

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEPSEVII 10 mg/5 mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN****1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL**

Mepsevii (vestronidasa alfa) 10mg/5mL, Concentrado para solución para perfusión.

Disponible sólo con receta médica.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cantidad del producto

Cada mL de concentrado contiene 2 mg de Vestronidasa alfa. Cada vial de 5 mL contiene 10 mg de Vestronidasa alfa.

Vestronidasa alfa es una forma recombinante de la betaglucuronidasa humana (GUShr) producida mediante tecnología de ADN recombinante en cultivos de células ováricas de hámster chino.

Composición de la formula: principio activo y excipientes

La composición de Mepsevii (10 mg/5 mL), se presenta en la tabla 1.

Tabla 1: Composición de Mepsevii, 10 mg/5 mL

| Componente | Concentración | Composición por 5,0 mL |
|---------------------------------|---------------|------------------------|
| Sustancia farmacéutica de UX003 | 2 mg/mL | 10 mg |
| Excipientes | | |

QS = cantidad suficiente.

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.
Solución de incolora a ligeramente amarilla.

4. DETALLES CLÍNICOS

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tubo digestivo y el metabolismo - Enzimas.

Código ATC: A16AB18

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mepsevii está indicado para el tratamiento de la mucopolisacaridosis VII (MPS VII; síndrome de Sly) en pacientes de cualquier edad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEPSEVII 10 mg/5 mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Limitaciones de uso

El efecto de MEPSEVII sobre las manifestaciones de MPS VII en el Sistema nervioso central no han sido determinadas.

4.2 Posología y vía de administración

El tratamiento con Mepsevii debe ser supervisado por un profesional de la salud que tenga experiencia en el manejo de pacientes con MPS VII u otros trastornos metabólicos hereditarios. La administración de Mepsevii debe estar a cargo de un profesional de la salud adecuadamente capacitado para manejar emergencias médicas.

Posología

La dosis recomendada de Mepsevii es de 4 mg/kg de peso corporal, administrados por perfusión intravenosa cada 2 semanas.

Para reducir a un mínimo el riesgo de que surjan reacciones de hipersensibilidad, debe administrarse un antihistamínico no sedante (con o sin un antipirético) entre 30 y 60 minutos antes del comienzo de la perfusión (consulte la sección 4.4). Debe evitarse realizar una perfusión en pacientes que tengan una enfermedad respiratoria o febril aguda en ese momento.

Método de administración

Únicamente para administración por vía intravenosa.

La sección 6.6. contiene las instrucciones para diluir el medicamento antes de su administración.

El volumen total diluido se debe administrar ajustando la tasa de modo que la perfusión se realice durante unas 4 horas.

La tasa de perfusión debe ser la siguiente: se administrará el 2.5% del volumen total en la primera hora y el resto a lo largo de las 3 horas siguientes. Debe tomarse en cuenta el espacio muerto en las vías, para garantizar que se administre el 2.5% del volumen de perfusión total al torrente sanguíneo del paciente durante la primera hora de la perfusión. La mínima tasa administrada a un paciente durante el programa de desarrollo clínico fue de 0.5 mL/hora durante los primeros 30 minutos de perfusión y de 1 mL/hora durante los 30 minutos siguientes (es decir, volumen mínimo perfundido durante la primera hora fue de 0,75 mL)

Para evitar la perfusión rápida en bolo de la enzima, no irrigue la vía de Mepsevii. Dada la baja tasa de perfusión, puede agregarse solución salina adicional a través de una vía aparte (venoclisis o tubo en Y) a fin de mantener un flujo intravenoso suficiente. Después de la primera hora, puede aumentarse la tasa para administrar el resto de la solución en el transcurso de 3 horas, según se tolere y conforme a las pautas para las tasas recomendadas en la tabla 3 de la sección 6.6.

Si surgen reacciones de hipersensibilidad, puede reducirse la tasa o bien interrumpirse la perfusión de forma temporal o permanente (consulte la sección 4.4).

