

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mepsevii 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentrati sisaldab 2 mg alfavestronidaasi*. Üks 5 ml vial kontsentrati sisaldab 10 mg alfavestronidaasi.

*Alfavestronidaas on inimese beetaglükuronidaasi (rhGUS) rekombinantne vorm, mida toodetakse hiina hamstri munasarjade rakukultuuris rekombinantse DNA tehnoloogiaga.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks vial sisaldab 17,8 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentratsioon (steriilne kontsentratsioon).
Värvitu kuni kergelt kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mepsevii on näidustatud mükopolüsahharidoosi VII tüübi (MPS VII ehk Sly sündroomi) mitteneuroloogiliste näidustuste raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab juhendama tervishoiutöötaja, kellel on kogemused MPS VII või teiste pärilike ainevahetushäiretega patsientide ravimis. Alfavestronidaasi peab manustama sobiva väljaõppega tervishoiutöötaja, kes on suuteline haldama erakorralisi meditsiinilisi olukordi.

Annustamine

Alfavestronidaasi soovituslik annus on 4 mg kehakaalu kg kohta, manustatuna intravenoosse infusiooni teel iga kahe nädala tagant.

Ülitundlikkusreaktsioonide riski vähendamiseks tuleks 30...60 minutit enne infusiooni algust manustada mittesedatiivset antihistamiini koos antipüreetilise ravimiga või ilma (vt lõik 4.4). Infusiooni ei tohi teha, kui patsiendil on sel ajal äge palavikuga kulgev või hingamisteede haigus.

Erirühmad

Eakad

Alfavestronidaasi ohutus ja efektiivsus eakatel vanuses üle 65 eluaasta ei ole tõestatud. Nendele patsientide ei soovitata alternatiivset annustamisskeemi (vt lõik 5.1).

Neeru- ja maksakahjustus

Alfavestronidaasi ohutust ja efektiivsust neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole hinnatud. Nendele patsientide ei soovitata alternatiivset annustamisskeemi.

Lapsed

Lastel on manustamine samasugune nagu täiskasvanutel. Praegu olemasolevad andmed on loetletud lõigus 4.8 ja lõigus 5.1.

Manustamisviis

Ainult intravenoosseks kasutamiseks.

Instruktsioone ravimpreparaadi manustamiseelseks lahjendamiseks vt lõik 6.6.

Infusioonilahuse lahjendatud kogumaht tuleb manustada tiitrimiskiiruse režiimil umbes 4 tunni jooksul.

Infusiooni kiirus peab olema järgmine: esimesel tunnil infundeeritakse 2,5% kogumahust, ülejäänud järgneva 3 tunni jooksul. Igasugune voolikute tühimaht tuleb arvesse võtta, et tagada 2,5% kogumahu infundeerimine patsiendi vereringesse infusiooni esimese tunni jooksul. Madalaim patsiendile manustamise kiirus kliinilises arendusprogrammis oli 0,5 ml tunnis esimese 30 infusiooniminuti jooksul, millele järgnes 1 ml/h järgmise 30 minuti jooksul, mis võrdus 0,75 ml madalaima infundeeritud kogumahuga esimese tunni jooksul.

Ärge loputage alfavestronidaasi sisaldavat voolikut, et vältida infundeeritud ensüümi kiiret boolust. Madala infundeerimiskiiruse tõttu võib eraldi liini (*piggyback* või Y-hargmik) kaudu lisada täiendavat naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust, et säilitada piisavat intravenoosset voolu. Esimese tunni järel tõstetakse kiirust, et infundeerida ülejäänud infusioonilahus 3 tunni jooksul, lähtudes taluvusest ja soovituslikest kiirusejuhustest, mis on esitatud tabelis 2.

Infusiooni kiirust võib aeglustada, infusiooni võib ajutiselt katkestada või lõpetada, kui tekivad ülitundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.4).

Ärge infundeerige Mepsevii'd koos teiste infusioonivoolikus olevate ravimitega. Sobivust teiste ravimitega ei ole hinnatud.

4.3 Vastunäidustused

Eluohtlik ülitundlikkus (anafülaktiline reaktsioon) toimeainele või ükskõik millisele lõigus 6.1 loetletud abiainele (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Alfavestronidaasravi toimeid tuleb perioodiliselt hinnata ning kaaluda ravi katkestamist juhul, kui selget kasu (sh haigusnähtude stabiliseerumist) ei täheldata. Ravi katkestamisel võib patsiendi kliiniline seisund oluliselt halveneda.

Kuna lõpporganite kahjustused progresseeruvad ajas, on ravil keerukam kahjustusi pöörata või paranemist näidata. Raviarst peab arvesse võtma, et alfavestronidaasi manustamine ei mõjuta pöördumatuid komplikatsioone (nt skeleti deformatsioone).

Inimestel täheldatud ekspositsioonide korral ei läbi alfavestronidaas vere-aju barjääri ega mõjuta seetõttu tõenäoliselt haiguse neuroloogilisi avaldumisvorme.

Ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksis

Alfavestronidaasraviga seoses on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sh anafülaksiast, seetõttu peab alfavestronidaasi manustamise ajal olema kergesti kättesaadav vajalik meditsiiniline tugi.

