

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mepsevii 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml konsentraattia sisältää 2 mg vestronidaasi alfaa\*. Jokainen 5 ml:n pullo konsentraattia sisältää 10 mg vestronidaasi alfaa.

\*Vestronidaasi alfa on ihmisen beeta-glukuronidaasin (rhGUS) rekombinanttinen muoto ja se tuotetaan kiinanhamsterin ovariosoluviljelmässä geeniteknologisella menetelmällä.

### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen pullo sisältää 17,8 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).  
Väritön tai hieman keltainen liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Mepsevii on tarkoitettu mukopolysakkaridoosi VII:n (MPS VII; Slyn oireyhtymä) ei-neurologisten oireiden hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Terveydenhuollon ammattilaisen, joka on perehtynyt sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on MPS VII tai muita perinnöllisiä aineenvaihduntasairauksia, on valvottava hoitoa. Vestronidaasi alfaa saa antaa vain asianmukaisesti koulutettu terveydenhuollon ammattilainen, joka kykenee hoitamaan lääketieteelliset hätätilanteet.

### Annostus

Vestronidaasi alfan suositeltu annos on 4 mg/painokilo. Valmiste annetaan infuusiona laskimoon kahden viikon välein.

Yliherkkyysoireiden riskin minimoimiseksi ei-sedatiivinen antihistamiini, yhdessä kuumetta alentavan lääkevalmisteen kanssa tai ilman, on annettava 30–60 minuuttia ennen infuusion aloittamista (ks. kohta 4.4). Infuusiota on vältettävä, jos potilaalla on kyseisenä ajankohtana akuutti kuumetauti tai hengityselinsairaus.

### *Erityiset potilasryhmät*

### Iäkkäät

Vestronidaasi alfan turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Näille potilaille ei suositella mitään vaihtoehtoista annostelua (ks. kohta 5.1).

### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Vestronidaasi alfan turvallisuutta ja tehoa munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoidossa ei ole arvioitu. Mitään vaihtoehtoista annostelua ei suositella näille potilaille.

### Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden annostus on sama kuin aikuisilla. Nykyisin saatavilla olevat tiedot kuvataan kohdassa 4.8 ja kohdassa 5.1.

### Antotapa

Vain laskimoon.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Infuusioliuoksen laimennettu kokonaistilavuus on annettava käyttämällä nopeuden titrausta noin 4 tunnin aikana.

Infuusionopeuden on oltava seuraava: ensimmäisen tunnin aikana annetaan infuusiona 2,5 % kokonaistilavuudesta ja loput annetaan infuusiona seuraavien kolmen tunnin aikana. Kaikki lääkevalmistetta sisältämätön tila letkuissa on otettava huomioon sen varmistamiseksi, että 2,5 % infuusion kokonaistilavuudesta annetaan potilaan verenkiertoon infuusion ensimmäisen tunnin aikana. Pienen nopeus, jota käytettiin potilaalle annon yhteydessä kliinisessä kehitysohjelmassa, oli 0,5 ml/tunti infuusion ensimmäisten 30 minuutin aikana. Tätä seurasi 1 ml/tunti seuraavien 30 minuutin aikana, mikä vastasi 0,75 ml:aa pienimpänä kokonaistilavuutena, joka annettiin infuusiona ensimmäisen tunnin aikana.

Vestronidaasi alfaa sisältävää letkua ei saa huuhdella, jotta vältetään infuusiona annettavan entsyymin nopea bolus. Pienen infuusionopeuden vuoksi erillisen letkun (rinnakkaisletku tai Y-letku) kautta voidaan lisätä natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %), jotta riittävä virtaus laskimoon saadaan pidettyä yllä. Ensimmäisen tunnin jälkeen nopeutta voidaan lisätä niin, että loput infuusioliuoksesta annetaan infuusiona 3 tunnin aikana, sietokyvyn mukaan, taulukossa 2 annettujen nopeussuosituksen mukaisesti.

Infuusionopeutta voidaan hidastaa, infuusio voidaan tilapäisesti keskeyttää tai se voidaan lopettaa pysyvästi, mikäli yliherkkyysoireita ilmenee (ks. kohta 4.4).

Älä anna Mepsevii-valmistetta infuusiona muiden lääkevalmisteiden kanssa samassa infuusioletkussa. Yhteensopivuutta muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole arvioitu.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Hengenvaarallinen yliherkkyys (anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Vestronidaasi alfa -hoidon vaikutukset tulee arvioida säännöllisesti ja hoidon keskeyttämistä on harkittava tapauksissa, joissa ei havaita selviä hyötyjä (esim. taudin stabiloituminen). Hoidon keskeyttäminen voi aiheuttaa potilaan kliinisen tilan merkittävän heikkenemisen.

Koska kohde-elinvaurio etenee ajan myötä, hoidolla on vaikeampi parantaa vaurioita tai saada näkyvää parannusta aikaan. Hoitavan lääkärin tulee ottaa huomioon, ettei vestronidaasi alfan antaminen vaikuta palautumattomiin komplikaatioihin (esim. luuston epämuodostumiin).

Vestronidaasi alfan ei odoteta ihmisillä todetussa altistuksessa läpäisevän veri-aivoestettä, minkä vuoksi se ei todennäköisesti vaikuta taudin neurologisiin oireisiin.

Yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia

Vestronidaasi alfan käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia yliherkkyysoireita, mukaan lukien anafylaksiaa. Näin ollen asianmukaisen lääketieteellisen toimenpidevalmiuden on oltava taattu, kun vestronidaasi alfaa annetaan.

Infuusiota on vältettävä, jos potilaalla on kyseisenä ajankohtana akuutti kuumetauti tai hengityselinsairaus.

Suositellaan, että esilääkitys ei-sedatiivisilla antihistamiineilla, yhdessä kuumetta alentavan lääkevalmisteen kanssa tai ilman, annetaan 30–60 minuuttia ennen infuusion aloittamista (ks. kohta 4.2).