No administre Mepsevii con ningún otro producto en el tubo de perfusión. No se ha evaluado la compatibilidad con otros productos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEPSEVII 10 mg/5 mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) al principio activo o a alguno de los excipientes

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Los efectos del tratamiento con vestronidasa alfa se evaluarán de forma periódica y, si no se advierte efectos beneficiosos claros (incluida la estabilización de las manifestaciones de la enfermedad), se valorará la suspensión definitiva del tratamiento.

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 notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con tratamientos de reposición enzimática como Mepsevii; por lo tanto, durante la administración de Mepsevii debe haber apoyo médico adecuado fácilmente asequible.

Debe evitarse realizar una perfusión en pacientes que tengan una enfermedad respiratoria o febril aguda en ese momento.

Se recomienda administrar premedicación con antihistamínicos no sedantes (con o sin antipiréticos) entre 30 y 60 minutos antes del comienzo de la perfusión (consulte la sección 4.2).

Es importante administrar Mepsevii conforme al esquema de tasas de perfusión recomendadas (consulte la tabla 3 en la sección 6.6).

Si se presentan reacciones de hipersensibilidad intensas, suspenda de inmediato la perfusión de Mepsevii e instaure un tratamiento adecuado. El manejo de las reacciones de hipersensibilidad deberá basarse en el grado de intensidad de la reacción e incluir la interrupción temporal o permanente de la perfusión y/o la administración de otros antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides en el caso de reacciones de leves a moderadas. Considere administrar una perfusión rápida de solución salina en caso de hipotensión y oxígeno en caso de hipoxia. Debe observarse a los pacientes durante un mínimo de 60 minutos después de finalizada la perfusión de Mepsevii.

Informe a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si llegan a presentarlos. Sopesen los riesgos y beneficios de readministrar Mepsevii tras una reacción de hipersensibilidad intensa.

Compresión de la médula espinal/cervical

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEPSEVII 10 mg/5 mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

La compresión de la médula espinal o cervical es una complicación conocida y grave de la MPS VII. Durante el tratamiento de reposición enzimática pueden producirse lesiones de la médula espinal a causa de la mejor movilidad del cuello y la columna vertebral. Deberá monitorearse a los pacientes con MPS VII que reciban Mepsevii para detectar signos y síntomas de compresión de la médula espinal o inestabilidad del cuello, tales como dolor del cuello o la espalda, debilidad de las extremidades, cambios en los reflejos o incontinencia urinaria y fecal. Deberá buscarse inmediatamente un tratamiento clínico adecuado.

Dieta restrictiva en sodio

Este medicamento contiene 39.4 mg de cloruro de sodio por vial y se administra en una solución de 9 mg/mL (0.9%) de cloruro de sodio para perfusión (consulte la sección 6.6). Esto deberá tomarse en consideración durante la dilución del producto para los pacientes que lleven una dieta con control del sodio o para aquellos que padezcan insuficiencia cardíaca congestiva y tengan restricciones en la ingestión total de agua y sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado ningún estudio de interacción. Vestronidasa alfa es una proteína humana recombinante y su acción enzimática se lleva a cabo dentro del lisosoma; no se prevé que interactúe con ningún otro medicamento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaEmbarazo

No hay datos sobre el uso de Mepsevii en mujeres embarazadas. Los estudios de Vestronidasa alfa en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto sobre la preñez o el desarrollo embrionario o fetal (consulte la sección 5.3).

Como medida preventiva, es preferible evitar el uso de Mepsevii durante el embarazo a menos que su posible beneficio para la madre supere el riesgo teórico para el feto.

Lactancia

No hay datos de estudios con mujeres lactantes. No se sabe si Vestronidasa alfa se excreta en la leche humana; sin embargo, no se prevé que se produzca una exposición sistémica a través de la leche materna. Dada la falta de datos en seres humanos, Mepsevii deberá administrarse a una mujer lactante únicamente si su posible beneficio para la madre y el beneficio del amamantamiento del bebé superan el riesgo teórico para el bebé.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de Vestronidasa alfa en la fertilidad. Los estudios de Vestronidasa alfa en animales no indican ningún efecto de la administración de Mepsevii sobre la fertilidad de los machos o las hembras (consulte la sección 5.3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEPSEVII 10 mg/5 mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

4.7 Efectos sobre la capacidad de manejar vehículos y maquinarias

No se conoce ninguna influencia de Mepsevii en la capacidad de manejar vehículos y maquinarias.