Infusiooni ei tohi teha, kui patsiendil on sel ajal äge palavikuga kulgev või hingamisteede haigus.

30...60 minutit enne infusiooni algust tuleks manustada mittesedatiivseid antihistamiine koos antipüreetilise ravimiga või ilma (vt lõik 4.2).

Alfavestronidaasi on tähtis manustada soovitusliku infusioonikiiruse skeemi järgi (vt tabel 2 lõigus 6.6).

Tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel peatage kohe alfavestronidaasi infusioon ja alustage sobivat ravi. Ülitundlikkusreaktsioonide ravi peab lähtuma reaktsiooni tõsidusest ning hõlmama infusiooni ajutist katkestamist või lõpetamist ja/või täiendavate antihistamiinide, antipüreetikumide ja/või kortikosteroidide manustamist kergele kuni mõõdukate reaktsioonide korral. Langenud vererõhu korral kaaluda kiiret naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse infusiooni ja hüpoksia puhul hapnikku. Patsiente tuleb jälgida vähemalt 60 minutit pärast alfavestronidaasi infusiooni lõppu.

Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning juhendada neid kohe arsti poole pöörduma, kui need nähud ja sümptomid tekivad. Pärast tõsise ülitundlikkusreaktsiooni esinemist kaaluge alfavestronidaasi taasmanustamise riske ja kasusid.

Lüüsisamba kompressioon

Lüüsisamba kompressioon on MPS VII teadaolev tõsine tüsistus. Ensüümasendusravi ajal võib lüüsisamba kompressioon tekkida kaela ja lüüsisamba paranenud liikuvuse tõttu. Alfavestronidaasi saavatel MPS VII patsientidel tuleb jälgida lüüsisamba kompressiooni või kaela ebastabiilsuse nähte ja sümptomeid, sh kaela- või seljavalu, jäsemete nõrkus, reflekside muutused või uriini- ja roojapidamatus. Kohe tuleb otsida sobivat kliinilist ravi.

Piiratud naatriumisaldusega dieet

See ravim sisaldab 17,8 mg naatriumi ühe viaali kohta ning seda manustatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses (vt lõik 6.6). Iga annustatud viaali kohta, sh vastava lahjendi maht, on naatriumiannus 35,5 mg. See on võrdne 1,8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Mepsevii naatriumisaldust loetakse suureks. Seda tuleb ravimi lahjendamisel arvesse võtta, kui patsient on piiratud naatriumisaldusega dieedil või kui patsiendil on südame paispuudulikkus, mis nõuab naatriumi ja veetarbimise piiramist.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Kuna tegemist on rekombinantse inimvalguga ja selle ensüümne tegevus toimub lüsoosomis, ei teki alfavestronidaasil eeldatavalt koostoimeid teiste ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfavestronidaasi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed alfavestronidaasiga ei näita otsesest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, loote arengule või pre- ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida alfavestronidaasi kasutamist raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu emale on suurem kui potentsiaalne teoreetiline risk lootele.

Imetamine

Puuduvad andmed uuringutest imetavatel naistel. Ei ole teada, kas alfavestronidaas eritub inimese rinnapiima, kuid süsteemne kokkupuude rinnapiima vahendusel ei ole tõenäoline. Inimandmete puudumise tõttu tuleks alfavestronidaasi imetavatele naistele manustada üksnes siis, kui alfavestronidaasi potentsiaalne kasu emale ja imetamise kasu lapsele on suurem kui potentsiaalne teoreetiline oht lapsele.

Fertiilsus

Alfavestronidaasi mõju kohta fertiilsusele inimandmed puuduvad. Alfavestronidaasi loomkatsed ei näita mõju meeste või naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mepsevii ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimete hindamine põhines 4 kliinilises uuringus osalenud 23 patsiendil vanuses 5 kuud kuni 25 aastat, kes said alfavestronidaasi annustes kuni 4 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga kahe nädala järel kuni 187 nädalat. Üheksateist patsienti olid alla 18 aasta vanad.

Kõige tavalisemad kõrvaltoimed alfavestronidaasiga ravitud 23 patsiendil 4 kliinilises uuringus olid lööve (17,4%), urtikaaria (17,4%), infusioonikoha ekstrasvasatsioon (17,4%), anafülaktoidne reaktsioon (13%), infusioonikoha paistetused (8,7%), kihelus (8,7%) ja kõhulahtisus (8,7%). Suurem osa kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad. Ühel patsiendil täheldati ühe kõrvaltoimena febriliseid krampe (4,3%); patsient paranes ilma jääknähtudeta.

Kõrvaltoimete loend tabeli kujul

Tabelis 1 on esitatud kõrvaltoimed 4 kliinilisest uuringust Mepsevii'ga ravitud 23 patsiendil. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Sagedus on määratud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 1. Mepsevii'ga ravitud patsientidel teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin	Esinemissagedus
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktoidne reaktsioon	Väga sage
Närvisüsteemi häired	Febriilsed krambid*	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Urtikaaria	Väga sage
	Lööve**	Väga sage
	Kihelus	Sage

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Infusioonikoha ekstravasatsioon*** Infusioonikoha paistetused****	Väga sage Sage
---	--	-------------------

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusest febrilsete krampide teavet, mida täheldati 1-l uuringupatsiendil 23-st.

