

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 2 mg vestronidase alfa*. Hvert hætteglas med 5 ml koncentrat indeholder 10 mg vestronidase alfa.

*Vestronidase alfa er en rekombinant form af human beta-glucuronidase (rhGUS) og er fremstillet ved dyrkning af ovarieceller fra kinesiske hamstre ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 17,8 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).
Farveløs til let gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Mepsevii er indiceret til behandling af ikke-neurologiske manifestationer af mukopolysakkaridose VII (MPS VII, Sly-syndrom).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal overvåges af sundhedspersonale med erfaring i behandling af patienter med MPS VII eller andre arvelige metaboliske sygdomme. Administration af vestronidase alfa bør udføres af en behørigt uddannet sundhedsfaglig person med evnen til at håndtere medicinske nødsituationer.

Dosering

Den anbefalede dosis vestronidase alfa er 4 mg/kg legemsvægt, som administreres ved intravenøs infusion hver anden uge.

For at reducere risikoen for overfølsomhedsreaktioner skal der administreres ikke-sederende antihistaminer med eller uden antipyretika 30 til 60 minutter før start på infusion (se pkt. 4.4). Infusion skal undgås, hvis patienten har en akut feber- eller åndedrætssygdom på det pågældende tidspunkt.

Særlige populationer

Ældre

Virkningen og sikkerheden af vestronidase alfa hos patienter, der er ældre end 65 år, er ikke fastlagt. Intet alternativt dosisregime anbefales til disse patienter (se pkt. 5.1).

Nyre- og leverinsufficiens

Virkningen og sikkerheden af vestronidase alfa hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens er ikke evalueret. Intet alternativt dosisregime anbefales til disse patienter.

Pædiatrisk population

Doseringen til den pædiatriske population er den samme som til voksne. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og pkt. 5.1.

Administration

Kun til intravenøs infusion.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Den samlede fortyndede infusionsopløsning skal administreres ifølge et regime med en titreringshastighed over ca. 4 timer.

Infusionshastigheden skal være som følger: I den første time infunderes 2,5 % af den samlede mængde, og resten infunderes over de efterfølgende tre timer. Der skal tages højde for eventuelt "deadspace" i slangerne for at sikre, at 2,5 % af den samlede infusionsmængde administreres i patientens blodbane i løbet af den første infusionstime. Den laveste hastighed, der blev administreret til en patient i det kliniske udviklingsprogram, var 0,5 ml/time i løbet af de første 30 minutters infusion efterfulgt af 1 ml/time over de næste 30 minutter, hvilket svarer til 0,75 ml som den laveste samlede mængde, der blev infunderet i løbet af den første time.

Skyl ikke slangen med vestronidase alfa for at undgå en hurtig bolus af infunderet enzym. På grund af den lave infusionshastighed skal der tilføjes yderligere 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til infusionen via en separat slange (piggyback eller Y-slange) for at opretholde et tilstrækkeligt intravenøst flow. Efter den første time kan hastigheden øges for at infundere den resterende infusionsopløsning over 3 timer, som det tolereres i henhold til retningslinjerne for anbefalet hastighed i tabel 2.

Infusionshastigheden kan sænkes, afbrydes midlertidigt eller helt i tilfælde af overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Livstruende overfølsomhedsreaktioner (anafylaktisk reaktion) over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelt

Virkningerne af behandling med vestronidase alfa skal evalueres jævnligt, og det bør overvejes at seponere behandling i tilfælde, hvor der ikke observeres klare fordele (herunder stabilisering af

sygdomsmanifestationer). Seponering af behandlingen kan forårsage signifikant forværring af patientens kliniske status.

Efterhånden som endeorganskader skrider frem med tiden, er det vanskeligere i behandlingen at revertere skaderne eller fremvise forbedringer. Den behandlende læge bør tage i betragtning, at administration af vestronidase alfa ikke indvirker på de irreversible komplikationer (f.eks. skeletdeformiteter)

Ved den observerede eksponering hos mennesker forventes vestronidase alfa ikke at krydse blod-hjerne-barrieren, og det er derfor ikke sandsynligt, at det vil indvirke på sygdommens neurologiske manifestationer.

Overfølsomhedsreaktioner, der omfatter anafylaksi

Der er rapporteret om alvorlige overfølsomhedsreaktioner forbundet med vestronidase alfa; herunder anafylaksi. Derfor skal passende medicinsk støtte være let tilgængelig ved administration af vestronidase alfa. (se pkt. 4.8).

Infusion skal undgås, hvis patienten har en akut feber- eller åndedrætssygdom på det pågældende tidspunkt.

