento o a lo largo del día siguiente (reacciones asociadas con la perfusión).

Si experimenta cualquier reacción como esta, **debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente** ya que podría necesitar tratamiento urgente.

Efectos adversos **muy frecuentes** (afectan a más de 1 de cada 10 personas):

- Reacción alérgica grave (reacción anafilactoide) – Los síntomas de la reacción alérgica grave consisten, entre otros, en falta de aire, sibilancias (pitos respiratorios), dificultad respiratoria e hinchazón de la cara y de la lengua. Es posible que el médico le administre (o haya administrado) otros medicamentos para tratar la reacción alérgica, como un antihistamínico, un corticoide o un antipirético (un medicamento que baja la fiebre).
- Urticaria
- Erupción
- Hinchazón en el lugar de perfusión, incluido el escape de líquido a los tejidos que rodean la vena (hinchazón en el lugar de perfusión o extravasación en el lugar de perfusión).

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Picor en la piel (prurito)
- Deposiciones sueltas (diarrea)
- Fiebre con contracciones involuntarias de los músculos de la cara o de los miembros (convulsión febril)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Mepsevii

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilizar este medicamento después de la fecha de caducidad ("CAD") que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales no abiertos:

- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
- No congelar.
- Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
- No utilice este medicamento si observa partículas en su interior.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Mepsevii

- El principio activo se llama vestronidasa alfa. Cada ml de concentrado contiene 2 mg de vestronidasa alfa. Cada vial de 5 ml de concentrado contiene 10 mg de vestronidasa alfa.
- Los demás ingredientes son: dihidrogenofosfato de sodio dihidratado, cloruro de sodio, histidina, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables (en cuanto al sodio, ver sección 2 "Mepsevii contiene sodio").

Aspecto de Mepsevii y contenido del envase

Mepsevii se suministra como concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). El concentrado, entre incoloro y ligeramente amarillo, no debe contener partículas visibles. Se suministra en un vial de vidrio transparente con un tapón de goma y un sello de aluminio con una cápsula de plástico.

Tamaño del envase: 1 vial de 5 ml

Titular de la autorización de comercialización

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlín
Alemania

Fabricante

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

Millmount Healthcare Ltd.
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath,
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Ultragenyx Germany GmbH, DE

Tel/Tél /Τηλ./Τηλ./Puh/Sími: + 49 30 20179810

FR

Ultragenyx France SAS, FR

Tél: + 33 185 653761 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

Este medicamento se ha autorizado en “circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que, debido a la baja prevalencia de esta enfermedad, no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.