On tärkeää, että vestronidaasi alfa annetaan suositellun infuusionopeustaulukon mukaisesti (ks. taulukko 2 kohdassa 6.6).

Mikäli vaikeita yliherkkyysoireita ilmenee, keskeytä vestronidaasi alfan infuusio välittömästi ja aloita asianmukainen hoito. Yliherkkyysoireiden hoidon on perustuttava reaktion vaikeusasteeseen. Se sisältää infuusion tilapäisen tai pysyvän lopettamisen ja/tai antihistamiinien, kuumelääkkeiden ja/tai kortikosteroidien annon lievien tai kohtalaisen vaikeiden reaktioiden tapauksessa. Harkitse natriumkloridiliuoksen 9 mg/ml (0,9 %) nopeaa infuusiota alentuneen verenpaineen tapauksessa ja happea hypoksian tapauksessa. Potilaita on tarkkailtava vähintään 60 minuutin ajan vestronidaasi alfa -infuusion loppuun suorittamisen jälkeen.

Kerro potilaille yliherkkyysoireiden merkeistä ja oireista ja kehoita heitä hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos sellaisia merkkejä ja oireita ilmenee. Harkitse vestronidaasi alfan uudelleen annon riskejä ja hyötyjä vaikean yliherkkyysoireiden jälkeen.

#### Selkäytimen/kaulaytimen kompressio

Selkäytimen tai kaulaytimen kompressio on tunnettu ja vakava MPS VII:n komplikaatio. Entsyymikorvaushoidon aikana selkäydin voi vaurioitua kaulan ja selkärangan parantuneesta liikkuvuudesta johtuen. Vestronidaasi alfaa saavia MPS VII -potilaita on tarkkailtava selkäydinkompression tai kaulan epästabiiliuden merkkien ja oireiden varalta, mukaan lukien kaulan tai selän kipu, raajojen heikkous, refleksien muutokset tai virtsan tai ulosteen pidätyskyvyttömyys. Asianmukaiseen kliiniseen hoitoon on välittömästi hakeuduttava.

#### Vähänatriuminen ruokavalio

Tämä lääkevalmiste sisältää 17,8 mg natriumia per pullo, ja lääke annetaan infuusioliuoksena, joka sisältää natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) (ks. kohta 6.6). Potilas saa jokaista hänelle annettua pullollista kohden (laimenne mukaan lukien) 35,5 mg natriumia. Tämä määrä vastaa 1,8 %:ia WHO:n antamasta natriumin päivittäisestä enimmäissaantisuosituksesta (2 g). Mepsevii-valmisteen katsotaan sisältävän runsaasti natriumia. Tämä on otettava huomioon lääkevalmistetta laimennettaessa, kun kyseessä on potilas, joka noudattaa vähänatriumista ruokavaliota, tai potilas, jolla on sydämen kongestiivinen vajaatoiminta ja jonka on rajoitettava natriumin ja kokonaisvesimäärän nauttimista.

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Koska se on rekombinanttinen ihmisproteiini ja sen entsyymivaikutus tapahtuu lysosomin sisällä, vestronidaasi alfalla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Vestronidaasi alfan käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Vestronidaasi alfalla suoritetuissa eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria raskauteen, alkion/sikiön kehittymiseen tai pre- ja postnataaliseen kehittymiseen liittyviä haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varotoimenpiteenä suositellaan, että vestronidaasi alfaa ei käytetä raskauden aikana, ellei äidin saama mahdollinen hyöty ole suurempi kuin sikiöön kohdistuvat mahdolliset teoreettiset riskit.

### Imetys

Imettävillä naisilla tehdyistä tutkimuksista peräisin olevia tietoja ei ole. Ei tiedetä, erittykö vestronidaasi alfa ihmisen rintamaitoon, mutta systeemistä altistumista rintamaidon välityksellä ei ole odotettavissa. Koska ihmisillä saatuja tietoja ei ole, vestronidaasi alfaa on annettava imettävälle naiselle vain, jos vestronidaasi alfan äidille antama mahdollinen hyöty ja imetyksen imeväiselle antama hyöty on suurempi kuin imeväiseen kohdistuvat mahdolliset teoreettiset riskit.

### Hedelmällisyys

Vestronidaasi alfan vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Vestronidaasi alfalla suoritettut eläinkokeet eivät viittaa siihen, että se vaikuttaisi millään tavoin urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Mepsevii-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Haittavaikutusten arviointi perustui 23 potilaan altistumiseen 4 kliinisessä lääketutkimuksessa. Potilaiden iät vaihtelivat 5 kuukaudesta 25 vuoteen, ja he saivat vestronidaasi alfaa enintään 4 mg/kg annoksina joka toinen viikko enintään 187 viikon ajan. Potilaista yhdeksäntoista oli iältään alle 18-vuotiaita.

Yleisimmät haittavaikutukset 4 kliinisessä lääketutkimuksessa, joissa 23 potilasta hoidettiin vestronidaasi alfalla, olivat ihottuma (17,4 %), urtikaria (17,4 %), infuusiokohdan ekstravasaatio (17,4 %), anafylaktoidinen reaktio (13 %), infuusiokohdan turpoaminen (8,7 %), kutina (8,7 %) ja ripuli (8,7 %). Useimmat haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Yhdellä potilaalla (4,3 %) todettiin haittavaikutuksena kuumekouristus. Potilas toipui siitä ilman jälkitiloja.

### Haittavaikutusten luettelo taulukkomuodossa

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, jotka ilmoitettiin 4 kliinisessä lääketutkimuksessa, joissa hoidettiin 23 potilasta Mepsevii-valmisteella.

