

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Ek izleme, yeni güvenlik bilgilerinin çabuk belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık çalışanlarının tüm şüpheli advers reaksiyonları raporlaması istenir. Advers reaksiyonların raporlanması hakkında bilgi için bölüm 4.8'e bakınız.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEPSEVİİ 2 mg/mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL'lik konsantre flakonu, 10 mg vestronidaz alfa içerir. Konsantrenin her mL'si 2 mg vestronidaz alfa içerir.*

*Vestronidaz alfa, insan beta-glukuronidazının (rhGUS) rekombinant bir formudur ve rekombinant DNA teknolojisi ile Çin hamsteri yumurtalık hücresi kültüründe üretilir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat	15,6g
Sodyum klorür	39,4g

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi.
Renksiz ila hafif sarı arası renkte çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MEPSEVİİ, Mukopolisakkaridoz VII'nin (MPS VII; Sly sendromu) nörolojik olmayan belirtilerinin tedavisi için endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, MPS VII veya diğer kalıtsal metabolizma bozuklukları olan hastaların yönetiminde deneyimli bir sağlık uzmanı tarafından denetlenmelidir. Vestronidaz alfa uygulaması, tıbbi acil durumları yönetme kabiliyetine ve uygun eğitime sahip bir sağlık çalışanı tarafından yapılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen vestronidaz alfa dozu, iki haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 4 mg/kg vücut ağırlığıdır.



Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının riskini en aza indirmek için antipiretik tıbbi ürün içeren veya içermeyen sedatif olmayan bir antihistamin, infüzyonun başlatılmasından 30-60 dakika önce uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Hastanın o sırada akut ateşi veya solunum yolu hastalığı varsa infüzyondan kaçınılmalıdır.

Uygulama Şekli:

Yalnızca intravenöz kullanım içindir.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün seyreltilmesiyle ilgili talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

İnfüzyonluk çözeltinin toplam seyreltilmiş hacmi, yaklaşık 4 saatin üzerinde bir hız titrasyon rejimi ile uygulanmalıdır.

İnfüzyon hızı şöyle olmalıdır: ilk saatte toplam hacmin %2,5'i infüze edilecek, kalan kısım sonraki üç saatte infüze edilecektir. Toplam infüzyon hacminin %2,5'inin infüzyonun ilk saatinde hastanın kan dolaşımına iletilmesini sağlamak için hatlardaki her ölü hacim hesaba katılmalıdır. Klinik geliştirme programında bir hastaya uygulanan en düşük hız, infüzyonun ilk 30 dakikası sırasında 0,5 mL/saat, ardından sonraki 30 dakika boyunca 1 mL/saat olup, ilk saatte infüze edilen en düşük toplam hacim olarak 0,75 mL'ye eşittir.

Enzimin hızlı infüzyon şeklinde verilen bolus dozundan kaçınmak için vestronidaz alfa içeren hattı yıkamayınız. Düşük infüzyon hızı nedeniyle, yeterli intravenöz akışı sağlamak için ayrı bir hattan (piggyback veya Y tüpü) 9 mg/mL (%0,9) ilave sodyum klorür infüzyon çözeltisi eklenebilir. İlk saatten sonra, Tablo 2'de önerilen hız yönergelerine göre tolere edildiği şekilde 3 saat boyunca infüzyonluk çözeltinin geri kalanını infüze etmek için hız artırılabilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları durumunda infüzyon hızı yavaşlayabilir, geçici olarak kesilebilir veya kesilebilir (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda vestronidaz alfanın güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda alternatif bir doz rejimi önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyondaki pozoloji yetişkinlerdeki ile aynıdır. Halihazırda mevcut veriler bölüm 4.8 ve bölüm 5.1'de açıklanmıştır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşından büyük hastalarda vestronidaz alfanın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu hastalarda alternatif bir doz rejimi önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı yaşamı tehdit eden aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyon) (bkz. bölüm 4.4).



4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Vestronidaz alfa ile tedavinin etkileri periyodik olarak değerlendirilmeli ve açık faydaların (hastalık belirtilerinin stabilizasyonu dahil) gözlenmediği durumlarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Tedavinin kesilmesi hastanın klinik durumunun önemli ölçüde kötüleşmesine neden olabilir.