Det anbefales at præmedicinere med ikke-sederende antihistaminer med eller uden antipyretika 30-60 minutter før start på infusion (se pkt. 4.2).

Det er vigtigt at administrere vestronidase alfa i henhold til det anbefalede skema for infusionshastighed (se tabel 2 i pkt. 6.6).

Hvis der forekommer alvorlige overfølsomhedsreaktioner skal infusionen af vestronidase alfa omgående standses og passende behandling skal indledes, Behandling af overfølsomhedsreaktioner skal baseres på reaktionens sværhedsgrad og omfatte midlertidig eller hel afbrydelse af infusionen og/eller administration af yderligere antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider for milde til moderate reaktioner. Overvej straks 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til infusion ved blodtryksfald og ilt ved hypoksi. Patienter skal overvåges i mindst 60 minutter efter afslutning på infusion med vestronidase alfa.

Patienter skal informeres om tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner og instrueres i omgående at søge lægehjælp, hvis sådanne tegn og symptomer forekommer. Risiciene og fordelene, ved igen at administrere vestronidase alfa efter en alvorlig overfølsomhedsreaktion, bør overvejes.

Kompression af medulla spinalis eller cervicalis

Kompression af medulla spinalis eller cervicalis er en kendt og alvorlig komplikation ved MPS VII. Under enzymsubstitutionsterapi kan der forekomme læsioner på rygmærven på grund af øget nakke- og rygradsmobilitet. Patienter med MPS VII, der får vestronidase alfa, skal overvåges for tegn og symptomer på kompression af medulla spinalis eller nakkeinstabilitet, herunder nakke- eller rygsmærter, svaghed i ekstremiteter, refleksændringer eller urin- og fæcesinkontinens. Der skal omgående søges passende klinisk behandling.

Natriumbegrænset diæt

Dette lægemiddel indeholder 17,8 mg natriumchlorid pr. hætteglas og administreres i en 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsopløsning (se pkt. 6.6). Natriumindtaget er 35,5 mg natrium for hvert doseret hætteglas, inklusive det tilsvarende volumen af fortyndingsmiddel. Denne mængde svarer til 1,8 % af det maksimale daglige natriumindtag på 2 g for en voksen, som WHO anbefaler. Mepsevii anses for at have et højt natriumindhold. Det bør tages i betragtning under fortynding af lægemidlet for patienter på en kontrolleret natriumdiæt eller for patienter med kongestiv hjerterinsufficiens, der skal begrænse indtaget af natrium og vand.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Da det er et rekombinant humant protein, og dets enzymaktion er inden for lysosomet, forventes vestronidase alfa ikke at interagere med andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der forligger ingen data fra anvendelse af vestronidase alfa hos gravide kvinder. Dyreforsøg med vestronidase alfa indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryoføtal udvikling eller præ- og postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Mepsevii undgås under graviditeten, medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer de potentielle teoretiske risici for fosteret.

Amning

Der er ingen data fra studier af ammende kvinder. Det er ukendt, om vestronidase alfa udskilles i human mælk, men systemisk eksponering via human mælk forventes ikke. På grund af manglende humane data, må vestronidase alfa kun administreres til en ammende kvinde, hvis den potentielle fordel af vestronidase alfa for moderen og fordelen ved amning for barnet opvejer de potentielle teoretiske risici for barnet.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om virkningen af vestronidase alfa på fertilitet. Dyreforsøg med vestronidase alfa indikerer ikke indvirkning på den mandlige eller kvindelige fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mepsevii påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger fra 4 kliniske forsøg med 23 patienter, der blev behandlet med vestronidase alfa, var udslæt (17,4 %), urticaria (17,4 %), ekstravasation på infusionsstedet (17,4 %), anafylaktoide reaktioner (13 %), hævelser på infusionsstedet (8,7 %), pruritus (8,7 %) og diarré (8,7 %). De fleste bivirkninger var milde til moderate i sværhedsgrad.

Oversigt over bivirkningsprofilen

Vurderingen af bivirkningerne var baseret på eksponeringen af vestronidase alfa hos 23 patienter fra 4 kliniske forsøg i alderen fra 5 måneder til 25 år, der modtog vestronidase alfa ved doser op til 4 mg/kg en gang hver anden uge i op til 187 uger. Nitten patienter var under 18 år.

Tabel 1 angiver de bivirkninger, der blev indberettet fra 4 kliniske forsøg med 23 patienter, der blev behandlet med Mepsevii.