Haittavaikutukset esitetään elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

### **Taulukko 1 Haittavaikutukset, joista on ilmoitettu Mepsevii-valmisteella hoidetuilla potilailla**

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	MedDRA-termi	Esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	Anafylaktoidinen reaktio	Hyvin yleinen
Hermosto	Kuumekouristus*	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen

Iho ja ihonalainen kudos	Nokkosihottuma Ihottuma** Kutina	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan ekstravasaatio*** Infuusiokohdan turpoaminen***	Hyvin yleinen  Yleinen

\* Katso valikoitujen haittavaikutusten kuvauksesta lisätietoja kuumekouristuksesta, josta ilmoitettiin yhdellä 23 tutkimuspotilaasta.

\*\* Ihottuma sisältää ryhmitellyt ensisijaiset termit, joihin kuuluvat ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma tai papulat tai makulat.

\*\*\* Infuusiokohdan ekstravasaatio sisältää yhden ekstravasaatiota koskevan MedDRA-termin.

\*\*\*\* Infuusiokohdan turpoamisen esiintyvyyteen sisältyy yksi perifeerisen turpoamisen haittavaikutus, koska tapahtuma luokitellaan laskimokatetriin liittyväksi ongelmaksi.

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Kuumekouristus

Yksi potilas, joka sai vestronidaasi alfa -annoksen 4 mg/kg, sai kuumekouristuksen hoidon aikana viikolla 66, 3 vuorokauden sisällä hinkuyskä-, kurkkumätä- ja jäykkäkouristusrokotuksesta. Infuusio keskeytettiin, potilas sai antikonvulsantteja, kuumelääkkeitä ja antibiootteja ja kuumekouristus poistui. Potilas sai myöhemmin saman annoksen ilman kuumekouristuksen palaamista ja jatkoi vestronidaasi alfa -hoitoa. Tämän tapahtuman arvioitiin olevan mahdollisesti vestronidaasi alfa -valmisteseen liittyvä johtuen ajallisesta yhteydestä infuusion kanssa.

### Immunogeenisuus

Neljään kliiniseen lääketutkimukseen osallistuneista 23 potilaasta 18 (78 %) kehitti vasta-aineita (ADA) rekombinantista ihmisen beeta-glukuronidaasia (rhGUS) vastaan. Näistä kymmenen kehitti lisäksi neutraloivia vasta-aineita (NAb) ainakin kerran, mutta ei jatkuvasti ajan mittaan. Vasta-ainetiitterin ja neutraloivan vasta-aineen kehittymisen välillä ei ole selvää korrelaatiota. Useimmissa potilaissa näkyi viitteitä heikentyneestä immunogeenisuudesta pitkäaikaisen altistumisen aikana, koska vasta-ainetiitterit alenivat ajan mittaan jatkuvan hoidon aikana. ADA:n läsnäolo (ei-NAb ja NAb) ei näytä vaikuttavan farmakodynaamisen merkkiaineen, virtsan glykosaminoglykaanien (uGAG:t), alenemiseen eikä yliherkkyysoireiden kehittymiseen, mukaan lukien infuusioon liittyvät reaktiot.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Vestronidaasi alfan yliannostuksesta ei ole kokemusta. Katso haittavaikutusten hallintaa koskevia tietoja kohdista 4.4 ja 4.8.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, entsyymit, ATC-koodi: A16AB18

## Vaikutusmekanismi

Mukopolysakkaridoosi VII on lysosomaalinen kertymäsairaus, jolle on tunnusomaista beeta-glukuronidaasin (GUS) puuttuminen. Tämä johtaa glykosaminoglykaanien (GAG) kerääntymiseen soluissa koko kehossa, mikä johtaa monisysteemisiin kudosis- ja elinvaurioihin.

Vestronidaasi alfa on ihmisen GUS:n rekombinanttinen muoto ja sen tarkoitus on antaa ulkoista GUS-entsyymiä solujen lysosomeihin otettavaksi, mikä mahdollistaa sitten kertyneiden GAG-molekyylien katabolian affisioituneissa kudoksissa.

## Kliininen teho ja turvallisuus

Vestronidaasi alfan kliininen ohjelma sisälsi 23 MPS VII -potilasta, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu, 4 kliinisessä lääketutkimuksessa. Potilaiden iät vaihtelivat 5 kuukaudesta 25 vuoteen, ja he saivat vestronidaasi alfaa annoksina enintään 4 mg/kg joka toinen viikko enintään 187 viikon ajan. Potilaista yhdeksäntoista oli iältään alle 18-vuotiaita.

## Tutkimukset 301 ja 202

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, aloitusajan suhteen sokkoutetussa, yksittäisen vaihtovuoron sisältävässä faasin 3 monikeskustutkimuksessa (tutkimus UX003-CL301, viitataan nimellä tutkimus 301) 12 MPS VII -potilasta sai vestronidaasi alfaa 4 mg/kg kahden viikon välein 24–48 viikon ajan. Potilaat satunnaistettiin sokkoutetusti 4 ryhmään: kolme potilasta sai vestronidaasi alfaa heti 48 viikon ajan (ryhmä A), kolme potilasta sai lumelääkettä 8 viikon ajan, sitten vestronidaasi alfaa 40 viikon ajan (ryhmä B), kolme potilasta sai lumelääkettä 16 viikon ajan, sitten vestronidaasi alfaa 32 viikon ajan (ryhmä C) ja kolme potilasta sai lumelääkettä 24 viikon ajan, sitten vestronidaasi alfaa 24 viikon ajan (ryhmä D). Potilaat, jotka rekrytoitiin tutkimukseen 301, pystyivät siirtymään tutkimukseen UX003-CL202 (tähän viitataan nimellä tutkimus 202), avoimeen jatkotutkimukseen, jossa potilaat saivat lisäannoksia vestronidaasi alfaa 4 mg/kg laskimoon kahden viikon välein enintään 144 viikon ajan. Kymmenen potilasta siirtyi suoraan tutkimuksen 301 päättyessä tutkimuksen 202 viikolle 0. Kahdella potilaalla (17 %) hoidossa oli tauko ennen tutkimuksessa 202 aloittamista.