** Lööve hõlmab eelistatavate terminite rühma, millesse kuuluvad lööve, papulaarne lööve, sügelev lööve, makulopapulaarne lööve, paapul ja maakul.

*** Infusioonikoha ekstravasatsioon hõlmab üht eelistatavat terminit, ekstravasatsiooni.

**** Üks perifeerse paistetuse juhtum loeti infusioonikoha paistetuseks, kuna juhtum klassifitseeriti intravenoosse kateetri poolt põhjustatud juhtumiks.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Febrilised krambid

Ühel patsiendil, kes sai alfavestronidaasi annuses 4 mg kehakaalu kg kohta, tekkisid febrilised krambid 66. ravinädalal, 3 päeva pärast difteeria-teetanuse-läkakõha vaktsiini. Infusioon katkestati, patsient sai antikonvulsante, antipüreetikume ja antibiootikume ja febrilised krambid kadusid. Patsiendile manustati ravimit prooviks ilma nähtude taasilmnemiseta ning ta jätkas ravi alfavestronidaasiga. Seda juhtumit loeti potentsiaalselt alfavestronidaasiga seotuks ajalise kokkulangevuse tõttu infusiooniga.

Immunogeensus

18 patsiendil 23-st (78%) 4 kliinilisest uuringust tekkisid anti-rekombinantset inimese beeta-glükuronidaasi (rhGUS) antikehad (ADA), ja kümnel neist tekkisid ka neutraliseerivad antikehad (NAb) vähemalt ühel juhul, kuid mitte ajalise ühtsusega. Puudub selge korrelatsioon antikehade tiitri ja neutraliseerivate antikehade tekke vahel. Suuremal osal patsientidest täheldati pideva ravi korral antikehade ajas kahanevate tiitrite järgi summutatud immunogeensususe mustrit koos kroonilise ekspositsiooniga. ADA (mitte-NAb ja NAb) esinemine ei näi mõjutavat farmakodünaamilise markeri (uriini glükoosaminoglükaanid, uGAG) vähenemist ja ülitundlikkusreaktsioonide, sealhulgas infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Alfavestronidaasi üleannustamisega kogemused puuduvad. Kõrvaltoimete ravi vt lõigud 4.4 ja 4.8.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid, ATC kood: A16AB18

Toimemehhanism

Mükopolüsahharidoos VII on lüsoosomne talletushäire, mida iseloomustab beetaglükuronidaasi (GUS) puudulikkus, mis põhjustab glükoosaminoglükaanide (GAG) kogunemist keharakkudesse ning multisüsteemseid koe- ja organukahjustusi.

Alfavestronidaas on inimese GUS-i rekombinantne vorm, mis võimaldab saada eksogeenset GUS-ensüümi rakkude lüsoosoomidesse haaramiseks ning võimaldab kudedesse kogunenud GAG-ide edasist katabolismi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Alfavestronidaasi kliiniline programm hõlmas 4 kliinilises uuringus osalenud 23 varem ravi mittesaanud MPS VII patsienti vanuses 5 kuud kuni 25 aastat, kes said alfavestronidaasi annustes kuni 4 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga kahe nädala järel kuni 187 nädalat. Üheksateist patsienti olid alla 18 aasta vanad.

Uuringud 301 ja 202

Mitmekeskuselises randomiseeritud platseebokontrolliga pimendatud algusega ühe üleminekuga III faasi uuringus (uuring UX003-CL301, edaspidi 301) said 12 MPS VII patsienti alfavestronidaasi annuses 4 mg kehakaalu kg kohta iga kahe nädala järel 24 kuni 48 nädalat. Patsiendid randomiseeriti pimendatult 4 rühma: 3 patsienti said alfavestronidaasi kohe 48 nädalat (rühm A), 3 patsienti said platseebot 8 nädalat ja seejärel alfavestronidaasi 40 nädalat (rühm B), 3 patsienti said platseebot 16 nädalat ja seejärel alfavestronidaasi 32 nädalat (rühm C) ning 3 patsienti said platseebot 24 nädalat ja seejärel alfavestronidaasi 24 nädalat (rühm D). Uuringusse 301 registreeritud patsiendid olid sobivad üleminekuks uuringusse UX003-CL202 (edaspidi uuring 202), mis oli avatud jätku-uuring, kus patsiendid said täiendavaid alfavestronidaasi annuseid 4 mg kehakaalu kg kohta intravenoosselt igal teisel nädalal kuni 144 nädalat. 10 patsienti toodi uuringu 301 lõpust otse üle uuringu 202 0. nädalasse ning 2 patsiendil (17%) tekkis enne uuringusse 202 kaasamist ravis vahe.

Uuringusse CL301 registreeritud 12 patsiendist olid 4 mees- ja 8 naissoost ning nende vanus oli 8...25 aastat (mediaan 14 aastat). Üheksa patsienti olid nooremad kui 18 aastat. MPS VII diagnoos kinnitati GUS ensüümide aktiivsuse analüüsiga 5 patsiendil, genotüpeerimisega 3 patsiendil ning nii ensüümianalüüsi kui ka genotüpeerimisega 4 patsiendil. MPS VII patsiente, kellele tehti hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist, sellesse uuringusse ei kaasatud. MPS VII üle maailma üliväike populatsioon tingis vajaduse kaasata uuringusse kõik patsiendid, kes olid võimelised selles kliinilises uuringus osalema, andes tulemuseks väga mitmepalgelise rühma. Kliinilised tulemusnäitajad ei olnud osal patsientidel hinnatavad nende haiguse ulatuse, vanuse või kognitiivsuse taseme tõttu (23 hinnangut 72-st [u 32%] 6 valdkonnas 12 patsiendil ei olnud ravieelselt hinnatavad).