Bivirkningerne er angivet i henhold til systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

Tabel 1 Bivirkninger indberettet af patienter, der er blevet behandlet med Mepsevii

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Foretrukken term i henhold til MedDRA (FT)	Hyppighed
Immunsystemet	Anafylaktoid reaktion	Meget almindelig
Nervesystemet	Feberkrampe*	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig
Hud og subkutane væv	Urticaria Udslæt** Pruritus	Meget almindelig Meget almindelig Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ekstravasation på infusionsstedet*** Hævelse på infusionsstedet****	Meget almindelig Almindelig

*Se beskrivelsen af udvalgte bivirkninger for nærmere oplysninger om det tilfælde af feberkrampe, der blev indberettet hos 1 ud af 23 forsøgspatienter.

** Udslæt inkluderer de grupperede foretrukne termer: udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, makulopapuløst udslæt, papel og macula.

*** Ekstravasation på infusionsstedet inkluderer en foretrukken term: ekstravasation

**** En bivirkning i form af perifer hævelse er medtaget i hyppigheden af hævelser på infusionsstedet, da hændelsen er klassificeret som et problem med et intravenøst kateter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Feberkrampe

En patient, der modtog en dosis vestronidase alfa på 4 mg/kg, oplevede feberkrampe under behandling i den 66. uge inden for 3 dage af vaccination mod difteri, stivkrampe og kighoste. Infusionen blev stoppet, patienten fik anticonvulsiva, antipyretika og antibiotika, og feberkrampen faldt til ro. Patienten fik efterfølgende en infusion og symptomerne kom ikke igen ved re-eksponering. Patienten fortsatte med behandling med vestronidase alfa. Denne hændelse blev vurderet til muligvis at være relateret til vestronidase alfa på grund af den tidsmæssige forbindelse med infusionen.

Immunogenicitet

Atten ud af 23 patienter (78 %) fra 4 kliniske forsøg udviklede antistoffer (ADA) over for antirekombinant human beta-glucuronidase (rhGUS). Ti af dem udviklede yderligere neutraliserende antistoffer (NAb) ved mindst en lejlighed, men ikke konsekvent over tid. Der er ingen definitiv korrelation mellem antistofititeren og udviklingen af neutraliserende antistoffer. Hos de fleste patienter tydede faldende antistoftitre over tid ved vedvarende behandling på et mønster med nedsat immunogenicitet med kronisk eksponering. Forekomsten af ADA (ikke-NAb og NAb) synes ikke at påvirke reduktionen i den farmakodynamiske markør, urin-glycosaminoglycaner (uGAG'er) og udviklingen af overfølsomhedsreaktioner, inklusive infusionsrelaterede reaktioner.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering af vestronidase alfa. Retningslinjer for behandling af bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4 og 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre produkter til fordøjelseskanalen og stofskiftet, enzymer, ATC-kode: A16AB18

Virkningsmekanisme

Mukopolysakkaridose VII er en lysosomal aflejrings sygdom, der er karakteriseret ved beta-glucuronidase (GUS)-insufficiens, som resulterer i akkumulering af glycosaminoglycaner (GAG'er) i alle kroppens celler, som fører til multisystemiske skader på væv og organer.

Vestronidase alfa er en rekombinant form af human GUS og er beregnet til at sørge for eksogent GUS-enzym til optagelse i cellulære lysosomer og efterfølgende katabolisme af akkumulerede GAG'er i påvirket væv.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske program for vestronidase alfa omfattede 23 behandlingsnaive patienter med MPS VII fra 4 kliniske forsøg i alderen fra 5 måneder til 25 år, der modtog doser af vestronidase alfa i op til 4 mg/kg en gang hver anden uge i op til 187 uger. Nitten patienter var under 18 år.

Studierne 301 og 202

I et randomiseret, placebokontrolleret, fase 3-single-crossover-multicenterforsøg med blind start (studie UX003-CL301, omtalt som studie 301) modtog 12 patienter med MPS VII 4 mg/kg vestronidase alfa hver anden uge i 24 til 48 uger. Patienterne blev randomiseret på en blindet måde i 4 grupper: 3 patienter modtog straks vestronidase alfa i 48 uger (gruppe A), 3 patienter modtog placebo i 8 uger og derefter vestronidase alfa i 40 uger (gruppe B), 3 patienter modtog placebo i 16 uger og derefter vestronidase alfa i 32 uger (gruppe C), og 3 patienter modtog placebo i 24 uger og derefter vestronidase alfa i 24 uger (gruppe D). Patienter, som var tilmeldt studie 301, var kvalificerede til at skifte over til studie UX003-CL202 (omtalt som studie 202), et forlænget open-label-forsøg, hvor patienter modtog yderligere doser på 4 mg/kg vestronidase alfa intravenøst hver anden uge i op til 144 uger. Ti patienter skiftede efter afslutningen på studie 301 direkte over til uge 0 i studie 202, mens 2 patienter (17 %) havde pauser i behandlingen, før de blev inkluderet i studie 202.