Uç organ hasarı zamanla ilerledikçe, tedavinin hasarı tersine çevirmesi veya iyileşme göstermesi daha zordur. Vestronidaz alfa uygulamasının geri dönüşü olmayan komplikasyonları (örn. iskelet deformiteleri) etkilemediği tedavi yapan hekim tarafından dikkate alınmalıdır.

İnsanlarda gözlenen maruziyetteki vestronidaz alfa'nın kan-beyin bariyerini geçmesi beklenmemektedir ve bu nedenle, hastalığın nörolojik belirtilerini etkilemesi olası değildir.

Anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Vestronidaz alfa kullanımında anafilaksi dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir; bu nedenle, vestronidaz alfa uygulandığında uygun tıbbi destek hazır bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Hastanın o sırada akut ateşi veya solunum yolu hastalığı varsa infüzyondan kaçınılmalıdır.

Antipiretik içeren veya içermeyen sedatif olmayan antihistaminiklerle yapılacak premedikasyonun, infüzyonun başlamasından 30-60 dakika önce uygulanması önerilir (bkz. bölüm 4.2).

Vestronidaz alfa'nın önerilen infüzyon hızı programına göre uygulanması önemlidir (bkz. bölüm 6.6'daki tablo 2).

Önemli aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşursa vestronidaz alfa infüzyonunu derhal durdurulmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yönetimi, reaksiyonun önem düzeyini temel almalı ve infüzyonun geçici olarak durdurulmasını veya kesilmesini ve/veya hafif ila orta dereceli reaksiyonlar için ek antihistaminikler, antipiretikler ve/veya kortikosteroidlerin uygulanmasını içermelidir. Hipokside düşük kan basıncı ve oksijen için hızlı sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) infüzyon çözeltisi düşününüz. Hastalar, vestronidaz alfa infüzyonu tamamlandıktan sonra en az 60 dakika gözlemlenmelidir.

Hastalar, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirti ve semptomları konusunda bilgilendirilmeli ve bu tür belirti ve semptomların ortaya çıkması halinde derhal tıbbi yardım almaları söylenmelidir. Şiddetli bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun ardından vestronidaz alfanın yeniden uygulanmasının risk ve faydaları düşünülmelidir.

Spinal/servikal kord kompresyonu

Spinal veya servikal kord kompresyonu, MPS VII'nin bilinen ve ciddi bir komplikasyondur. Enzim replasman tedavisi sırasında, ilerlemiş boyun ve omurga mobilitesi nedeniyle omurilik yaralanması meydana gelebilir. Vestronidaz alfa alan MPS VII hastaları, boyun veya sırt ağrısı, kol ve bacaklarda güçsüzlük, refleks değişiklikleri veya idrar ve fekal inkontinans dahil olmak üzere omurilik kompresyonu veya boyun instabilitesi belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Derhal uygun klinik tedavi aranmalıdır.



Sodyum alımı kısıtlanmış diyet

Bu tıbbi ürün, flakon başına 17,8 mg sodyum içerir ve 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür infüzyon çözeltisi içinde uygulanır (bkz. bölüm 6.6). İlgili seyreltici hacmi dahil olmak üzere doz uygulanan her flakon için sodyum alımı 35,5 mg sodyumdur. Bu miktar, DSÖ tarafından yetişkinler için önerilen günlük maksimum 2 g'lık sodyum alımının %1,8'ine eşittir. MEPSEVİİ sodyumdan yüksek olarak kabul edilir. Bu durum, kontrollü sodyum diyeti uygulayan hastalarda veya sodyum ve toplam su alımının kısıtlanması gerektiği konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda bu tıbbi ürünün seyreltilmesi sırasında dikkate alınmalıdır.

Bu ürün her flakonda 23 mg'dan (1 mmol) daha az sodyum içermektedir, yani esasında “sodyum içermez” olarak da kabul edilebilir.