Esmane tulemusnäitaja oli GAG-i uriiniga väljutamise protsendi vähenemine (dermataansulfaat, DS) enne ja pärast 24-nädalast ravi alfavestronidaasiga. Peamine sekundaarne tulemusnäitaja oli valdkondadeüleline kliiniline ravivastuse indeks (*multi-domain clinical responder index*, MDRI), mis koosnes kuuest valdkonnast [kuueminutiline kõnnitest (*six-minute walk test*, 6MWT), forsseeritud väljahingamismaht (*forced vital capacity*, FVC), õla fleksioon, nägemisteravus, Bruininks-Oseretsky motoorse võimekuse test (BOT-2) peen- ja üldmootorika funktsioon] pärast 24-nädalast ravi ja väsimuse koondhinne, mida mõõdeti laste elukvaliteedi valdkondadeülese väsimusskaalaga (*Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale*, PedsQL).

Kuuele MDRI valdkonnale + väsimusele olid eelmääratud minimaalsed olulised erinevused; need valdkonnad on: 6MWT (≥ 23 meetrit ja $\geq 10\%$ muutus ravieelse tasemega võrreldes), FVC (5% absoluutne muutus või 10% suhteline muutus ravieelse tasemega võrreldes näitajas FVC%ennust), õla fleksioon (20-kraadine muutus mõlema õla liikumisulatuses), nägemisteravus (3 rida (korrigeeritud, mõlemad silmad)), BOT-2 peenmootorika (peenmootorika täpsus: 0,72 muutus; käeosavus: 1,47 muutus), BOT-2 üldmootorika (tasakaal: 0,57, ja jooksukiirus ja -osavus: 0,59), ja väsimus (koondtulemus 10 punkti).

Esmane tulemusnäitaja: uGAG-i vähenemine

24-nädalase alfavestronidaasravi järel saavutati kiire ja pidev, väga oluline vähenemine uGAG-i (DS) eritumises, kus LS-i keskmine (\pm SE) protsentuaalne muutus oli $-64,82\%$ ($\pm 2,468\%$) ($p < 0,0001$). Ravivastus esines kõigil 12 patsiendil ning see oli määratud kui $\geq 50\%$ vähenemine uGAG-i näidus

vähemalt ühel visiidil esimese 24 ravinädala jooksul. Lisaks näitab uGAG-i ravivastus (% muutus alates 0. ravinädalast) sarnase mahuga vähenemist uGAG-is kõigis rühmades pärast üleminekut aktiivsele ravile. Uuringus 301 täheldatud uGAG-i DS-i vähenemised püüsid patsientide (n = 12) üleminekul jätku-uuringusse 202, kus nad kasutasid alfavestronidaasi kahe uuringu peale kokku kuni 3,6 aastat. uGAG-i DS-i eritumise vähenemine saavutati vähimruutude keskmise (standardviga) muutusena protsentides uuringu 202 0. nädalal -62% (4,9%) ja 48. nädalal -58% (7,2%) (n = 10). Pärast uuringu 202 48. nädalat osalemist jätkanud patsientidel oli uGAG-i DS-i eritumise keskmine vähenemine protsentides rohkem kui 70% kõigil edasistel visiitidel kuni uuringu 202 144. nädalani (n = 4).

Peamine teisene tulemusnäitaja: valdkondadeülene kliinilise ravivastuse indeks (MDRI) ja 6 minuti kõnnitest (6MWT)

Kliiniliste (teiseste) tulemusnäitajate puhul täheldati kasulikke reaktsioone, kuid mitte kõigil patsientidel. Pärast 24-nädalast alfavestronidaasravi uuringus 301 olid MDRI üldtulemused, nii enne määratud kui ka *post-hoc* (6 MDRI valdkonda pluss väsimus) analüüsid positiivsed ning näitasid tõusu vastavalt +0,5 valdkonnas ($p = 0,0527$) ja +0,8 valdkonnas ($p = 0,0433$), sh väsimuses (t-test). Uuringus 202 jätkanud patsientidel täheldati MDRI keskmist (standardviga) paranemist 24. nädalal (+0,7 [1,01] domeeni) ja 48. nädalal (+0,9 [1,30] domeeni).

6 minuti kõnnitests pikenes kaugus algtasemelt uuringu 301 24. ravinädalani vähimruutude keskmisena (\pm standardviga) 20,8 m ($\pm 16,75$ m) 9 patsiendil, kes olid võimelised algtasemel seda hindamist ja vähemalt üht algtasemejärgset visiiti läbima. 6 patsiendil olid 24. ravinädalal kõnnitests tulemused. Neist kolm (50%) vastasid 24. ravinädalal eelnevalt määratletud minimaalselt olulise erinevuse tingimusele ja neil püüdis kõnnitests paranemine kaugusega 65 meetrit, 80 meetrit ja 83 meetrit. Uuringus 202 jätkanud patsientidest 8 olid suutelised tegema 48. nädalal 6 minuti kõnnitests. 6 minuti kõnnitests tulemused püüsid, keskmine kaugus oli 308,4 m (vahemik: 80–556), keskmine (standardviga) suurenemine uuringu 301 ravieelselt tasemelt oli 19,0 m (16,4 m).