Af de 12 patienter, der var tilmeldt studie CL301, var 4 mænd, og 8 var kvinder i alderen 8 til 25 år (medianalder 14). Ni patienter var under 18 år. Diagnosen på MPS VII blev bekræftet af GUS-enzymaktivitetsanalyse af 5 patienter ved genotypebestemmelse af 3 patienter og via både enzymanalyse og genotypebestemmelse af 4 patienter. Patienter med MPS VII, som modtog hæmatopoietisk stamcelletransplantationsterapi, var udelukket fra dette studie. Den ekstremt lille patientpopulation med MPS VII globalt nødvendiggjorde tilmelding af alle patienter, der var i stand til at deltage i dette kliniske forsøg, hvilket resulterede i en yderst varierende gruppe. De kliniske endepunkter kunne ikke vurderes hos alle patienter på grund af omfanget af sygdom, alder eller kognitionsniveau (23 ud af 72 vurderinger [~32 %] på 6 domæner for 12 patienter kunne ikke vurderes ved baseline).

Det primære endepunkt var procentreduktionen i urinær GAG-udskillelse (dermatansulfat, DS) før og efter 24 ugers behandling med vestronidase alfa. Det sekundære nøgleendepunkt var MDRI- (multi-domain clinical responder index) scoren bestående af seks domæner [6MWT (six-minute walk test), FVC (forced vital capacity), skulderfleksion, synsstyrke, Bruininks-Oseretsky-test af motoriske færdigheder (BOT-2) for finmotorik og grovmotorik] efter 24 ugers behandling og samlet træthedsscore efter måling af PedsQL (Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale).

MID'er (Minimal important differences) var præspecificeret for de seks MDRI-domæner plus træthed, som er: 6MWT (≥ 23 meter og ≥ 10 % ændring fra baseline), FVC (5 % absolut ændring eller 10 % relativ ændring fra baseline i FVC%pred), skulderfleksion (20 graders ændring af bevægelsesområde for begge skuldre), synsstyrke (3 linjer (korrigeret, begge øjne)), BOT-2-finmotorik (præcision af finmotorik: ændring på 0,72, og manuel færdighed: ændring på 1,47), BOT-2-grovmotorik (balance: 0,57 og løbehastighed og smidighed: 0,59) og træthed (10 point af samlet score).

Primært endepunkt: uGAG-reduktion

Efter 24 ugers behandling med vestronidase alfa blev der opnået en hurtig og vedvarende, yderst signifikant reduktion i uGAG- (DS) udskillelse med en procentændring på -64,82 % ($\pm 2,468$ %) ($p < 0,0001$) af LS-middelværdi ($\pm$ SE). Alle 12 patienter var respondenter, præspecificerede som ≥ 50 % reduktion i uGAG ved mindst et besøg i løbet af de første 24 ugers behandling. Desuden viser uGAG-respons (procentuel ændring fra studieuge 0) en lignende reduktionsstørrelse i uGAG i alle grupper efter skift til aktiv behandling. De reduktioner i uGAG DS, der blev observeret i studie 301, blev opretholdt, når patienterne ($n=12$) overgik til forlængelsesstudiet 202 og modtog vestronidase alfa i op til i alt 3,6 år på tværs af de 2 studier. Reduktionen i uGAG DS-udskillelse blev opnået med LS gennemsnitlige (SE) procentændringer på -62 % (4,9 %) i studie 202 i uge 0 og -58 % (7,2 %) i uge 48 ($n=10$). Hos de patienter, som fortsatte efter studie 202 uge 48, var procentændringen for uGAG DS højere end 70 % ved alle efterfølgende kontrolbesøg i studie 202 til og med uge 144 ($n=4$).

Sekundært nøgleendepunkt: MDRI (multi-domain clinical responder index) og 6 minutters gangtest (6MWT)

Der observeredes gavnlige responser for de kliniske (sekundære) endepunkter, dog ikke hos alle patienter. De overordnede MDRI-resultater, både præspecificerede og post-hoc (6 MDRI-domæner plus træthedsdomæne) analyser, var positive med en øgning på henholdsvis +0,5 domæner ($p = 0,0527$) og +0,8 domæner ($p = 0,0433$) inklusive træthed (t-test) efter 24 ugers behandling med vestronidase alfa i studie 301. Der blev hos patienter, som overgik til studie 202, observeret en gennemsnitlig (SD) forbedring i MDRI i uge 24 (+0,7 [1,01] domæner) og i uge 48 (+0,9 [1,30] domæner).