4.8 Efectos indeseablesResumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basó en la exposición de 23 pacientes de 5 meses a 25 años de edad que participaron en 4 ensayos clínicos; los pacientes recibieron Mepsevii en dosis de hasta 4 mg/kg una vez cada 2 semanas durante un máximo de 132 semanas. Diecinueve de los pacientes eran menores de 18 años de edad.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en 4 ensayos clínicos de pacientes tratados con Mepsevii fueron: reacción anafilactoide (13%); urticaria (13%); hinchazón del lugar de la perfusión* (13%); extravasación del lugar de la perfusión (8.7%); prurito (8.7%); diarrea (8.7%), y exantema (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.** No hubo muertes ni suspensiones del tratamiento a causa de reacciones adversas a lo largo de hasta 3 años y 2 meses de duración del tratamiento.

Lista tabular de reacciones adversas

En la tabla 2 se indican las reacciones adversas observadas en 4 ensayos clínicos de pacientes tratados con Mepsevii. Las reacciones adversas se presentan por categoría de órgano, aparato o sistema, término preferido y frecuencia. Las frecuencias se clasifican como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10,000$).

Tabla 2 Reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Mepsevii

| Categoría de órgano, aparato o sistema | Término preferido según MedDRA | Frecuencia |
|---|--|---|
| Trastornos del sistema inmunitario | Reacción anafilactoide | Muy frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | Frecuente |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Urticaria Exantema Prurito | Muy frecuente Frecuente Frecuente |
| Trastornos generales y reacciones del lugar de administración | Extravasación del lugar de la perfusión; Hinchazón del lugar de la perfusión* | Frecuente Muy frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | Convulsión febril** | Frecuente |

**Dentro de la frecuencia de la hinchazón del lugar de la perfusión se incluye una reacción adversa de hinchazón periférica, ya que el evento se clasificó como un problema con el catéter intravenoso.*

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEPSEVII 10 mg/5 mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**Descripción de otras reacciones adversasConvulsión febril

Un paciente que recibió una dosis de Mepsevii de 4 mg/kg sufrió una convulsión febril durante la perfusión de la semana 66, 3 días después de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Se interrumpió la perfusión; el paciente recibió anticonvulsivos, antipiréticos y antibióticos, luego de lo cual se resolvió la convulsión febril. Posteriormente se reexpuso al paciente sin recurrencias, y se continuó el tratamiento con Mepsevii. Se determinó que este evento guardó una relación posible con Mepsevii debido a la asociación temporal con la perfusión.

Inmunogenicidad

De los 23 pacientes participantes en 4 ensayos clínicos, 16 (70%) presentaron anticuerpos anti-beta-glucuronidasa humana recombinante (GUS_{hr}) (ADA); 9 de ellos presentaron además anticuerpos neutralizantes (NAb) en al menos una ocasión, aunque esto no se repitió uniformemente con el tiempo. No existe ninguna correlación definitiva entre el título de anticuerpos y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. En la mayoría de los pacientes se observaron disminuciones de los títulos de anticuerpos en función del tiempo en tratamiento continuo, lo que sugiere un patrón de atenuación de la inmunogenicidad ante la exposición crónica. La presencia de ADA (NAb y no NAb) no parece afectar la reducción del marcador farmacodinámico (glicosaminoglicanos urinarios [GAGu]).

4.9 Sobredosis

No se ha comunicado ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterápico: otros productos para el tubo digestivo y el metabolismo: enzimas.
Código ATC: A16AB18 vestronidasa alfa.