Muud uuringud

Uuring UX003-CL201 (uuring 201) oli üheharuline, avatud, annuse uurimiskatse, kus osales kolm MPS VII patsienti vanuses 5...25 aastat. Pärast 120-nädalast alfavestronidaasravi näitas üks patsient kopsufunktsiooni testides ravieelse tasemega võrreldes 21% paranemist forsseeritud väljahingamismahus (FVC% ennustatav), samuti 105-meetrist paranemist 6MWT-s. Kahel ülejäänud patsiendil, kellel oli ravieelselt hepatosplenomegalia, esines pärast 36-nädalast ravi maksa mahu vähenemine (24% ja 53%) ning põrna mahu vähenemine (28% ja 47%).

Uuring UX003-CL203 (uuring 203) oli avatud kontrollita üheharuline uuring, kus osales kaheksa patsienti vanuses alla 5 aasta, kes said alfavestronidaasi 48-nädalasel raviperioodil annuses 4 mg kehakaalu kg kohta iga kahe nädala tagant ning ka kuni 240. nädalani kestnud valikulisel jätku-perioodil. Uuringus hinnati GAG-i neerude kaudu väljutamise vähenemist, kasvukiirust ja hepatosplenomegaliaat.

uGAG-i vähenemine

Ravi alfavestronidaasiga vähendas kiiresti ja püsivalt olulisel määral ($p < 0,0001$) uGAG DS-i eritumist, 4. nädalal oli protsentides muutuse vähimruutude keskmine (standardhälve) -60% (6,6), mis püüdis 48. nädalal tasemel -61% (6,4). Kuni 132. nädalani kestnud jätkuperioodi kaasatud patsientidel vähenes uGAG DS veelgi.

Kasv

Ravi algul oli kõigil 8 patsiendil kasv halvenenud. Keskmine (standardhälve) seistes kehapiikkuse z-skoor paranes 48. nädalaks ravieelsega võrreldes +0,196 (0,30). Pärast ravi alfavestronidaasiga

täheldati kasvukiiruse mitteolulist suurenemise suundumust keskmiselt (standardhälve) z-skoorilt – 2,59 (1,49) enne ravi –0,392-ni (2,10) pärast ravieelset taset ($p = 0,27$).

Hepatomegalia

Kõikidel hepatomegaliaga patsientidel, keda oli hinnatud ravi algul ultraheliuuringuga ($n = 3/8$), oli maks vähenenud enne uuringu lõpetamist oma vanuse ja soo kohta normaalse suurusevahemikuni.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfavestronidaasi farmakokineetikat hinnati kokku 23-l MPS VII patsiendil, sh 19 lapsel ja 4 täiskasvanul 3 kliinilises uuringus. Pärast korduvat 4 mg/kg annust igal teisel nädalal oli maksimaalne seerumikontsentratsioon (C_{max}) $17,3 \pm 9,6 \mu\text{g/ml}$ (keskmine \pm standardhälve; vahemik: 4,7...35,7 $\mu\text{g/ml}$); ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala keskmine \pm standardhälve ajalisest nullist kuni viimase mõõdetava kontsentratsioonini (AUC_{0-t}) oli $50,9 \pm 32,2 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (keskmine \pm standardhälve; vahemik: 17,4 kuni 153 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$). Alfavestronidaasi farmakokineetika on korduval annustamisel ajast sõltumatu. Stabiilse oleku piiratud farmakokineetilised andmed osutavad annusega proportsionaalses suhtes olevale alfavestronidaasi ekspositsiooni suurenemisele annusevahemikus 1...4 mg/kg iga kahe nädala tagant.

Jaotumine

Pärast MPS VII patsientide korduvat annustamist 4 mg kehakaalu kg kohta iga kahe nädala tagant oli kogujaotusruumala (V_{ss}) keskmine \pm standardhälve $0,26 \pm 0,13 \text{ l/kg}$ (vahemik: 0,10...0,60 l/kg).

Biotransformatsioon

Alfavestronidaas on rekombinantne inimese ensüüm ning seetõttu eritub läbi proteolüütilise lagunemise väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Pärast MPS VII patsientidele 4 mg kehakaalu kg kohta iga kahe nädala tagant korduvat annustamist oli kogukliirensi (CL) keskmine \pm standardhälve $0,079 \pm 0,045 \text{ l/h/kg}$ (vahemik: 0,038...0,20 l/h/kg); eliminatsiooni poolestusaja ($t_{1/2}$) keskmine \pm standardhälve oli $2,6 \pm 0,6$ tundi (vahemik: 0,9...3,6 tundi).