Gangdistancen i 6MWT blev øget fra baseline til behandlingsuge 24 i studie 301 med en LS gennemsnitlig ændring ($\pm$ SE) på 20,8 m ($\pm 16,75$ m) hos 9 patienter, der var i stand til at udføre testen ved baseline og mindst én gang efter baselinebesøget. 6 patienter havde 6MWT-resultater i behandlingsuge 24. Tre af disse (50 %) opfyldte det prædefinerede MID i behandlingsuge 24 og opretholdt gangforbedringer på 65 meter, 80 meter og 83 meter. Af de patienter, der fortsatte til studie 202, var 8 i stand til at udføre 6MWT i uge 48. Der blev observeret opretholdte 6MWT-resultater med en gennemsnitlig distance på 308,4 m (interval: 80-556), hvilket gav en gennemsnitlig (SE) øgning i forhold til baseline i studie 303 på 19,0 m (16,4 m).

Andre undersøgelser

Studie UX003-CL201 (omtalt som studie 201) var et open-label-dosisforsøg med en enkelt arm, der indskrev tre MPS VII-patienter i alderen 5 til 25 år. Efter 120 ugers eksponering for vestronidase alfa viste en patient en forbedring på 21 % over baseline i FVC (forced vital capacity) (FVC% forudsagt) på lungefunktionstestning udover en forbedring på 105 meter i 6MWT. To andre patienter med hepatosplenomegali ved baseline havde en reduktion i levervolumen (24 % og 53 %) og miltvolumen (28 % og 47 %) efter 36 ugers behandling.

Studie UX003-CL203 (omtalt som studie 203) var et ukontrolleret open-label-studie med en enkelt arm, der indskrev otte patienter under 5 år, som fik indgivet en dosis vestronidase alfa på 4 mg/kg hver anden uge i en 48 ugers behandlingsperiode og i yderligere op til 240 uger i den valgfrie forlængelsesperiode. Studiet evaluerede reduktion i GAG-udskillelse i urin, væksthastighed og hepatosplenomegali.

uGAG-reduktion

Behandling med vestronidase alfa resulterede i en hurtig og vedvarende, signifikant ($p < 0,0001$) reduktion i uGAG DS-ekskretion med en LS-gennemsnitlig (SE) procentændring på -60 % (6,6) i uge

4, som blev opretholdt ved -61 % (6,4) i uge 48. Patienter, der indgik i forlængelsesperioden op til uge 132, oplevede yderligere reduktion i uGAG DS.

Vækst

Ved baseline havde alle 8 patienter væksthæmning. Den gennemsnitlige (SD) stående højde z-score forbedredes fra baseline med +0,196 (0,30) i uge 48. En ikke-signifikant tendens mod øget væksthastighed blev observeret efter behandling med vestronidase alfa, fra en gennemsnitlig (SD) z-score på -2,59 (1,49) ved baseline til -0,352 (2,10) post-baseline ($p = 0,27$).

Hepatomegali

Alle patienter med hepatomegali vurderet ved ultralydundersøgelse ved baseline ($n = 3/8$) havde nedsat leverstørrelsen til inden for det normale interval for alder og køn inden studiets afslutning.

Særlige vilkår

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for vestronidase alfa blev evalueret hos i alt 23 MPS VII-patienter, der omfattede 19 pædiatriske patienter og 4 voksne fra 3 kliniske forsøg. Efter gentagen dosering med 4 mg/kg hver anden uge var den maksimale koncentration i serum (C_{max}) $17,3 \pm 9,6$ mcg/ml (middel $\pm$ SD, område: 4,7 til 35,7 mcg/ml); og $\pm$ området under koncentrationstidskurven fra nultidspunktet til den sidste målelige koncentration (AUC_{0-t}) var $50,9 \pm 32,2$ mcg*t/ml (middel $\pm$ SD, område: 17,4 til 153 mcg*h/ml). Farmakokinetikken for vestronidase alfa er tidsafhængig med gentagen dosering. De begrænsede farmakokinetiske data ved steady state antyder dosisproportionel øgning i eksponering af vestronidase alfa over dosisområdet 1-4 mg/kg hver anden uge.

Fordeling

Efter gentagen dosering med 4 mg/kg hver anden uge hos MPS VII-patienter var $\pm$ middelstandardafvigelsen det samlede fordelingsvolumen (V_{ss}) $0,26 \pm 0,13$ l/kg (område: 0,10 til 0,60 l/kg).

Biotransformation

Vestronidase alfa er et rekombinant humant enzym og elimineres derfor ved proteolytisk degradering i små peptider og aminosyrer.