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimi ve diğer etkileşim şekilleri

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Rekombinant bir insan proteini olduğundan ve enzim etkisi lizozom içinde olduğundan, vestronidaz alfanın diğer tıbbi ürünlerle etkileşime girmesi beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MEPSEVİİ'nin insanlarda çocuk doğurma potansiyeli üzerine etkilerine dair veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

MEPSEVİİ için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

İhtiyati tedbir olarak, anneye sağlayacağı potansiyel yarar fetüs üzerindeki olası teorik risklerden fazla olmadıkça, gebelik sırasında Mepsevii kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde kadınlarda yapılmış çalışmalardan elde edilmiş veri bulunmamaktadır. Vestronidaz alfanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir ancak anne sütü yoluyla



sistemik maruziyet beklenmemektedir. İnsan verilerinin olmaması nedeniyle, vestronidaz alfa, emziren bir kadına yalnızca vestronidaz alfanın anneye olası faydası ve emzirmenin bebeğe faydası, bebeğe yönelik potansiyel teorik risklerden daha ağır basıyorsa uygulanmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Vestronidaz alfanın fertilite üzerindeki etkisine ilişkin hiçbir insan verisi mevcut değildir. Vestronidaz alfa ile yapılan hayvan çalışmaları, erkek veya kadın fertilitesi üzerinde herhangi bir etki göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç kullanımı için risk düşüktür ve büyük ölçüde kişinin duyarlılığına bağlıdır. İlaç genellikle araç kullanmayı etkilemez. Ancak hastaların araç kullanmadan önce bu riskten haberdar edilmesi gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Vestronidaz alfa ile tedavi edilen 23 hastada yapılan 4 klinik çalışmada en yaygın yan etkiler döküntü (%17,4), ürtiker (%17,4), infüzyon bölgesinde ekstrevasasyon (%17,4), anafilaktoid reaksiyon (%13), infüzyon bölgesinde ödem (%8,7), kaşıntı (%8,7) ve diyare (%8,7) olmuştur. Advers reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddettedir.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Advers reaksiyonların değerlendirilmesi, en fazla 187 haftaya kadar iki haftada bir 4 mg/kg'a kadar dozlarda vestronidaz alfa alan, yaşları 5 ay ile 25 arasında olan 4 klinik çalışmadan 23 hastanın maruziyetine dayandırılmıştır. On dokuz hasta 18 yaşından küçüktür.

Tablo 1'de MEPSEVİİ ile tedavi edilen 4 klinik çalışmadan 23 hastada bildirilen advers reaksiyonlar listelenmiştir.

Advers reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfı ve sıklığa göre sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$) ve bilinmeyen (eldeki verilerle tahmin edilemeyen).

Tablo 1 MEPSEVİİ ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	MedDRA Tarafından Tercih Edilen Terim (TT)	Sıklık
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktoid reaksiyon	Çok yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Febril konvülsiyon*	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ürtiker Döküntü** Kaşıntı	Çok yaygın Çok yaygın Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	İnfüzyon yeri ekstrevasasyonu*** İnfüzyon bölgesinde şişlik****	Çok yaygın Yaygın



**23 çalışma hastasından 1'inde bildirilen febril konvülsiyon ile ilgili ayrıntılar için seçilen advers reaksiyonların tanımına bakınız.*

*** Döküntü, gruplandırılmış şu TT'leri (Tercih Edilen Terim) içerir: döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, makülo-papüler döküntü, papül ve makül.*

**** İnfüzyon bölgesi ektravazasyonu, tek bir ektravazasyon TT'si içerir*

***** Olay intravenöz kateter sorunu olarak sınıflandırıldığından, bir Periferik şişlik advers reaksiyonu İnfüzyon bölgesinde şişlik sıklığına dahil edilmiştir.*

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Febril konvülsiyon

4 mg/kg vestronidaz alfa dozu alan bir hastada 66. haftada, difteri, tetanoz, boğmaca aşılamaından sonraki 3 gün içinde tedavi sırasında febril konvülsiyon görülmüştür. İnfüzyon durdurulmuş, hastaya antikonvülsan, antipiretik ve antibiyotikler verilmiş ve febril konvülsiyon düzelmiştir. Hasta, daha sonra nüks olmaksızın yeniden denenmiş ve vestronidaz alfa tedavisine devam edilmiştir. Bu olay, infüzyonla zamansal ilişkisi nedeniyle muhtemelen vestronidaz alfa ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