Väljutamine

Väljutamisuuringuid ei ole inimestel tehtud. Alfavestronidaasi ei eritu eeldatavalt neerude kaudu ega väljaheitega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed ei näita inimestele erilist ohtu, lähtudes tavapärastest ohutusfarmakoloogia uuringutest, ühe annuse toksilisusest rottidel, kordusannuse toksilisusest MPS VII hiirtel ja noortel ahvidel, fertiilsuse ja lootearengu uuringutest rottidel ja küülikutel ja sünnieelse ning -järgse arengu uuringutest rottidel.

Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole alfavestronidaasiga tehtud. Toimemehhanismist lähtudes ei ole rhGUS eeldatavalt kantserogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Natriumdivesinikfosfaatdihüdraat

Natriumkloriid
Histidiin
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud

Pärast lahjendamist: Lahjendatud ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 36 tunni jooksul külmkapis temperatuuril 2°C...8 °C, millele järgneb 6 tundi toatemperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 36 tundi temperatuuril 2°C...8 °C, millele järgneb kuni 6 tundi toatemperatuuril kuni 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu klaasviaal (Ph. Eur. I tüüp), millel on fluorovaigust kattega kummikork ja plastkattega alumiiniumsulgur.

Pakendi suurus: 1 viaal 5 ml infusioonilahuse kontsentratsioon

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Mepsevii viaalid on mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks. Mepsevii'd tuleb lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, kasutades aseptilist tehnikat ja järgides alltoodud samme. Lahjendatud infusioonilahus tuleb patsiendile manustada, kasutades väikese valgusidumisvõimega infusioonikotti ja -komplekti (võib kasutada mitte-di-(2-etiülheksüül)ftalaadist [DEHP]-kotti) ja soovitatav on kasutada liinisese väikese valgusidumisvõimega 0,2 µm filtriga komplekti.

1. Määrake lahjendatavate viaalide arv, lähtudes patsiendi tegelikust kehakaalust ning soovituslikust 4 mg/kg annusest, kasutades järgmisi valemeid (a-b):
 - a. Koguannus (mg) = Patsiendi kehakaal (kg) × 4 mg/kg (soovituslik annus)
 - b. Viaalide koguarv = koguannus (mg) jagatud 10 mg/viaal

2. Ümardage järgmise täisviaalini ja võtke külmkapist vajaminev arv viaale (vt tabel 2) ning laske neil toatemperatuurini, maksimum 25 °C, soojeneda. Ärge kuumutage, ärge pange mikrolaineahju ega raputage viaale.

a. Arvutatud annuse maht (ml) = koguannus (mg) jagatud 2 mg/ml kontsentratsiooniga

3. Lahjendage arvutatud annus 1 : 1, kasutades võrdset kogust naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) intravenoosse infusiooni süstelahust. Infusiooni kogumaht põhineb Mepsevii koguannusel ja mahul (vt tabel 2). Ülalkirjeldatud arvutatud annus lahjendatuna 1 : 1 naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega tuleb panna uude tühja infusioonikotti. Lahuse peab toatemperatuuril ette valmistama.

4. Enne Mepsevii viaalist võtmist vaadake see üle, kas on osakesi ja värvimuutust. Mepsevii infusioonilahuse kontsentratsioon peab olema värvitu kuni kergelt kollakas. Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud või kui lahuses on osakesi.

5. Võtke Mepsevii sobivast arvust viaalidest aeglaselt välja, olles ettevaatlik, et vältida lahuse ülemäärast liigutamist ja õhku või vahustamist. Mullide vähendamiseks lahuses tuleb kasutada piisavalt suurt nõela (18 G).

6. Lisage Mepsevii aeglaselt infusioonikotti, vältides ettevaatlikult selle liigset liigutamist ja tagades vedelikevahelise kontakti ilma mulle või turbulentsust tekitamata.

7. Raputage infusioonikotti õrnalt, et tagada Mepsevii põhjalik jaotumine. Ärge raputage lahust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Tabel 2. Soovituslik infusioonikiiruste graafik olenevalt patsiendi kehakaalust, Mepsevii manustamiseks soovituslikus annuses 4 mg/kg

Patsientide kaaluvahe- mik (kg)	Mepsevii annusevahe- mik (mg)	Mepsevii kogumaht (ümardatud) (ml)	Mepsevii viaalide kogu arv	Infusioonimaht (infundeeritud 4 tunni jooksul) (ml)	Infusiooni- kiirus 1. tunnil (2,5%) (ml/h)	Infusioonikiirus järgmisel 3 tunnil (97,5%/3) (ml/h)
3,5...5,9	14...23,6	10	2	20	0,5	6,5
6...8,4	24...33,6	15	3	30	0,75	9,75
8,5...10,9	34...43,6	20	4	40	1	13
11...13,4	44...53,6	25	5	50	1,25	16,25
13,5...15,9	54...63,6	30	6	60	1,5	19,5
16...18,4	64...73,6	35	7	70	1,75	22,75
18,5...20,9	74...83,6	40	8	80	2	26
21...23,4	84...93,6	45	9	90	2,25	29,25
23,5...25,9	94...103,6	50	10	100	2,5	32,5
26...28,4	104...113,6	55	11	110	2,75	35,75
28,5...30,9	114...123,6	60	12	120	3	39
31...33,4	124...133,6	65	13	130	3,25	42,25
33,5...35,9	134...143,6	70	14	140	3,5	45,5
36...38,4	144...153,6	75	15	150	3,75	48,75
38,5...40,9	154...163,6	80	16	160	4	52
41...43,4	164...173,6	85	17	170	4,25	55,25
43,5...45,9	174...183,6	90	18	180	4,5	58,5
46...48,4	184...193,6	95	19	190	4,75	61,75
48,5...50,9	194...203,6	100	20	200	5	65
51...53,4	204...213,6	105	21	210	5,25	68,25
53,5...55,9	214...223,6	110	22	220	5,5	71,5
56...58,4	224...233,6	115	23	230	5,75	74,75
58,5...60,9	234...243,6	120	24	240	6	78
61...63,4	244...253,6	125	25	250	6,25	81,25
63,5...65,9	254...263,6	130	26	260	6,5	84,5
66...68,4	264...273,6	135	27	270	6,75	87,75