Elimination

Efter gentagen dosering på 4 mg/kg hver anden uge hos MPS VII-patienter var $\pm$ middelstandardafvigelsen af den samlede clearance (CL) $0,079 \pm 0,045$ l/t/kg (område: 0,038 til 0,20 l/t/kg); $\pm$ middelstandardafvigelsen af elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) var $2,6 \pm 0,6$ time (område: 0,9 til 3,6 timer).

Udskillelse

Der er ikke udført humane ekskretionsstudier. Vestronidase alfa forventes ikke at blive elimineret via udskillelse i urin eller fæces.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel fare for mennesker baseret på konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, enkeltdosistoksicitet hos rotter, gentagen dosistoksicitet hos MPS VII-mus og unge aber, fertilitets- og embryo-føtal udvikling hos rotter og kaniner, og præ- og postnatal udvikling hos rotter.

Der er ikke foretaget genotoksicitets- og karcinogenicitetsstudier med vestronidase alfa. Baseret på virkningsmekanismen forventes rhGUS ikke at være tumorigen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumhydrogenphosphatdihydrat
Natriumchlorid
Histidin
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet ved anvendelse ("in-use stability") af det fortyndede lægemiddel er påvist i op til 36 timer under nedkøling til 2 °C – 8 °C efterfulgt af op til 6 timer ved stuetemperatur i op til maksimalt 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk sikkerhedssynspunkt skal det fortyndede produkt anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugsoptbevaringstider og forhold før anvendelse brugerens ansvar, men må normalt ikke være mere end 36 timer ved 2 °C – 8 °C efterfulgt af op til 6 timer ved stuetemperatur i op til maksimalt 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløst hætteglas (type I) med en gummiprop med fluororesinbelægning og en overforsegling af aluminium med en "flip-off" plastichætte.

Pakningsstørrelse: Et hætteglas indeholdende 5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hvert hætteglas med Mepsevii er beregnet til engangsbrug. Mepsevii skal fortyndes med en opløsning med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til injektion med anvendelse af aseptisk teknik ifølge de trin, der beskrives herunder. Den fortyndede opløsning skal administreres til patienter med en infusionspose med lav proteinbinding (der kan anvendes en pose, der ikke består af di(2-ethylhexyl) ftalat [DEHP]) og det anbefales at anvende et sæt, der er udstyret med et 0,2 µm rækkefilter med lav proteinbinding.

1. Bestem antallet af hætteglas, der skal fortyndes, baseret på patientens faktiske vægt og den anbefalede dosis på 4 mg/kg ved hjælp af følgende beregninger (a-b):
 - a. Samlet dosis (mg) = patientens vægt (kg) x 4 mg/kg (anbefalet dosis)
 - b. Samlet antal hætteglas = samlet dosis (mg) divideret med 10 mg/hætteglas
2. Rund op til det næste hele hætteglas, og tag det påkrævede antal hætteglas (se Tabel 2) ud af køleskabet for at lade dem nå stuetemperatur op til højst 25 °C. Hætteglassene må ikke opvarmes, opvarmes i mikrobølgeovn eller rystes.
 - a. Det beregnede dosisvolumen (ml) = samlet dosis (mg) divideret med 2 mg/ml koncentrationen.
3. Fortynd den beregnede dosis 1:1 med anvendelse af samme volumen natriumchloridopløsning på 9 mg/ml (0,9 %) til injektion ved intravenøs infusion. Det samlede infusionsvolumen er baseret på den samlede dosis Mepsevii og volumenet (se Tabel 2). Den ovenfor beregnede dosis, der er fortyndet 1:1 i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til injektion, skal tilsættes til en ny tom infusionspose. Fortyndingen skal udføres ved stuetemperatur.
4. Se efter partikler og misfarvning, før Mepsevii trækkes ud af hætteglasset. Mepsevii-koncentratopløsningen skal være farveløs til let gullig. Anvend ikke opløsningen, hvis den er misfarvet, eller der er partikler i opløsningen.
5. Udtræk langsomt Mepsevii fra det relevante antal hætteglas, og udvis forsigtighed for at undgå for meget bevægelse og eventuel luft eller skumdannelse. Der skal anvendes en tilstrækkelig stor kanyler (18 gauge) for at minimere luftbobler i opløsningen.
6. Tilsæt langsomt Mepsevii til infusionsposen, og udvis forsigtighed for at undgå bevægelse, så væskerne kommer i kontakt med hinanden uden at danne bobler eller turbulens.
7. Bevæg infusionsposen forsigtigt for at sikre en korrekt fordeling af Mepsevii. Undlad at ryste opløsningen.