İmmünojenisite

4 klinik çalışmadaki 23 hastadan 18'i (%78) anti-rekombinant insan beta-glukuronidaz (rhGUS) antikorları (ADA) geliştirmiş; bunlardan on tanesi daha sonra en az bir kez nötralizan antikorlar (NAb) geliştirmiş ancak bu zaman içinde istikrarlı olmamıştır. Antikor titresi ile nötralizan antikor gelişimi arasında kesin bir ilişki yoktur. Çoğu hastada, sürekli tedavi sırasında antikor titrelerinin zamanla düşmesiyle kronik maruziyetin olduğu zayıflatılmış bir immünojenisite modeli önerilmiştir. ADA'nın (NAb olmayan ve NAb) varlığının farmakodinamik belirteçte, idrar glikozaminoglikanlarında (uGAG) azalmayı ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlar dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları geliştirilmesini etkilediği görülmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı

Vestronidaz alfanın doz aşımı ile ilgili herhangi bir deneyim yoktur. Advers reaksiyonların yönetimi için bkz. bölüm 4.4 ve 4.8.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri, enzimler
ATC kodu: A16AB18



Etki mekanizması

Mukopolisakkaridoz VII, vücuttaki hücrelerde glikozaminoglikanların (GAG) birikmesiyle sonuçlanan ve çoklu sistem doku ve organ hasarına yol açan beta-glukuronidaz (GUS) eksikliği ile karakterize bir lizozomal depo hastalığıdır.

Vestronidaz alfa, insan GUS'unun rekombinant bir formudur ve hücrel lizozomlara alım için eksojen GUS enzimi ve sonrasında etkilenen dokularda birikmiş GAG'lerin katabolizmasını sağlamaya yöneliktir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Vestronidaz alfa klinik programı, en fazla 187 haftaya kadar iki haftada bir 4 mg/kg'a kadar dozlarda vestronidaz alfa alan, yaşları 5 ay ile 25 arasında olan 4 klinik çalışmadaki MPS VII'li tedavi görmemiş 23 hastayı içermiştir. On dokuz hasta 18 yaşından küçüktür.

Çalışma 301 ve 202

Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, kör başlangıçlı, tek çapraz geçişli bir faz 3 çalışmasında (çalışma UX003-CL301, çalışma 301 olarak anılacaktır), MPS VII'li 12 hasta 24 ila 48 hafta süreyle iki haftada bir 4 mg/kg vestronidaz alfa almıştır. Hastalar, kör bir şekilde 4 gruba randomize edilmiştir: 3 hasta 48 hafta boyunca hemen vestronidaz alfa (Grup A), 3 hasta 8 hafta plasebo, ardından 40 hafta vestronidaz alfa (Grup B), 3 hasta 16 hafta plasebo ve ardından 32 hafta vestronidaz alfa (Grup C) ve 3 hasta da 24 hafta boyunca plasebo, ardından 24 hafta vestronidaz alfa almıştır (Grup D). çalışma 301'e kaydedilen hastalar, 144 hafta kadar süreyle iki haftada bir intravenöz olarak 4 mg/kg'lık ek dozlarda vestronidaz alfa aldıkları açık etiketli bir uzatma çalışması olan çalışma UX003-CL202'ye (çalışma 202 olarak anılacaktır) geçiş yapmaya uygun bulunmuştur. On hasta doğrudan çalışma 301'in sonundan çalışma 202'nin 0. haftasına geçirilirken, 2 hasta (%17) çalışma 202'ye kaydedilmeden önce tedavide kesintiler yaşamıştır.

Çalışma CL301'e kayıtlı 12 hastanın 4'ü erkek ve 8'i kadındır ve yaşları 8 ila 25 arasındadır (medyan 14 yaş). Dokuz hasta 18 yaşından küçüktür. MPS VII tanısı, 5 hasta için GUS enzim aktivite testi ile, 3 hasta için genotipleme ile ve 4 hasta için de hem enzim testi hem de genotipleme yoluyla doğrulanmıştır. Hematopoetik kök hücre nakli tedavisi alan MPS VII hastaları bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Küresel olarak son derece küçük MPS VII'li hasta popülasyonu, bu klinik çalışmaya katılabilecek tüm hastaların kaydedilmesini gerektirmiş ve bu da oldukça değişken bir grupla sonuçlanmıştır. Bazı hastalarda, hastalığın kapsamı, yaşı veya biliş düzeyi nedeniyle klinik sonlanım noktaları değerlendirilememiştir (12 hasta için 6 bölgedeki 72 değerlendirmeden 23'ü [~%32] başlangıçta değerlendirilememiştir).