Mecanismo de acción

La mucopolisacaridosis VII es un trastorno por depósito lisosómico caracterizado por una deficiencia de la beta-glucuronidasa (GUS), que da lugar a una acumulación de glicosaminoglicanos (GAG) en las células de todo el cuerpo causante de daños orgánicos y tisulares multisistémicos. El pronto inicio del tratamiento podría prevenir la progresión de la enfermedad y los daños irreversibles causados por la acumulación crónica de GAG.

Vestronidasa alfa es una forma recombinante de la GUS humana, indicada para aportar enzima GUS exógena para su captación en los lisosomas celulares y el posterior catabolismo de los GAG en los tejidos afectados.

Eficacia y seguridad clínicas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEPSEVII 10 mg/5 mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

El programa clínico de Mepsevii incluyó a 23 pacientes con MPS VII de 5 meses a 25 años de edad que participaron en 4 ensayos clínicos; los pacientes recibieron Vestronidasa alfa en dosis de hasta 4 mg/kg una vez cada 2 semanas durante un máximo de 132 semanas. Diecinueve de los pacientes eran menores de 18 años de edad.

Estudios 301 y 202

En un ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de inicio con enmascaramiento y de cruce único (estudio UX003-CL301, denominado “estudio 301”), 12 pacientes con MPS VII recibieron Vestronidasa alfa en dosis de 4 mg/kg cada 2 semanas durante 24 a 48 semanas. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria y enmascarada a 4 grupos: 3 de los pacientes recibieron Vestronidasa alfa de inmediato durante 48 semanas (grupo A); 3 recibieron el placebo durante 8 semanas y luego Vestronidasa alfa durante 40 semanas (grupo B); 3 recibieron el placebo durante 16 semanas y luego Vestronidasa alfa durante 32 semanas (grupo C), y 3 recibieron el placebo durante 24 semanas y luego Vestronidasa alfa durante 24 semanas (grupo D). Los pacientes inscritos en el estudio 301 eran elegibles para continuar al estudio UX003-CL202 (denominado “estudio 202”), un ensayo de prolongación abierto en que los pacientes recibieron dosis adicionales de 4 mg/kg de Vestronidasa alfa por vía intravenosa cada 2 semanas hasta 144 semanas.

Los pacientes tenían entre 8 y 25 años de edad (mediana: 14 años); de los 12 pacientes inscritos en el ensayo, 4 eran de sexo masculino y 8 eran de sexo femenino. Nueve de los pacientes eran menores de 18 años de edad. La pequeñísima población de pacientes con MPS VII que existen en el mundo exigió la inscripción de todos los pacientes que fueran capaces de participar en este ensayo clínico, lo cual dio lugar a un grupo sumamente variable. En algunos pacientes no fue posible evaluar los criterios de evaluación clínicos a causa del grado de la enfermedad, la edad o el nivel de cognición (23 de 72 evaluaciones [~32%] en 6 áreas de 12 pacientes fueron no evaluables al inicio).

El criterio principal de evaluación fue la reducción porcentual de la excreción urinaria de GAG (sulfato de dermatano, SD) antes y después de 24 semanas de tratamiento con Mepsevii. El criterio secundario clave de evaluación fue la puntuación del índice de respuesta clínica en múltiples áreas (*multi-domain clinical responder index*, MDRI), compuesto de seis áreas: prueba de caminata de 6 minutos (6MWT); capacidad vital forzada (CVF); flexión de hombros; agudeza visual, y función motora fina y gruesa en el test de competencias motoras Bruininks-Oseretsky (BOT-2) después de 24 semanas de tratamiento; también se evaluó la puntuación total de fatiga determinada mediante la escala multidimensional de fatiga en la calidad de vida pediátrica (*Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale*, PedsQL).