Patsientide kaaluvahe- mik (kg)	Mepsevii annusevahe- mik (mg)	Mepsevii kogumaht (ümaratud) (ml)	Mepsevii viaalide kogu arv	Infusioonimaht (infundeeritud 4 tunni jooksul) (ml)	Infusiooni- kiirus 1. tunnil (2,5%) (ml/h)	Infusiooni kiirus järgmisel 3 tunnil (97,5%/3) (ml/h)
68,5...70,9	274...283,6	140	28	280	7	91

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berliin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1301/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. august 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUS ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilis(te) toimeaine(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUS ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Pikaajaliste andmete saamiseks Mepseviiga ravimise efektiivsuse ja ohutuse kohta ning kogu VII tüüpi mükopolüsahharidoosi iseloomustamiseks, kaasa arvatud selle kliiniliste avaldumisvormide varieerumine, selle progresseerumine ja loomulik kulg, peab müügiloa hoidja esitama uuringu tulemused VII tüüpi mükopolüsahharidoosiga patsientide haiguse jälgimisprogrammist saadud vastavate andmeallikate põhjal.	Aruanded tuleb esitada korduva iga-aastase hindamise raames

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mepsevii 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
alfavestronidaas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml steriilset kontsentraati sisaldab 2 mg alfavestronidaasi. Üks 5 ml viaal kontsentraati sisaldab 10 mg alfavestronidaasi (10 mg/5 ml).

3. ABIAINED

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumkloriid
Histidiin
Polüsorbaat 20
Süstevesi
Sisaldab naatriumi, lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal (5 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berliin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1301/001

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Braille mitte lisamine aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

5 ml VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Mepsevii 2 mg/ml steriilne kontsentraat
alfavestronidaas
I.v. kasutamiseks pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg/5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Mepsevii 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat alfavestronidaas

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud (vt lõik 4).

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Mepsevii ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile antakse Mepsevii'd
3. Kuidas Mepsevii'd manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Mepsevii'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Mepsevii ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Mepsevii

Mepsevii sisaldab ensüümi nimega alfavestronidaas. See kuulub nn ensüümasendusravi ravimite hulka. Seda kasutatakse mükopolüsahharidoosi VII tüübi ehk Sly sündroomiga (MPS VII) igas vanuses täiskasvanutel ja lastel, et ravida haiguse mitteneuroloogilisi avaldumisvorme.

Mis on MPS VII

MPS VII on pärilik haigus, mille puhul keha ei tooda piisavalt ensüümi nimega beetaglükuronidaas.

- See ensüüm aitab kehas lagundada suhkruid nimega mükopolüsahhariidid.
- Mükopolüsahhariide toodetakse kehas ning need aitavad kehal ehitada luid, kõhresid, nahka ja kõõluseid.
- Need suhkrud ringlevad kogu aeg – toodetakse uusi ja lagundatakse vanu.
- Ilma piisava koguse beetaglükuronidaasita koguneb osa suhkruid rakkudesse ja põhjustavad keha kahjustusi.

Kuidas Mepsevii töötab

See ravim asendab beetaglükuronidaasi – see aitab MPS VII-ga inimeste kudedesse kogunevaid suhkruid lagundada.

- Ravi võib parendada haiguse eri nähte ja sümptomeid, näiteks kõndimisraskust ja väsimust.

Lastel võib ravi varajane alustamine hoida ära haiguse ägenemise ning vähendada püsivaid kahjustusi.

2. Mida on vaja teada, enne kui teile antakse Mepsevii'd

Mepsevii'd ei tohi kasutada

- kui teil on kunagi esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone alfavestronidaasi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Mepsevii saamist pidage nõu oma arstiga.

Alfavestronidaasravi toimeid tuleb perioodiliselt hinnata ning kaaluda ravi katkestamist juhul, kui selget kasu (sh haigusnähtude stabiliseerumist) ei täheldata.

Tuleb arvesse võtta, et alfavestronidaasi manustamine ei mõjuta pöördumatuid komplikatsioone (nt skeleti deformatsioonid). Ravi katkestamisel võib kliiniline seisund oluliselt halveneda.