Primer sonlanım noktası, vestronidaz alfa ile 24 haftalık tedaviden önce ve sonra idrardan GAG atılımındaki (dermatan sülfat, DS) azalma yüzdesi olmuştur. Önemli sekonder sonlanım noktası, 24 haftalık tedaviden sonra altı alandan [6 Dakika Yürüme Testi (6DYT), zorlu vital kapasite (ZVK), omuz fleksiyonu, görme keskinliği, Bruininks-Oseretsky motor yeterlik testi (BOT-2) ince motor ve kaba motor fonksiyonu] oluşan çok alanlı klinik yanıt veren indeksi (ÇAKYVİ) skoru ve Pediatrik Yaşam Kalitesi Çok Boyutlu Yorgunluk Ölçeği (PedsQL) ile ölçülen yorgunluk toplam skoru olmuştur.

Altı ÇAKYVİ alanı artı yorgunluk için en küçük önemli farklar (EKÖF) önceden belirlenmiştir, bunlar: 6DYT (≥ 23 metre ve başlangıca göre $\geq 10\%$ değişiklik), ZVK (tahmin edilen %ZVK'de başlangıca göre $\geq 5\%$ mutlak veya $\geq 10\%$ göreceli değişiklik), omuz fleksiyonu (her iki omuz hareket açıklığında 20 derece değişiklik), görme keskinliği (3 çizgi (düzeltilmiş).



her iki göz)), BOT-2 ince motor (ince motor hassasiyeti: 0,72'lik değişim ve el becerisi: 1,47'lik değişim), BOT-2 kaba motor (denge: 0,57 ve koşma hızı ve çeviklik: 0,59) ve yorgunluk (toplam skorun 10 puanı).

Primer sonlanım noktası: uGAG azalması

Vestronidaz alfa ile 24 haftalık tedaviden sonra, en küçük kareler (EKK) ortalaması ($\pm$ SH (standart hata) yüzde değişimi $-%64,82 (\pm \%2,468)$ ($p<0,0001$) ile uGAG (DS) atılımında hızlı ve sürekli, oldukça anlamlı bir azalma elde edilmiştir. 12 hastanın tümü, tedavinin ilk 24 haftasında en az bir ziyarette uGAG'de $\geq \%50$ azalma olarak önceden belirlenmiş yanıt verenler olmuştur. Ek olarak, uGAG yanıtı (0. çalışma haftasına göre değişiklik yüzdesi), aktif tedaviye geçişten sonra tüm gruplarda uGAG'de benzer büyüklükte bir azalma göstermektedir. Çalışma 301'de gözlemlenen uGAG DS'deki azalmalar, hastalar ($n=12$) uzatma çalışması 202'ye geçirildiğinde ve 2 çalışma arasında toplam 3,6 yıla kadar vestronidaz alfa alındığında sürdürülmüştür. uGAG DS atılımındaki azalma, Çalışma 202'nin 0. haftasında $-%62$ ($\%4,9$) ve 48. haftada ($n=10$) $-%58$ ($\%7,2$) EKK ortalamasındaki (SH) değişiklik yüzdeleri ile sağlanmıştır. Çalışma 202'nin 48. haftasından sonra devam eden hastalarda, uGAG DS'deki ortalama azalma yüzdesi, Çalışma 202'nin 144. haftasına kadar sonraki tüm değerlendirme ziyaretlerinde ($n=4$) $\%70$ 'den fazla olmuştur.

Önemli sekonder sonlanım noktaları: çok alanlı klinik yanıt veren indeksi (ÇAKYVİ) ve 6 dakika yürüme testi (6DYT)

Klinik (sekonder) sonlanım noktalar için tüm hastalarda olmasa da faydalı yanıtlar gözlenmiştir. Çalışma 301'de 24 haftalık vestronidaz alfa tedavisinden sonra, hem önceden belirlenmiş hem de post-hoc (6 ÇAKYVİ alanı artı yorgunluk alanı) analizlerinin toplam ÇAKYVİ sonuçları, yorgunluk dahil olmak üzere alanlarda sırasıyla $+0,5$ alan ($p=0,0527$) ve $+0,8$ alanlık ($p=0,0433$) artışla pozitif bulunmuştur (t-testi). Çalışma 202'ye devam eden hastalarda, 24. haftada ($+0,7$ [$1,01$] alan) ve 48. haftada ($+0,9$ [$1,30$] alan) ÇAKYVİ'de ortalama (SD) bir iyileşme gözlemlenmiştir.