Para las seis áreas del MDRI más la fatiga se preespecificaron las siguientes diferencias importantes mínimas (DIM): 6MWT (≥ 23 metros y $\geq 10\%$ de variación respecto al valor basal); CVF (variación absoluta del 5% o variación relativa del 10% respecto al valor basal de CVF%prevista); flexión de los hombros (variación de 20 grados en la amplitud de movimiento de los dos hombros); agudeza visual (3 líneas, con corrección, ambos ojos); destrezas motoras finas según BOT-2 (precisión de funciones motoras finas: variación de 0.72; destreza manual: variación de 1.47); destrezas motoras gruesas según BOT-2 (equilibrio: 0.57; agilidad y velocidad al correr: 0.59), y fatiga (10 puntos en la puntuación total).

Reducción de GAGu

Después de 24 semanas de tratamiento con Vestronidasa alfa se logró una reducción muy significativa, rápida y persistente de la excreción de GAGu (SD) con una media de mínimos cuadrados

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEPSEVII 10 mg/5 mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

(\pm EE) de la variación porcentual del -64.82% (\pm 2.468%) ($p < 0.0001$). Los 12 pacientes presentaron respuestas, preespecificadas como $\geq 50\%$ de reducción de los GAGu en al menos una visita durante las primeras 24 semanas de tratamiento. Además, la respuesta de GAGu (variación porcentual respecto a la semana 0 del estudio) por grupo de tratamiento muestra una reducción de magnitud similar de los GAGu en todos los grupos luego del cruce al tratamiento activo.

Índice de respuesta clínica en múltiples áreas (MDRI) y 6MWT:

En análisis preespecificados y *post hoc*, los resultados del MDRI (6 áreas del MDRI más el área de fatiga), fueron positivos; se observaron aumentos de +0.5 ($p = 0.0527$) y +0.8 ($p = 0.0433$) incluida la fatiga, respectivamente (prueba de la *t*), lo que indica una mejoría clínica global después de 24 semanas de tratamiento con Mepsevii.

En la figura 1 se muestran las respuestas de eficacia clínica de los 12 pacientes en 7 criterios de evaluación clínica tras 24 semanas de tratamiento con Mepsevii frente a las diferencias importantes mínimas preespecificadas.

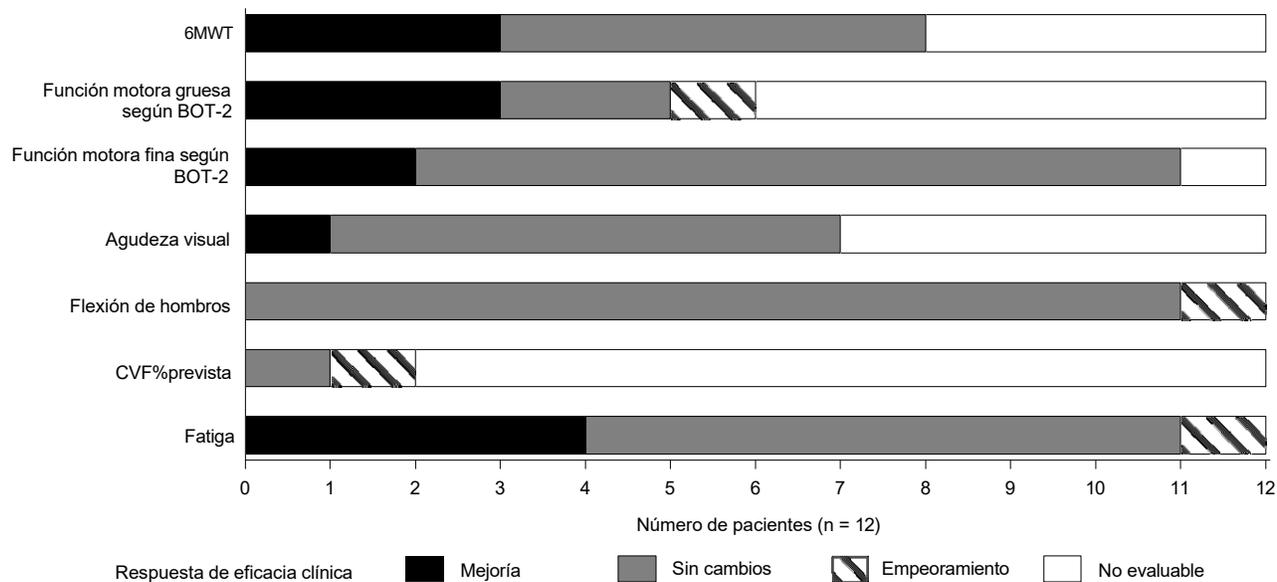
Para la 6MWT, la distancia entre el valor basal y la semana 24 de tratamiento aumentó en una media de mínimos cuadrados (\pm EE) de 20.8 m (\pm 16.75 m) en 9 pacientes que pudieron realizar la evaluación en la visita basal y al menos en una visita posbasal. Seis pacientes presentaron resultados de 6MWT en la semana de tratamiento 24. Tres de estos 6 (50%) cumplieron las DIM predefinidas (≥ 23 m y $\geq 10\%$ de variación respecto al valor basal) en la semana 24 de tratamiento, y presentaron mejorías significativas y persistentes de la marcha de 65 metros, 80 metros y 83 metros.