Kahdestatoista potilaasta, jotka rekrytoitiin tutkimukseen CL301, 4 oli miespuolisia ja 8 naispuolisia, ja heidän ikänsä vaihtelivat välillä 8–25 vuotta (mediaani 14 vuotta). Yhdeksän potilasta oli iältään alle 18-vuotiaita. MPS VII -diagnoosi vahvistettiin GUS-entsyymiaktiivisuusmäärittelyksellä 5 potilaalla, genotyyppityksellä 3 potilaalla ja sekä entsyymimäärittelyksellä että genotyyppityksellä 4 potilaalla. MPS VII -potilaat, jotka saivat hematopoeettisia kantasoluja sisältävän transplantaatiohoitoa, suljettiin pois tästä tutkimuksesta. MPS VII -potilaiden äärimmäisen pieni populaatio maailmanlaajuisesti edellytti sen, että kaikki potilaat, jotka kykenivät osallistumaan tähän kliiniseen tutkimukseen, rekrytoitiin mukaan ja tämä sai aikaan erittäin vaihtelevan ryhmän. Kliinisiä päätetapahtumia ei voitu arvioida joillakin potilailla taudin etenemisen, potilaan iän tai kognition tason johdosta (23:a 72 arvioinnista [~32 %] 6 domeenissa 12 potilaalla ei voitu arvioida lähtötilanteesta).

Ensisijainen päätetapahtuma oli virtsaan erittyvän GAG:n (dermataanisulfaatti, DS) määrän vähentyminen prosentteina, kun verrattiin arvoa ennen vestronidaasi alfan antoa ja 24 viikon vestronidaasi alfa -hoidon jälkeen. Tärkeä toissijainen päätetapahtuma oli multi-domain clinical responder index (MDRI) -pistemäärä, joka koostuu kuudesta domeenista [kuuden minuutin kävelytesti (6MWT), nopea vitaalikapasiteetti (FVC), olkapään fleksio, näöntarkkuus, Bruininks-Oseretsky-mittari (BOT-2) hieno- ja karkeamotoristen taitojen arvioimiseen] 24 viikon hoidon jälkeen ja väsymyksen kokonaispistemäärä mitattuna asteikolla Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL).

Pienimmät merkittävät erot (MID:t) määriteltiin ennalta kuudelle MDRI-domeenille sekä väsymykselle, nämä ovat: 6MWT ( $\geq 23$  metrin ja  $\geq 10$  %:n muutos lähtötilanteesta), FVC (5 %:n absoluuttinen muutos tai 10 %:n suhteellinen muutos lähtötilanteesta ennustetussa arvossa FVC%enn.), olkapään fleksio (20 asteen muutos molempien olkapäiden liikeradassa), näön tarkkuus (3 riviä, korjattu, molemmat silmät), BOT-2 hienomotorinen (hienomotorinen tarkkuus: muutos 0,72

ja kätevyys: muutos 1,47), BOT-2 karkeamotorinen (tasapaino: 0,57 ja juoksunopeus ja ketteryys: 0,59) ja väsymys (10 pistettä kokonaispistemäärästä).

#### *Ensisijainen päätetapahtuma: uGAG:n väheneminen*

24 viikon pituisen vestronidaasi alfalla suoritettujen hoidon jälkeen saatiin aikaan nopea ja pitkäaikainen, hyvin merkitsevä väheneminen uGAG (DS) -erityksessä LS-keskiarvon ( $\pm$ keskivirhe) prosentuaalisen muutoksen ollessa -64,82 % ( $\pm$ 2,468 %) ( $p < 0,0001$ ). Kaikki 12 potilasta vastasivat hoitoon. Tämä määriteltiin ennalta  $\geq 50$  %:n alenemiseksi uGAG-arvossa vähintään yhdellä käynnillä ensimmäisten 24 hoitoviikon aikana. Lisäksi uGAG-vasteessa (muutos prosentteina tutkimusviikosta 0 alkaen) näkyy suuruusluokaltaan samanlainen aleneminen uGAG:ssa kaikissa ryhmissä aktiivihoitoon vaihtamisen jälkeen. uGAG (DS) -arvon väheneminen, jota havaittiin tutkimuksessa 301, säilyi kun potilaat ( $n=12$ ) siirtyivät jatkotutkimukseen 202 ja saivat vestronidaasi alfaa enintään yhteensä 3,6 vuoden ajan kahden tutkimuksen aikana. uGAG DS -erityksen vähentyminen saavutettiin siten, että pienimpien neliösummien (LS) keskiarvon (keskivirhe) prosentuaalinen muutos oli -62 % (4,9 %) tutkimuksen 202 viikon 0 kohdalla ja -58 % (7,2 %) viikon 48 kohdalla ( $n=10$ ). Potilailla, jotka jatkoivat tutkimuksen 202 viikon 48 jälkeen, uGAG DS -arvo oli vähentynyt keskimäärin prosentuaalisesti yli 70 % kaikkien myöhempien arviointikäyntien kohdalla tutkimuksen 202 viikkoon 144 saakka ( $n=4$ ).

#### *Tärkeät toissijaiset päätetapahtumat: Multi-Domain Clinical Responder Index (MDRI) ja 6 minuutin kävelytesti (6MWT)*

Kliinisten (toissijaisten) päätetapahtumien osalta todettiin hyödyllisiä vasteita joskaan ei kaikilla potilailla. 24 viikon vestronidaasi alfa -hoidon jälkeen tutkimuksessa 301, MDRI-kokonaistulokset, sekä ennalta määrätyt että post-hoc (6 MDRI-domeenia plus väsymysdomeeni) -analyysit, olivat positiivisia ja niissä nähtiin lisäys +0,5 domeenia ( $p = 0,0527$ ) ja vastaavasti +0,8 domeenia ( $p = 0,0433$ ) väsymys mukaan lukien (t-testi). Niiden potilaiden osalta, jotka jatkoivat tutkimukseen 202, keskimääräinen (keskihajonta) MDRI-indeksin tulosten kohentuminen havaittiin viikon 24 kohdalla (+0,7 [1,01] domeenia) ja viikon 48 kohdalla (+0,9 [1,30] domeenia).