Jälgige kõrvaltoimete suhtes

- Mepsevii saamise ajal või kuni ühe päeva jooksul pärast seda võivad teil tekkida kõrvaltoimed. Neid kõrvaltoimeid nimetatakse infusioonireaktsioonideks, sest neid põhjustab ravimi infusioon (tilgutamine). Need võivad hõlmata ka allergilist reaktsiooni (vt lõik 4). Kui teil tekib infusioonireaktsioon, **rääkige sellest kohe oma arstile**.
- Kui teil tekib allergiline reaktsioon infusiooni ajal, võib teie arst infusiooni aeglustada või selle peatada. Teie arst võib teile lisaks anda (või on andnud) muid ravimeid allergilise reaktsiooni vastu, näiteks antihistamiini või kortikosteroidi või antipüreetikumi, mis on palavikku vähendav ravim.

Muud sümptomid, mida jälgida

- Kui teil tekib kaela- või seljavalu, tuimus kätes või jalgades või uriini- või roojapidamatus, **rääkige sellest kohe oma arstile**. Need võivad olla haiguse märgid ning neid võib põhjustada surve teie lülisambale.

Muud ravimid ja Mepsevii

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui te olete rase, ei anta teile Mepsevii'd, välja arvatud selge näidustuse olemasolul. Arutage oma arstiga, kas Mepsevii võtmise eelised on suuremad kui risk sündimata lapsele. Mepsevii kasutamise kohta rasedatel kogemused puuduvad.

Ei ole teada, kas Mepsevii jõuab rinnapiima, kuid ravimi ülekanne teie lapsele ei ole tõenäoline. Arutage oma arstiga, kas Mepsevii võtmise eelised on suuremad kui risk imetatavale lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mepsevii tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Mepsevii sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab 17,8 mg naatriumi (söögi-/lauasoola põhikomponenti) igas 5 ml viaalis ning seda manustatakse lahjendiga, milleks on naatriumkloriid 9 mg/ml. Üks viaal vastab 1,8% naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Arvestage sellega, kui te olete piiratud naatriumisaldusega dieedil.

3. Kuidas Mepsevii'd manustatakse

Ravi Mepsevii'ga peab alustama ja jälgima teie arst.

- Teie arst või meditsiiniõde manustab Mepsevii'd teile infusioonina (tilgana) veeni.
- Ravimit tuleb enne manustamist lahjendada.
- Teie arst võib teile anda (või on andnud) muid ravimeid allergilise reaktsiooni vastu, näiteks antihistamiini või kortikosteroidi või antipüreetikumi, mis on palavikku vähendav ravim.

Annus

Annus oleneb teie kehakaalust.

- Soovituslik annus on 4 mg iga kg kehakaalu kohta.
- Annus manustatakse iga kahe nädala tagant tilgana veeni (intravenoosne infusioon).
- Iga infusioon kestab umbes 4 tundi.

Kui teile antakse Mepsevii'd rohkem kui ette nähtud

Mepsevii'd manustab teile ja seda jälgib arst. Arst peab jälgima, et teile antakse õige annus, ja vajadusel tegutsema.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimeid esines peamiselt ravimi manustamise ajal või kuni päeva jooksul pärast infusiooni (infusioonireaktsioonid).

Rääkige kohe oma arstile, kui märkate mõnd järgmistest kõrvaltoimetest – te võite vajada kiiret ravi.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- Raske allergiline reaktsioon (anafülaktoidne reaktsioon) – raske allergilise reaktsiooni sümptomite hulka kuuluvad hingamispuudulikkus, vilistav hingamine, hingamisraskused ning näo ja keele paistetus. Teie arst võib teile anda (või on andnud) muid ravimeid allergilise reaktsiooni vastu, näiteks antihistamiini või kortikosteroidi või antipüreetikumi, mis on palavikku vähendav ravim.
- Nõgestõbi (urtikaaria)
- Lööve
- Infusioonikoha paistetus, sh lekkimine veeni ümbritsevasse kudedesse (infusioonikoha paistetus või ekstravasatsioon)

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Naha sügelus (pruritus)
- Vedel väljaheide (kõhulahtisus)
- Palavik koos näo või jäsemete lihaste tahtmatute kokkutõmmetega (febriilsed krambid)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt **V lisa**), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Mepsevii'd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata vialid:

- Hoida külmkapis (2°C...8 °C).
- Mitte külmutada.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui näete selles osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Mepsevii sisaldab

- Toimeaine on alfavestronidaas. Üks ml kontsentrati sisaldab 2 mg alfavestronidaasi. Üks 5 ml viaal kontsentrati sisaldab 10 mg alfavestronidaasi.
- Muud koostisosad on: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, histidiin, polüisorbaat 20 ja süstevesi (naatriumi kohta vt lõik 2, „Mepsevii sisaldab naatriumi“).

Kuidas Mepsevii välja näeb ja pakendi sisu

Mepsevii'd tarnitakse infusioonilahuse kontsentratsioonina (steriilne kontsentraat). Värvitu kuni kergelt kollakas kontsentraat peab olema ilma nähtavate osakesteta. Seda tarnitakse läbipaistvas klaasviaalis, millel on kummikork ja plastkattega alumiiniumsulgur.

Pakendi suurus: üks 5 ml viaal

Müügiloa hoidja

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berliin
Saksamaa

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Ultragenyx Germany GmbH, DE
Tel/Tél /Тел./Τη/Τηλ/Puh/Sími : + 49 30 20179810

FR

Ultragenyx France SAS, FR
Tél: + 33 185 653761 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

Infoleht on viimati kooskõlastatud KK/AAAA.

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.