6DYT için, başlangıçta ve başlangıç sonrasındaki en az bir ziyarette değerlendirmeyi gerçekleştirebilen 9 hastada, Çalışma 301'de yürünen mesafede, başlangıçtan tedavinin 24. haftasına kadar EKK ortalamasında ($\pm$ SH) $20,8$ m ($\pm 16,75$ m) artış olmuştur. Tedavi haftası 24'te 6 hastanın 6DYT sonuçları vardır. Bunlardan üçü ($\%50$) 24. Tedavi haftasında önceden tanımlanmış en küçük önemli farkları (EKÖF) karşılamış ve 65 metre, 80 metre ve 83 metrelik yürüme iyileştirmelerini sürdürmüştür. Çalışma 202'ye devam eden hastalarda, 48. haftada 8 hasta 6DYT'yi gerçekleştirebilmiştir. Çalışma 301'in $19,0$ m'lik ($16,4$ m) başlangıcına göre ortalama (SH) artış için $308,4$ m'lik (aralık: 80-556) bir ortalama mesafe ile sürdürülen 6DYT sonuçları gözlemlenmiştir.

Diğer incelemeler

Çalışma UX003-CL201 (çalışma 201 olarak anılır), yaşları 5 ila 25 arasında değişen üç MPS VII hastasının kaydedildiği tek kollu, açık etiketli, doz araştırma çalışmasıdır. 120 haftalık vestronidaz alfa maruziyetinden sonra bir hasta, 6DYT'de 105 metrelik bir iyileşmeye ek olarak, solunum fonksiyon testinde zorlu vital kapasitede (tahmini ZVK yüzdesi) başlangıca göre $\%21$ 'lik bir iyileşme göstermiştir. Başlangıçta hepatosplenomegali olan diğer iki hastada 36 haftalık tedaviden sonra karaciğer hacminde ($\%24$ ve $\%53$) ve dalak hacminde ($\%28$ ve $\%47$) azalma olmuştur.



Çalışma UX003-CL203 (Çalışma 203 olarak anılır), 48 hafta boyunca ve isteğe bağlı devam süresi olarak 240 haftaya kadar ek tedavi süresi boyunca iki haftada bir 4 mg/kg dozda vestronidaz alfa alan 5 yaşından küçük sekiz hastanın kaydedildiği açık etiketli, kontrolsüz tek kollu bir çalışmadır. Bu çalışmada, üriner GAG atılımındaki azalma, büyüme hızı ve hepatosplenomegali değerlendirilmiştir.

uGAG azalması

Vestronidaz alfa ile tedavi, uGAG DS atılımında, 4. haftada EKK ortalamasında (SH) -%60 (6,6) yüzde değişimi ile hızlı ve sürekli, anlamlı ($p<0,0001$) bir azalma ile sonuçlanmış ve bu değişim 48. Haftada -%61 ile (6,4) sürdürülmüştür. 132. haftaya kadar devam dönemine giren hastalar, uGAG DS'de daha fazla azalma yaşamıştır.

Büyüme

Başlangıçta, 8 hastanın hepsinde büyüme bozukluğu vardır. Ortalama (SD) ayakta durma boyu z-skoru 48. haftada başlangıca göre +0,196 (0,30) artmıştır. Vestronidaz alfa tedavisinden sonra, başlangıçtaki -2,59 (1,49) ortalama (SD) z-skorundan başlangıç sonrası -0,392'ye (2,10) kadar artan büyüme hızına yönelik anlamlı olmayan bir eğilim gözlenmiştir ($p=0,27$).

Hepatomegali

Başlangıçta ($n=3/8$) ultrason muayenesi ile değerlendirilen hepatomegali hastalarının tümü, çalışma sonlandırılmadan önce karaciğer boyutu yaş ve cinsiyet bakımından normal sınırlar içinde azalmıştır.