La totalidad de los datos clínicos (tanto a escala global como individualizados según el paciente) mostró mejorías o estabilizaciones clínicas de una o varias áreas en la mayoría de los pacientes, a pesar de la variabilidad basal significativa en cuanto a las manifestaciones de la enfermedad y la capacidad funcional.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MEPSEVII 10 mg/5 mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Figura 1: Análisis de respuestas de eficacia clínica frente a diferencias importantes mínimas predefinidas tras 24 semanas de tratamiento con Mepsevii



Si faltan los datos de la semana 24 de tratamiento, para la imputación se utilizan los datos de la semana 32 de tratamiento. Si faltan los datos de la semana 32 de tratamiento, se utilizan los datos de la semana 16 de tratamiento.

No evaluables: los pacientes no pueden realizar la prueba, salvo los datos posbasales faltantes en 6MWT para 1 paciente, en CVF%_{prevista} para 1 paciente y en la función motora gruesa según BOT-2 para 1 paciente.

En la visita basal no se observó ninguna disfunción significativa de la flexión pasiva de los hombros; el cambio observado no se considera pertinente a la progresión de la MPS VII.

Otras investigaciones

El estudio UX003-CL201 (denominado “estudio 201”) fue un ensayo abierto, de grupo único y de búsqueda de dosis que contó con la participación de tres pacientes con MPS VII de 5 a 25 años de edad. Al cabo de 120 semanas de exposición a Vestronidasa alfa, un paciente demostró una mejoría del 21% respecto al valor basal en la capacidad vital forzada (%CVF prevista) en la prueba de la función pulmonar, además de una mejoría de 105 metros en la 6MWT. Otros dos pacientes con hepatoesplenomegalia basal presentaron reducciones del volumen hepático (24% y 53%) y esplénico (28% y 47%) después de 36 semanas de tratamiento.

UX003-CL203 (denominado “estudio 203”) es un estudio en curso, abierto, no controlado y de un solo grupo con 8 pacientes menores de 5 años de edad que reciben una dosis de 4 mg/kg de Vestronidasa alfa cada 2 semanas durante un período de tratamiento de 48 semanas (y semanas adicionales durante un período de continuación opcional). El estudio se realiza para evaluar la reducción de la excreción urinaria de GAG, la velocidad del crecimiento y la hepatoesplenomegalia.

Se ofreció acceso ampliado al tratamiento con Mepsevii a un paciente pediátrico con MPS VII que requería ventilación asistida continua al comienzo del tratamiento y que, después de 164 semanas de tratamiento con Mepsevii, fue capaz de tolerar 9 horas diarias sin tal asistencia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEPSEVII 10 mg/5 mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN****5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de Vestronidasa alfa se evaluó en un total de 19 pacientes con MPS VII (15 pediátricos y 4 adultos) participantes en 3 ensayos clínicos. Después de la administración reiterada de 4 mg/kg cada 2 semanas, la media \pm desviación estándar de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) fue de 20.0 ± 8.1 mcg/mL (intervalo: de 6.6 a 34.9 mcg/mL), y la media \pm desviación estándar del área bajo la curva de concentración-tiempo desde tiempo cero hasta la última concentración mensurable (ABC_{0-i}) fue de 57.4 ± 23.9 mcg*h/mL (intervalo: 18.8 a 97.0 mcg*h/mL). La farmacocinética de Vestronidasa alfa es independiente del tiempo en presencia de dosis repetidas. Los escasos datos farmacocinéticos disponibles en estado de equilibrio sugieren un aumento proporcional a la dosis en la exposición de Vestronidasa alfa en el intervalo de dosis de 1 - 4 mg/kg cada dos semanas.