Tabel 2. Anbefalet skema for infusionshastighed efter patientvægt til administration af Mepsevii ved den anbefalede dosis på 4 mg/kg

Område for patientvægt (kg)	Samlet dosisområde for Mepsevii (mg)	Samlet volumen Mepsevii (afrundet) (ml)	Samlet antal hætteglas med Mepsevii	Samlet infusionsvolumen (infunderet over 4 timer) (ml)	Infusionshastighed for 1. time (2,5 %) (ml/t)	Infusionshastighed for efterfølgende 3 timer (97,5 %/3) (ml/t)
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

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1301/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. august 2018

Dato for seneste fornyelse: 28. juli 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne), der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept (se Bilag I: Produktresumé pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER

GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at indhente langsigtede data om effekten og sikkerheden af behandling med Mepsevii og for at karakterisere hele mucopolysakkaridose VII, herunder variabiliteten af den kliniske manifestation, progression og naturlige historik, anmodes indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremsende resultaterne af forsøget baseret på tilstrækkelige data, der er afledt fra et sygdomsmonitoreringsprogram med patienter med mucopolysakkaridose VII.	Rapporter skal fremsendes som en del af den årlige revurdering

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
vestronidase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml sterilt koncentrat indeholder 2 mg vestronidase alfa. Hvert hætteglas med 5 ml koncentrat indeholder 10 mg vestronidase alfa (10 mg/5 ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:
Natriumhydrogenphosphatdihydrat
Natriumchlorid
Histidin
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

10 mg/5 ml

1 hætteglas (5 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug
Intravenøs anvendelse efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN****7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1301/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKETTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Mepsevii 2 mg/ml sterilt koncentrat
vestronidase alfa
Intravenøs anvendelse efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 mg/5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning vestronidase alfa

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Mepsevii
3. Sådan skal du have Mepsevii
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Mepsevii indeholder:

Mepsevii indeholder et enzym, der kaldes vestronidase alfa. Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes enzymsubstitutionsterapier. Det anvendes hos voksne og børn i alle aldre med MPS VII til at behandle ikke-neurologiske manifestationer af sygdommen (mukopolysakkaridose VII, også kendt som Sly-syndrom).

Hvad er MPS VII

MPS VII er en arvelig sygdom, hvor kroppen ikke producer tilstrækkeligt af et enzym, der kaldes beta-glucuronidase.

- Dette enzym hjælper med til at nedbryde sukkerstoffer i kroppen, der kaldes mukopolysakkarider.
- Mukopolysakkarider dannes i kroppen og er med til at opbygge knogler, brusk, hud og sener.
- Disse sukkerstoffer genbruges hele tiden – der dannes nye, og gamle nedbrydes.
- Uden tilstrækkelig beta-glucuronidase opbygges dele af sukkerstofferne i cellerne og resulterer i skader i kroppen.

Sådan virker Mepsevii

Dette lægemiddel erstatter beta-glucuronidase – der er med til at nedbryde de sukkerstoffer, som samler sig i vævet på personer med MPS VII.

- Behandling kan forbedre forskellige tegn og symptomer på sygdommen, som f.eks. gangbesvær og træthed.

Hvis behandlingen påbegyndes tidligt hos børn, kan det forhindre, at sygdommen forværres og reducere permanent skade.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Mepsevii

Brug ikke Mepsevii

- hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i vestronidase alfa (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Mepsevii.

Virkningerne af behandling med vestronidase alfa skal evalueres jævnligt, og det bør overvejes at seponere behandling i tilfælde, hvor der ikke observeres klare fordele (herunder stabilisering af sygdomsmanifestationer). Hvis du stopper med behandlingen, kan det forværre din kliniske status markant.

Den behandlende læge bør tage i betragtning, at administration af vestronidase alfa ikke indvirker på de irreversible komplikationer (f.eks. skeletdeformiteter)

Vær på vagt over for bivirkninger under eller kort efter infusion af Mepsevii

- Du kan få bivirkninger, mens du får Mepsevii eller i op til en dag bagefter. Disse bivirkninger kaldes infusionsreaktioner, fordi de forårsages af infusionen af medicinen (via droppet). De kan omfatte en allergisk reaktion (se pkt. 4) **Fortæl det omgående til lægen**, hvis du får en infusionsreaktion.
- Hvis du får en allergisk reaktion under din infusion, kan din læge sænke hastigheden eller stoppe infusionen. Din læge vil måske også give dig (eller har givet dig) andre lægemidler til behandling af den allergiske reaktion. Det kan være i form af et antihistamin eller et kortikosteroid eller et lægemiddel, der nedsætter feber, et såkaldt antipyretikum.