6 minuutin kävelytestin osalta välimatka oli lisääntynyt lähtötilanteesta hoitoviikon 24 kohdalla tutkimuksessa 301 pienimpien neliösummien keskiarvona ( $\pm$ keskivirhe) 20,8 m ( $\pm$ 16,75) yhdeksällä potilaalla, jotka pystyivät suorittamaan arvioinnin lähtötilanteessa ja vähintään yhdellä lähtötilanteen jälkeisellä käynnillä. Kuudelta potilaalta saatiin 6 minuutin kävelytestin tulos hoitoviikon 24 kohdalla. Kolme näistä potilaista (50 %) täytti ennalta määritellyn MID:n hoitoviikon 24 kohdalla. Heidän kävelynsä oli kohentunut 65 metrillä, 80 metrillä ja 83 metrillä. Niistä potilaista, jotka jatkoivat tutkimukseen 202, kahdeksan potilasta pystyi suorittamaan 6 minuutin kävelytestin viikon 48 kohdalla. 6 minuutin kävelytestin tuloksissa keskimääräinen välimatka oli 308,4 m (vaihteluväli 80–556) ja keskimääräinen (keskivirhe) välimatkan lisääntyminen tutkimuksen 301 lähtötilanteesta oli 19,0 m (16,4 m).

#### Muita tutkimuksia

Tutkimus UX003-CL201 (johon viitataan nimellä 201) oli yksihaarainen, avoin annostutkimus, johon rekrytoitiin kolme MPS VII -potilasta, joiden ikä oli 5–25 vuotta. 120:n vestronidaasi alfalle altistumisviikon jälkeen yhdellä potilaalla nopea vitaalikapasiteetti (FVC% ennustettu) parani keuhkotutkimuksessa 21 % lähtötilanteeseen verrattuna, minkä lisäksi 6MWT-testin tulos parani 105 metriä. Kahdella muulla potilaalla lähtötilanteen hepatosplenomegalia pieneni maksan tilavuuden suhteen (24 % ja 53 %) ja pernan tilavuuden suhteen (28 % ja 47 %) 36 hoitoviikon jälkeen.

Tutkimus UX003-CL203 (johon viitataan nimellä tutkimus 203) oli avoin, kontrolloimaton yksihaarainen tutkimus, johon rekrytoitiin kahdeksan potilasta, jotka olivat iältään alle 5-vuotiaita. Potilaille annettiin 4 mg/kg vestronidaasi alfaa kahden viikon välein 48 viikkoa (varsinainen hoitajakso) ja lisäksi enintään 240 viikkoa (valinnainen lisähoitajakso). Tutkimuksessa arvioitiin virtsan GAG-erityksen vähentymistä, kasvunopeutta ja hepatosplenomegaliaa.

### *uGAG:n väheneminen*

Vestronidaasi alfa -hoito aiheutti nopean, kestävän ja tilastollisesti merkitsevän ( $p < 0,0001$ ) uGAG DS -erittymisen vähenemisen, jonka LS-keskiarvon (SE) muutos prosentteina oli -60 % (6,6) viikolla 4, joka säilyi tasolla -61 % (6,4) viikolla 48. Potilaiden, jotka osallistuivat lisähoitojaksoon viikkoon 132 asti, uGAG DS -tasot vähenivät tätäkin enemmän.

### *Kasvu*

Lähtötilanteessa kaikkien 8 potilaan kasvu oli häiriintynyt. Seisoma-asennon pituuden z-pisteiden keskiarvo (SD) parantui lähtötilanteeseen nähden +0,196 (0,30) viikolla 48. Ei-merkitsevä suuntaus parempaan kasvunopeuteen oli havaittavissa vestronidaasi alfa -hoidon jälkeen: lähtötilanteen z-pisteiden keskiarvosta (SD) -2,59 (1,49) lähtötilanteen jälkeiseen keskiarvoon -0,395 (2,10) ( $p = 0,27$ ).

### *Hepatomegalia*

Kaikilla potilailla, joilla hepatomegalia arvioitiin ultraäänitutkimuksella lähtötilanteessa ( $n=3/8$ ), maksan koko oli pienentynyt normaalin rajoihin (iän ja sukupuolen mukaisesti arvioituna) ennen tutkimuksen päättymistä.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Vestronidaasi alfan farmakokinetiikkaa arvioitiin kaikkiaan 23 MPS VII -potilaalla, mukaan lukien 19 pediatria potilasta ja 4 aikuista 3 kliinisessä tutkimuksessa. Kahden viikon välein annettun toistuvan annoksen 4 mg/kg jälkeen seerumin maksimipitoisuus ( $C_{max}$ ) oli  $17,3 \pm 9,6 \mu\text{g/ml}$  (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta, vaihteluväli: 4,7–35,7  $\mu\text{g/ml}$ ) ja käyrän alle jäävä alue ajasta nolla viimeiseen mitattavissa olevaan pitoisuuteen ( $AUC_{0-t}$ ) oli  $50,9 \pm 32,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta, vaihteluväli: 17,4–153  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ). Vestronidaasi alfan farmakokinetiikka on ajasta riippumaton toistuvalla annoksella. Rajoitetut vakaan tilan farmakokineettiset tulokset viittaavat siihen, että vestronidaasi alfalle altistuminen lisääntyy annoksesta riippuvaisella tavalla annosalueella 1–4 mg/kg joka toinen viikko.