İstisnai durumlar

Bu tıbbi ürüne “istisnai koşullar” altında ruhsat verilmiştir. Bu durum, hastalığın nadir görülmesi nedeniyle bu tıbbi ürün hakkında tam bilgi elde etmenin mümkün olmadığı anlamına gelir.

Avrupa İlaç Ajansı, her yıl mevcut olabilecek her türlü yeni bilgiyi gözden geçirecek ve bu KÜB gerektiğinde güncellenecektir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Vestronidaz alfanın farmakokinetiği, 3 klinik çalışmadan 19 pediatrik hasta ve 4 yetişkin dahil olmak üzere toplam 23 MPS VII hastasında değerlendirilmiştir. İki haftada bir 4 mg/kg'lık tekrarlanan doz uygulamasından sonra, maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) $17,3 \pm 9,6$ mcg/mL (ortalama $\pm$ s.d.; aralık: 4,7 ila 35,7 mcg/mL) ve sıfır zamanından son ölçülebilir konsantrasyona kadar olan konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alan (AUC_{0-t}) da $50,9 \pm 32,2$ mcg*saat/mL olmuştur (ortalama $\pm$ s.d.; aralık: 17,4 ila 153 mcg*sa/mL). Vestronidaz alfanın farmakokinetiği, tekrar doz uygulamasında zamandan bağımsızdır. Kararlı durumdaki sınırlı farmakokinetik veriler, iki haftada bir 1 - 4 mg/kg doz aralığında vestronidaz alfa maruziyetinde dozla orantılı artış olduğunu göstermektedir.



Dağılım

MPS VII hastalarında iki haftada bir 4 mg/kg'lık tekrarlanan doz uygulamasından sonra, ortalama $\pm$ standart sapma toplam dağılım hacmi (V_{ss}) $0,26 \pm 0,13$ L/kg olmuştur (aralık: 0,10 ila 0,60 L/kg).

Biyotransformasyon

Vestronidaz alfa, rekombinant bir insan enzimidir ve bu nedenle proteolitik bozunma yoluyla küçük peptitlere ve amino asitlere elimine edilir.

Eliminasyon

MPS VII hastalarında iki haftada bir 4 mg/kg'lık tekrarlanan doz uygulamasından sonra, toplam klirensin (CL) ortalama $\pm$ standart sapması $0,079 \pm 0,045$ L/sa/kg (aralık: 0,038 ila 0,20 L/sa/kg); eliminasyon yarılanma ömrünün ($t_{1/2}$) ortalama $\pm$ standart sapması $2,6 \pm 0,6$ saat (aralık: 0,9 ila 3,6 saat) olmuştur.

Atılım

İnsanlarda hiçbir atılım çalışma yapılmamıştır. Vestronidaz alfanın renal veya fekal atılım yoluyla elimine edilmesi beklenmemektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Kararlı durumdaki farmakokinetik veriler, iki haftada bir 1-4 mg/kg doz aralığında vestronidaz alfa maruziyetinde dozla orantılı bir artış olduğunu göstermektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, sıçanlarda tek doz toksisitesi, MPS VII farelerinde ve yavru maymunlarda tekrar doz toksisitesi, sıçanlarda veya tavşanlarda fertilitate ve embriyo-fetal gelişim ve sıçanlarda doğum öncesi ve sonrası gelişim ile ilgili geleneksel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler, insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir.

Vestronidaz alfa ile genotoksisite çalışmaları ve karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır. Etki mekanizmasına dayalı olarak, rhGUS'un tümörjenik olması beklenmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat

Sodyum klorür

L-Histidin

Polisorbat 20

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler hariç diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay



Seyreltikten sonra

Seyreltilmiş tıbbi ürünün kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi 2 °C – 8 °C'de buzdolabında 36 saate kadar, ardından maksimum 25 °C'ye kadar oda sıcaklığında ise 6 saate kadar gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, seyreltilmiş ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanımdan önceki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ancak normalde 2 °C – 8 °C'de 36 saatten, ardından maksimum 25 °C kadar oda sıcaklığında ise 6 saatten uzun olmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 °C – 8 °C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajı içinde saklayınız.