Distribución

Después de la administración reiterada de 4 mg/kg cada 2 semanas en pacientes con MPS VII, la media \pm desviación estándar del volumen de distribución total (V_{ec}) fue de 0.26 ± 0.13 L/kg (intervalo: de 0.10 a 0.60 L/kg).

Eliminación

Después de la administración reiterada de 4 mg/kg cada 2 semanas en pacientes con MPS VII, la media \pm desviación estándar del aclaramiento total (CL) fue de 0.079 ± 0.045 L/h/kg (intervalo: de 0.038 a 0.20 L/h/kg); la media \pm desviación estándar de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) fue de 2.6 ± 0.6 horas (intervalo: de 0.9 a 3.6 horas).

Metabolismo

Vestronidasa alfa es una enzima humana recombinante, que por consiguiente se elimina por degradación proteolítica para formar péptidos y aminoácidos pequeños.

Excreción

No se han llevado a cabo estudios de excreción en seres humanos. No está previsto que Vestronidasa alfa se elimine por excreción renal o fecal.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos revelan que no existe ningún peligro especial para los seres humanos a partir de estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis únicas en ratas, toxicidad de dosis reiteradas en ratones y crías de monos con MPS VII, fertilidad o desarrollo embrionario o fetal en ratas o conejos.

No se han realizado estudios sobre el desarrollo pre y posnatal.

No se han realizado estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad con Vestronidasa alfa. A partir del mecanismo de acción, no se prevé que Vestronidasa alfa tenga acción tumorigena.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEPSEVII 10 mg/5 mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN****6. DETALLES FARMACÉUTICOS****6.1 Incompatibilidades**

Ya que no se han realizado estudios de compatibilidad, no deberá mezclarse Mepsevii con ningún otro medicamento.

6.2 Vida útil

La vida útil de los viales no abiertos se extiende hasta el último día del mes indicado en la fecha de expiración impresa en la caja y el vial cual el producto ha sido conservado a 2 – 8 °C.

Después de la dilución: Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante un máximo de 36 horas en refrigeración a temperaturas entre 2 y 8 °C seguida de hasta 6 horas a una temperatura ambiente máxima de 25 °C.

El producto diluido en equipos de perfusión intravenosa (i.v.) puede mantenerse hasta por 20 horas a temperaturas de 5 °C ± 3 °C (refrigerado).

El producto diluido y dispuesto en la bomba de perfusión puede mantenerse hasta por 4 horas a temperatura ambiente.

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

6.3 Precauciones especiales de conservación

No congele este producto.

Conserve el vial entre 2 – 8 °C.

Consérvelo en el envase original para protegerlo contra la luz.

La sección 6.2. contiene las instrucciones de conservación del medicamento después de su dilución.

Mantener fuera del alcance de los niños.

6.4 Presentación

Caja conteniendo un vial de 5 mL de Mepsevii (vestronidasa alfa) a una concentración de 2 mg/mL.