Andre symptomer, du skal være på vagt over for

- **Fortæl det omgående til lægen**, hvis du har nakke- eller rygsmerter, er følelsesløs i arme eller ben eller ikke kan styre vandladning (urin) eller afføring. Disse problemer kan være tegn på sygdommen og kan forårsages af tryk på din rygmarv.

Brug af anden medicin sammen med Mepsevii

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Brug ikke Mepsevii, hvis du er gravid, medmindre det tydeligvis er nødvendigt. Drøft med din læge, om fordelene ved at bruge Mepsevii er større end de mulige risici for dit ufødte barn. Årsagen hertil er, at der ikke er erfaring med brugen af Mepsevii under graviditet.

Det vides ikke, om Mepsevii overføres til modermælk, men lægemidlet forventes ikke at blive overført til dit barn. Drøft med din læge, om fordelene ved at tage Mepsevii er større end den mulige risiko for dit barn under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Mepsevii påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Mepsevii indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 17,8 mg natrium (hovedingrediensen i køkken-/bordsalt) i hvert 5 ml hætteglas og indgives med 9 mg/ml natriumchlorid som fortyndingsmiddel. Hvert hætteglas svarer derfor til 1,8 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen. Tag højde for dette, hvis du er på natriumfattig diæt.

3. Sådan skal du have Mepsevii

Behandling med Mepsevii skal påbegyndes og overvåges af din læge.

- Din læge eller sygeplejerske vil give dig Mepsevii ved en infusion (et drop) i en vene.
- Lægemidlet skal fortyndes, før det gives.
- Din læge vil måske give dig (eller har givet dig) medicin til behandling af den allergiske reaktion. Det kan være i form af et antihistamin eller et kortikosteroid eller et lægemiddel, der nedsætter feber, et såkaldt antipyretikum.

Dosis

Den dosis, du vil få, er baseret på din vægt.

- Den anbefalede dosis er 4 mg for hver kg kropsvægt.
- Dosen gives hver anden uge via et drop i en vene (intravenøs infusion).
- Hver infusion vil blive givet i løbet af ca. 4 timer.

Hvis du har taget for meget Mepsevii

Mepsevii gives til dig og overvåges af din læge. Lægen vil kontrollere, at den rette dosis er givet og tage forholdsregler efter behov.

Spørg lægen, hvis du har flere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger sås hovedsagelig, mens patienterne fik indgivet medicinen eller inden for en dag efter infusionen (infusionsreaktioner).

Alvorlige bivirkninger

Meget alvorlig, allergisk reaktion (Meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

Fortæl det omgående til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af de følgende symptomer på en alvorlig, allergisk reaktion (anafylaktoid reaktion). Infusionen vil omgående blive stoppet, og din læge

vil måske give dig (eller har givet dig) andre lægemidler til behandling af den allergiske reaktion. Det kan være i form af et antihistamin eller et kortikosteroid eller et lægemiddel, der nedsætter feber, et såkaldt antipyretikum. Symptomer på en alvorlig, allergisk reaktion kan omfatte kortåndethed, hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær og hævelse af ansigtet og tungen.

Andre bivirkninger

Fortæl det omgående til lægen, hvis du bemærker nogle af følgende bivirkninger – du kan have behov for omgående lægehjælp:

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- Nældefeber (urticaria)
- Udslæt
- Hævelse på infusionsstedet, der omfatter udsivning i vævet omkring venen (hævelse på infusionsstedet eller ekstravasation på infusionsstedet)

Almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- Hudkløe (pruritus)
- Løs afføring (diarré)
- Feber med ufrivillige sammentrækninger af musklerne i ansigtet eller arme eller ben (feberkrampe)
- Hævelse på infusionsstedet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas:

- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker partikler.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Mepsevii indeholder:

- Aktivt stof: vestronidase alfa. Hver ml koncentrat indeholder 2 mg vestronidase alfa. Hvert hætteglas med 5 ml koncentrat indeholder 10 mg vestronidase alfa.
- Andre indholdsstoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, natriumchlorid, histidin, polysorbat 20 og vand til injektion (se pkt. 2 under "Mepsevii indeholder natrium" vedrørende natrium).

Udseende og pakningstørrelser

Mepsevii leveres som et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat). Farveløst til let gult koncentrat skal være fri for synlige partikler. Det leveres i et klart hætteglas med en gummiprop og en aluminiumsforsegling med en plastichætte.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas med 5 ml

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, EL, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE

Ultragenyx Germany GmbH, DE

Tel/Tél /Тел./Τηλ/Τηλ/Ρηλ/Sími : + 49 30 20179810

ES

Ultragenyx Iberia, S.L., ES

Tel: +34 900 838 238

FR

Ultragenyx France SAS, FR

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.