### Jakautuminen

Toistuvan kahden viikon välein annetun annoksen 4 mg/kg jälkeen MPS VII -potilailla kokonaisjakautumatilavuuden ( $V_{ss}$ ) keskiarvo  $\pm$  keskihajonta oli  $0,26 \pm 0,13 \text{ l/kg}$  (vaihteluväli: 0,10–0,60 l/kg).

### Biotransformaatio

Vestronidaasi alfa on rekombinanttinen ihmisen entsyymi ja näin ollen se eliminoituu proteolyyttisen hajoamisen tuloksena pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi.

### Eliminaatio

Toistuvan kahden viikon välein annetun annoksen 4 mg/kg jälkeen MPS VII -potilailla kokonaispuhdistuman (CL) keskiarvo  $\pm$  keskihajonta oli  $0,079 \pm 0,045 \text{ l/h/kg}$  (vaihteluväli: 0,038–0,20 l/h/kg); eliminaation puoliintumisajan ( $t_{1/2}$ ) keskiarvo  $\pm$  keskihajonta oli  $2,6 \pm 0,6$  tuntia (vaihteluväli: 0,9–3,6 tuntia).

### *Erittyminen*

Ihmisillä ei ole suoritettu erittymistutkimuksia. Vestronidaasi alfan ei odoteta eliminoituvan munuaisten ja ulosteiden kautta erittymällä.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Konventionaaliset tutkimukset, jotka koskivat farmakologista turvallisuutta, kerta-annostoksisuutta rotilla, toistuvan annostuksen toksisuutta MPS VII -hiirillä ja nuorilla apinoilla, hedelmällisyyttä tai alkion tai sikiön kehittymistä rotilla tai kaneilla ja syntymää edeltävää ja syntymän jälkeistä kehitystä rotilla, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty vestronidaasi alfalla.

Vaikutusmekanismin perusteella rhGUS:n ei odoteta olevan tuumorigeeninen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti

Natriumkloridi

Histidiini

Polysorbaatti 20

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta kohdassa 6.6 mainittuja valmisteita.

### 6.3 Kesto aika

36 kuukautta

Laimentamisen jälkeen: Laimennetun lääkevalmisteen on osoitettu olevan käytössä kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili korkeintaan 36 tunnin ajan jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C, jota seuraa korkeintaan 6 tunnin ajanjakso huoneenlämpötilassa korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisen turvallisuuden kannalta laimennettu valmiste on käytettävä heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta niiden ei normaalisti pitäisi olla yli 36 tuntia lämpötilassa 2–8 °C, jota seuraa korkeintaan 6 tunnin ajanjakso huoneenlämpötilassa korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön lasipullo (Ph. Eur. tyyppi I) ja kumitulppa, jossa fluorihartsipäällyste, sekä alumiinisuojuus, jossa poistettava muovikansi.

Pakkauskoko: 1 injektio-pullo sisältää 5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jokainen Mepsevii-pullo on kertakäyttöinen. Mepsevii on laimennettava injektionesteisiin käytettävällä natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) käyttäen aseptista menetelmää, alla kuvattujen vaiheiden mukaisesti. Laimennettu infuusioliuos on annettava potilaille käyttämällä vain vähän proteiinia sitovaa infuusiopussia ja infuusiosarjaa (voidaan käyttää di(2-etyyliheksyyli)ftalaattia

[DEHP] sisältämätöntä pussia). On suositeltavaa käyttää infuusiosarjaa, jossa on letkunsisäinen, vain vähän proteiinia sitova 0,2 µm:n suodatin.

1. Määritä laimennettävien pullojen lukumäärä potilaan todellisen painon ja suositeltavan annoksen (4 mg/kg) perusteella käyttäen seuraavia laskelmia (a–b):
  - a. Kokonaisannos (mg) = potilaan paino (kg) x 4 mg/kg (suositeltu annos)
  - b. Pullojen kokonaismäärä = kokonaisannos (mg) jaettuna 10 mg/pullo
2. Pyöristä seuraavaan kokonaiseen pulloon ja ota tarvittava määrä pulloja (ks. taulukko 2) jääkaapista ja anna niiden lämmitä huoneenlämpötilaan (korkeintaan 25 °C). Älä lämmitä, kuumenna mikroaaltouunissa tai ravistele pulloja.
  - a. Lasketun annoksen tilavuus (ml) = kokonaisannos (mg), jaettuna pitoisuudella 2 mg/ml
3. Laimenna laskettu annos laskimoon antoa varten 1:1 käyttäen samansuuruisia määriä injektioneesteisiin / laskimonsisäiseen infuusioon käytettävää natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %). Infuusion kokonaistilavuus perustuu Mepsevii-valmisteen kokonaisannokseen ja -tilavuuteen (ks. taulukko 2). Edellä laskettu annos, joka on laimennettu suhteessa 1:1 injektioneesteisiin käytettävällä natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %), on lisättävä uuteen, tyhjään infuusiopussiin. Laimennoksen valmistelu on tehtävä huoneenlämpötilassa.
4. Ennen Mepsevii-valmisteen ottamista pullosta tarkista silmämääräisesti, ettei pullossa ole hiukkasia tai värimuutoksia. Mepsevii-infuusiokonsentraatin pitää olla väritön tai hieman keltainen. Älä käytä liuosta, jos sen väri on muuttunut tai jos siinä näkyy hiukkasia.
5. Vedä hitaasti Mepsevii-valmiste asianmukaisesta määrästä pulloja. Varo ravistelemasta pulloja liikaa. Vältä vetämästä ruiskuun ilmaa. Vältä vaahtoamista. On käytettävä riittävän suurta neulaa (18 G), jotta liuoksessa on mahdollisimman vähän kuplia.
6. Lisää Mepsevii hitaasti infuusiopussiin. Varo ravistelemasta nestettä. Lisää neste nesteeseen, välttämällä kuplia ja turbulenssia.
7. Keinuttele varovasti infuusiopussia, jotta Mepsevii jakautuu oikein. Älä ravistele liuosta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**Taulukko 2. Suositeltu infuusionopeus potilaan painon mukaan Mepsevii-valmisteen antamiseksi suositeltuna annoksena 4 mg/kg**