6.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial de Mepsevii está destinado a un solo uso. Mepsevii deberá diluirse con una solución de 9 mg/mL (0.9%) de cloruro de sodio inyectable mediante una técnica aséptica, según los pasos descritos a continuación. La solución diluida se debe administrar a los pacientes mediante un equipo de perfusión intravenosa dotado de un filtro de 0.2 µm incorporado al tubo; tanto el equipo como el filtro de tener bajo grado de fijación proteica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEPSEVII 10 mg/5 mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

1. Determine la cantidad de viales que se deben diluir a partir del peso real del paciente y la dosis recomendada de 4 mg/kg; para ello, haga los cálculos siguientes (a-b):
 - a. Dosis total (mg) = peso del paciente (kg) x 4 mg/kg (dosis recomendada)
 - b. Cantidad total de viales = dosis total (mg) dividida por 10 mg/vial
2. Redondee al siguiente vial completo y saque del refrigerador la cantidad necesaria de viales (consulte la tabla 3); deje que alcancen la temperatura ambiente. No agite los viales; tampoco los caliente ni los ponga en un horno de microondas.
 - a. Volumen (mL) de la dosis calculada = dosis total (mg) dividida por la concentración de 2 mg/mL
3. Diluya la dosis calculada 1:1 con un volumen equivalente de solución de 9 mg/mL (0.9%) de cloruro de sodio inyectable para perfusión intravenosa. El volumen total de la perfusión se basa en el volumen y la dosis total de Mepsevii (consulte la tabla 3). La anterior dosis calculada diluida 1:1 con una solución de 9 mg/mL (0.9%) de cloruro de sodio inyectable deberá agregarse a una bolsa para perfusión nueva vacía. La dilución debe prepararse a temperatura ambiente. Para evitar la perfusión rápida en bolo de la enzima, no irrigue la vía de Mepsevii. Dada la baja tasa de perfusión posible, puede agregarse solución salina adicional a través de una vía aparte (venoclisis o tubo en Y) a fin de mantener un flujo intravenoso suficiente como para prevenir la obstrucción de la vía o la formación de coágulos en su interior.
4. Antes de extraer Mepsevii del vial, compruebe visualmente la ausencia de partículas o alteraciones del color. La solución de Mepsevii debe ser incolora a ligeramente amarilla. No utilice la solución si presenta alteraciones del color o partículas.
5. Con cuidado para evitar la agitación excesiva y la introducción de aire o formación de espuma, extraiga lentamente el volumen de Mepsevii de la cantidad adecuada de viales. Debe emplearse una aguja de tamaño suficiente (calibre 18) como para reducir al mínimo la formación de burbujas en la solución.
6. Agregue lentamente Mepsevii a la bolsa para perfusión, cuidando de no agitar y asegurando el contacto de líquido a líquido sin generar burbujas o turbulencia.
7. Balancee suavemente la bolsa para perfusión a fin de asegurar una distribución correcta de Mepsevii. No agite la solución.

La eliminación del medicamento no utilizado o del material de desecho deberá realizarse en conformidad con la normativa local.

Tabla 3: Esquema de tasas de perfusión recomendadas según el peso del paciente para administración de Mepsevii en una dosis recomendada de 4 mg/kg

| Intervalo de peso del paciente (kg) | Intervalo de dosis totales de Mepsevii (mg) | Volumen total de Mepsevii (redondeado) (mL) | Cantidad total de viales de Mepsevii | Volumen total de perfusión (administrado por espacio de 4 horas) (mL) | Tasa de perfusión para la 1. ^a hora (2,5%) (mL/h) | Tasa de perfusión para las 3 horas siguientes (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 |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MEPSEVII 10 mg/5 mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

| Intervalo de peso del paciente (kg) | Intervalo de dosis totales de Mepsevii (mg) | Volumen total de Mepsevii (redondeado) (mL) | Cantidad total de viales de Mepsevii | Volumen total de perfusión (administrado por espacio de 4 horas) (mL) | Tasa de perfusión para la 1. ^a hora (2,5%) (mL/h) | Tasa de perfusión para las 3 horas siguientes (97,5%/3) (mL/h) |
|-------------------------------------|---|---|--------------------------------------|---|--|--|
| 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. FECHA DE MODIFICACIÓN DEL TEXTO Y VERSION

Feb/2020

Versión 1

**APROBADO EN CHILE BAJO LOS NÚMEROS DE REGISTRO SIGUIENTES:
REG. ISP N° B-2787/20**