Tıbbi ürünün seyreltme sonrası saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1 flakon, 5 mL konsantre infüzyon çözeltisi içerir ve renksiz Tip I cam flakon içinde, fluoro-resin kaplı bromobütil kauçuk tıpa ve plastik çekme kapaklı alüminyum üst conta ile kapatılmıştır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Her MEPSEVİİ flakonu tek kullanıma yöneliktir. MEPSEVİİ, aşağıda açıklanan adımlara uygun aseptik teknik kullanılarak sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti ile seyreltilmelidir. Seyreltilmiş infüzyon çözeltisi, düşük protein bağlayıcı bir infüzyon torbası ve seti (di (2-etilheksil) ftalat olmayan [DEHP] torbası kullanılabilir) kullanılarak hastalara uygulanmalıdır ve hat içi, düşük protein bağlayıcı 0,2 µm filtre ile donatılmış bir infüzyon seti önerilir.

1. Aşağıdaki hesaplamaları (a-b) kullanarak, hastanın gerçek ağırlığına ve önerilen 4 mg/kg dozuna göre seyreltilecek flakon sayısını belirleyiniz:
 - a. Toplam doz (mg) = Hastanın ağırlığı (kg) x 4 mg/kg (önerilen doz)
 - b. Toplam flakon sayısı = Toplam dozun (mg) 10 mg/flakona bölümü
2. Maksimum 25 °C'ye kadar oda sıcaklığına ulaşmalarını sağlamak için gerekli sayıda flakonu bir sonraki tam flakona yuvarlayarak (bkz. Tablo 2) buzdolabından çıkarınız. Flakonları ısıtmayınız, mikrodalgaya koymayınız veya sallamayınız.
 - a. Hesaplanan doz hacmi (mL) = Toplam dozun (mg) 2 mg/mL konsantrasyonuna bölümü
3. İntravenöz infüzyon için eşit hacimde sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyon çözeltisi kullanarak hesaplanan dozu 1:1 oranında seyreltiniz. Toplam infüzyon hacmi, toplam MEPSEVİİ dozunu ve hacmini temel alır (bkz. Tablo 2). Yukarıda hesaplanan doz, sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti içinde 1:1 oranında seyreltilerek yeni bir boş infüzyon torbasına eklenmelidir. Seyreltme hazırlığı oda sıcaklığında yapılmalıdır.
4. MEPSEVİİ'yi flakondan çekmeden önce partikül madde ve renk bozulması olup olmadığını görsel olarak inceleyiniz. MEPSEVİİ konsantre infüzyon çözeltisi renksizdir.



ile hafif sarı arası renkte olmalıdır. Çözeltinin rengi değişmişse veya çözeltide partikül madde varsa kullanmayınız.

5. Aşırı çalkalanmayı ve herhangi bir havayı veya köpürmeyi önlemek için MEPSEVİİ'yi dikkatli bir şekilde uygun sayıda flakondan yavaşça çekiniz. Çözeltideki kabarcıkları en aza indirmek için yeterince büyük bir iğne (18 numara) kullanılmalıdır.
6. Çalkalanmayı önlemek için MEPSEVİİ'yi infüzyon torbasına dikkatli bir şekilde yavaşça ekleyiniz, kabarcıklar veya türbülans oluşturmada sının sınıya temasını sağlayınız.
7. MEPSEVİİ'nin düzgün dağılımını sağlamak için infüzyon torbasını hafifçe sallayınız. Çözeltiyi sallamayınız.

Tablo 2. Önerilen 4 mg/kg dozda MEPSEVİİ uygulaması için hasta ağırlığına göre önerilen infüzyon hızı programı

Hasta ağırlık aralığı (kg)	Toplam MEPSEVİİ doz aralığı (mg)	Toplam MEPSEVİİ hacmi (yuvarlanmış) (mL)	Toplam MEPSEVİİ flakonu sayısı	Toplam infüzyon hacmi (4 saatte infüze edilir) (mL)	1. Saatte infüzyon hızı (%2,5) (mL/saat)	Sonraki 3 saat için infüzyon hızı (%97,5/3) (mL/saat)
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



İmha

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

WellCon İlaç, Gıda ve Sağ. Ür. Dan. Tic. Ltd. Şti.
Çankaya/Ankara

8. RUHSAT NUMARASI

2025/365

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.07.2025

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