Potilaan painoalue (kg)	Mepsevii-valmisteen kokonaismäärän annosalue (mg)	Mepsevii-valmisteen kokonaismäärä (pyöristetty) (ml)	Mepsevii-pullojen kokonaismäärä	Infuusion kokonaistilavuus (infusoitu 4 tunnin aikana) (ml)	Infuusionopeus 1. tunnin aikana (2,5 %) (ml/h)	Infuusionopeus seuraavien 3 tunnin aikana (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

Potilaan painoalue (kg)	Mepsevii- valmisteen kokonais- määrän annosalue (mg)	Mepsevii- valmisteen kokonais- määrä (pyöristetty) (ml)	Mepsevii- pullojen kokonais- määrä	Infuusion kokonais- tilavuus (infusoitu 4 tunnin aikana) (ml)	Infuusio- nopeus 1. tunnin aikana (2,5 %) (ml/h)	Infuusionopeus seuraavien 3 tunnin aikana (97,5 %/3) (ml/h)
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. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1301/001

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. elokuuta 2018

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmistelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN  
JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON  
POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Pitkäaikaistietojen saamiseksi Mepsevii-hoidon tehokkuudesta ja turvallisuudesta sekä mukopolysakkaridoosi VII:n tutkimiseksi kokonaisvaltaisesti, mukaan lukien kliinisten ilmenemismuotojen vaihtelu, eteneminen ja luonnollinen kulku, myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset tutkimuksesta, joka perustuu mukopolysakkaridoosi VII:tä sairastavien potilaiden seurantaohjelmasta peräisin olevaan riittävään tiedonlähteeseen.	Vuosittaisen uudelleenarvioinnin osana lähetettävät raportit

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mepsevii 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
vestronidaasi alfa

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen ml steriiliä konsentraattia sisältää 2 mg vestronidaasi alfaa. Jokainen 5 ml:n pullo konsentraattia sisältää 10 mg vestronidaasi alfaa (10 mg/5 ml).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti  
Natriumkloridi  
Histidiini  
Polysorbaatti 20  
Injektionesteisiin käytettävä vesi  
Sisältää natriumia, katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
1 pullo (5 ml)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kertakäyttöön.  
Annetaan laimentamisen jälkeen laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytettävä jääkaapissa.  
Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1301/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**5 ml:n PULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Mepsevii 2 mg/ml steriili konsentraatti  
vestronidaasi alfa  
Käytetään laimentamisen jälkeen laskimonsisäisesti.

**2. ANTOTAPA**

Kertakäyttöön.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

10 mg/5 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Mepsevii 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten** vestronidaasi alfa

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Mepsevii on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Mepsevii-valmistetta
3. Miten Mepsevii-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mepsevii-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Mepsevii on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Mepsevii on**

Mepsevii sisältää entsyymiä nimeltä vestronidaasi alfa. Tämä kuuluu lääkeryhmään nimeltä entsyymikorvaushoidot. Sitä käytetään aikuisilla ja kaikenikäisillä lapsilla, joilla on MPS VII, hoitamaan sairauden ei-neurologisia oireita (mukopolysakkaridoosi VII, tunnetaan myös nimellä Slyn oireyhtymä).

##### **Mitä MPS VII on**

MPS VII on perinnöllinen sairaus, jossa keho ei tuota beetaglukuronidaasi-nimistä entsyymiä.

- Tämä entsyymi auttaa elimistöä pilkkomaan mukopolysakkaridi-nimisiä sokereita.
- Mukopolysakkarideja muodostuu kehossa, ja ne auttavat rakentamaan luita, rustoa, ihoa ja jänteitä.
- Näitä sokereita kierrätetään kaiken aikaa – uusia tehdään ja vanhoja hajotetaan.
- Jos beetaglukuronidaasia ei ole tarpeeksi, näiden sokerien osasia kerääntyy soluihin, mikä johtaa kehon vaurioitumiseen.

##### **Miten Mepsevii toimii**

Tämä lääke korvaa beetaglukuronidaasia – tämä auttaa hajottamaan sokereita, jotka kertyvät MPS VII -potilaiden kudoksiin.

- Hoito voi parantaa sairauden monia merkkejä ja oireita, kuten kävelyvaikeuksia ja väsymystä.

Hoidon aloittaminen varhain lapsilla voi pysäyttää sairauden pahenemisen ja vähentää pysyviä vaurioita.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Mepsevii-valmistetta

### Sinulle ei saa antaa Mepsevii-valmistetta

- jos sinulla on koskaan ollut vaikea allerginen reaktio vestronidaasi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineosalle (lueteltu kohdassa 6).

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Mepsevii-valmistetta.

Vestronidaasi alfa -hoidon vaikutukset tulee arvioida säännöllisesti ja hoidon keskeyttämistä on harkittava tapauksissa, joissa ei havaita selviä hyötyjä (esim. taudin stabiloituminen). Hoidon keskeyttäminen voi aiheuttaa kliinisen tilan merkittävän heikkenemisen.

On otettava huomioon, ettei vestronidaasi alfian antaminen vaikuta palautumattomiin komplikaatioihin (esim. luuston epämuodostumiin).

### Haittavaikutukset

- Voit saada haittavaikutuksia Mepsevii-valmisteen antamisen yhteydessä tai sitä seuraavan päivän aikana. Näitä haittavaikutuksia kutsutaan infuusioreaktioiksi, koska ne johtuvat lääkkeen infuusiosta (tiputuksesta). Näitä voivat olla mm. allerginen reaktio (ks. kohta 4). Jos saat infuusioreaktion, **kerro siitä heti lääkärillesi**.
- Jos sinulla on allerginen reaktio infuusion aikana, lääkäri voi hidastaa tai keskeyttää infuusion. Lääkäri saattaa antaa (tai on saattanut antaa) sinulle myös muita lääkkeitä allergisen reaktion hoitoon, kuten antihistamiinia tai kortikosteroidia, tai kuumelääkettä kuumeen vähentämiseksi.

### Muita oireita

- Jos tunnet kipua kaulassa tai selässä, käsivarret tai sääret tuntuvat puutuneilta tai et pysty hallitsemaan virtsaamistasi tai ulostamistasi, **kerro tästä heti lääkärille**. Nämä ongelmat voivat olla sairauden merkkejä ja ne voivat johtua selkäyttimeen kohdistuvasta paineesta.

### Muut lääkevalmisteet ja Mepsevii

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

### Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Sinulle ei anneta Mepsevii-valmistetta, jos olet raskaana, ellei hoito ole selvästi välttämätöntä. Keskustele lääkärin kanssa siitä, ovatko Mepsevii-valmisteen käytön hyödyt suurempia kuin sikiöön kohdistuvat mahdolliset riskit. Tämä on tärkeää, koska Mepsevii-valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole olemassa tietoja.

Ei tiedetä, erittyykö Mepsevii rintamaitoon, mutta lääkkeen ei odoteta siirtyvän vauvaan. Keskustele lääkärin kanssa siitä, ovatko Mepsevii-valmisteen käytön hyödyt imetyksen aikana suurempia kuin vauvaan kohdistuva mahdollinen riski.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

On epätodennäköistä, että Mepsevii-valmiste vaikuttaisi kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

### Mepsevii sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 17,8 mg natriumia (ruokasuolan pääraaka-aine) kussakin 5 ml:n pullossa, ja lääke annetaan käyttämällä natriumkloridia 9 mg/ml laimentimena. Näin ollen kukin annettu pullollinen vastaa 1,8 % aikuisten natriumin enimmäissaantisuosituksesta. Ota tämä huomioon, jos noudatat vähänatriumista ruokavaliota.

### 3. Miten Mepsevii-valmistetta annetaan

Mepsevii-hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri.

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Mepsevii-valmistetta sinulle infuusiona (tiputuksena) laskimoon.
- Lääke on laimennettava ennen sen antamista.
- Lääkäri saattaa antaa (tai on saattanut antaa) sinulle myös joitakin lääkkeitä allergisen reaktion hoitoon, kuten antihistamiinia tai kortikosteroidia, tai kuumelääkettä kuumeen vähentämiseksi.

#### Annos

Saamasi annos riippuu painostasi.

- Suositeltu annos on 4 mg per painokilo.
- Annos annetaan kahden viikon välein tiputuksena laskimoon (infuusiona).
- Jokainen infuusio annetaan noin 4 tunnin aikana.

#### Jos sinulle annetaan enemmän Mepsevii-valmistetta kuin sinulle pitäisi antaa

Mepsevii-valmisteen antaa sinulle lääkäri ja hän valvoo antoa. Hän varmistaa, että on annettu oikea annos, ja ryhtyy tarvittaessa toimenpiteisiin.

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia nähtiin enimmäkseen lääkkeen antamisen yhteydessä tai vuorokauden sisällä infuusiosta (infuusioreaktiot).

**Kerro heti lääkärillesi**, jos huomaat mitään seuraavista haittavaikutuksista – voit tarvita välitöntä lääkärinhoitoa:

**Hyvin yleiset** haittavaikutukset (useammalla kuin yhdellä ihmisellä 10:stä):

- Vaikea allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio) – vaikean allergisen reaktion oireita voivat olla mm. hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet ja kasvojen ja kielen turpoaminen. Lääkäri saattaa antaa (tai on saattanut antaa) sinulle muita lääkkeitä allergisen reaktion hoitoon, kuten antihistamiinia tai kortikosteroidia, tai kuumelääkettä kuumeen vähentämiseksi.
- Nokkosihottuma (urtikaria)
- Ihottuma
- Turpoaminen infuusiokohdassa, mukaan lukien vuoto kudokseen laskimon ympärillä (infuusiokohdan turpoaminen tai infuusiokohdan ekstravasaatio)

**Yleiset** haittavaikutukset (enintään yhdellä ihmisellä 10:stä):

- Ihon kutina (pruritus)
- Löysät ulosteet (ripuli)
- Kuume, johon liittyy tahattomia kasvojen tai raajojen lihassupistuksia (kuumekouristus)

#### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäri. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Mepsevii-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

### Avaamattomat pullot:

- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- Ei saa jäätyä.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Mepsevii sisältää

- Vaikuttava aine on vestronidaasi alfa. Jokainen ml konsentraattia sisältää 2 mg vestronidaasi alfaa. Jokainen 5 ml:n pullo konsentraattia sisältää 10 mg vestronidaasi alfaa.
- Muut aineosat ovat natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, histidiini, polysorbaatti 20 ja injektioneesteisiin käytettävä vesi (katso natriumia koskevia tietoja kohdan 2 osasta ”Mepsevii sisältää natriumia”).

### Mepsevii-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Mepsevii toimitetaan infuusiokonsentraattina, liuosta varten (steriili konsentraatti). Väritön tai hieman keltainen konsentraatti, jossa ei saa näkyä hiukkasia. Se toimitetaan kirkkaassa lasipullossa, jossa on kumitulppa, alumiinisuojaus ja muovikorkki.

Pakkauskoko: 1 5 ml:n pullo

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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, XI**

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

**FR**

Ultragenyx France SAS, FR

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV**

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

---