

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mepsevii 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml concentraat bevat 2 mg vestronidase alfa\*. Elke injectieflacon van 5 ml concentraat bevat 10 mg vestronidase alfa.

\*Vestronidase alfa is een recombinante vorm van humaan bèta-glucuronidase (rhGUS) en wordt geproduceerd met behulp van recombinante DNA-technologie in een cultuur van ovariumcellen van de Chinese hamster.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 17,8 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).  
Kleurloze tot lichtgele oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Mepsevii is geïndiceerd voor de behandeling van niet-neurologische verschijnselen van mucopolysaccharidose VII (MPS VII; slyndroom).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van patiënten met MPS VII of andere erfelijke stofwisselingsstoornissen. Vestronidase alfa moet worden toegediend door een goed opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die om kan gaan met medische noodgevallen.

### Dosering

De aanbevolen dosis vestronidase alfa is 4 mg/kg lichaamsgewicht, die elke twee weken wordt toegediend via een intraveneuze infusie.

Om het risico van overgevoeligheidsreacties te beperken, moet 30-60 minuten vóór aanvang van de infusie een niet-sederend antihistaminicum met of zonder antipyreticum worden toegediend (zie rubriek 4.4). Als de patiënt op dat moment een acute febrile of respiratoire ziekte heeft, moet een infusie worden vermeden.

## *Bijzondere populaties*

### Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van vestronidase alfa bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Voor deze patiënten wordt geen alternatief doseringsschema aanbevolen (zie rubriek 5.1).

### Nier- en leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van vestronidase alfa bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis zijn niet geëvalueerd. Voor deze patiënten wordt geen alternatief doseringsschema aanbevolen.

### Pediatrische patiënten

De dosering voor pediatrische patiënten is dezelfde als voor volwassenen. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en rubriek 5.1.

### Wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Het totale verdunde volume van de oplossing voor infusie moet over een periode van ongeveer 4 uur worden toegediend met behulp van een schema voor infusiesnelheid.

De infusiesnelheid moet als volgt zijn: in het eerste uur wordt 2,5% van het totale volume geïnfundeerd, waarna de rest over de daaropvolgende drie uur wordt geïnfundeerd. Er moet rekening worden gehouden met dode ruimte in de lijnen om ervoor te zorgen dat 2,5% van het totale infusievolume tijdens het eerste uur van de infusie aan de bloedstroom van de patiënt wordt afgegeven. De laagste aan de patiënt toegediende snelheid in het klinische ontwikkelingsprogramma was 0,5 ml/uur tijdens de eerste 30 minuten van de infusie, gevolgd door 1 ml/uur over de volgende 30 minuten; tijdens het eerste uur was het kleinste totale volume dus gelijk aan 0,75 ml.

Spoel de lijn met vestronidase alfa niet door om te voorkomen dat een snelle enzymbolus wordt geïnfundeerd. Door de lage infusiesnelheid mag aanvullend natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie worden toegevoegd via een afzonderlijke lijn (piggyback of Y-slang) om voldoende intraveneuze flow in stand te houden. Na het eerste uur kan de snelheid worden verhoogd om de rest van de oplossing voor infusie volgens de aanbevolen snelheidsrichtlijnen in tabel 2 over een periode van 3 uur te infunderen, zoals verdragen wordt.

De infusiesnelheid kan in geval van overgevoelighedsreacties worden verlaagd, tijdelijk onderbroken of stopgezet (zie rubriek 4.4).

Infundeer Mepsevii niet met andere geneesmiddelen in de infusieslang. De compatibiliteit met andere geneesmiddelen is niet geëvalueerd.

## **4.3 Contra-indicaties**

Levensbedreigende overgevoeligheid (anafylactische reactie) voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De effecten van behandeling met vestronidase alfa moeten regelmatig worden geëvalueerd en in gevallen waarbij geen duidelijke voordelen (waaronder stabilisatie van de verschijnselen van de ziekte) worden waargenomen, moet overwogen worden de behandeling te staken. Stopzetting van de behandeling kan leiden tot aanzienlijke verslechtering van de klinische toestand van de patiënt.

Aangezien schade aan eindorganen met de tijd toeneemt, wordt het voor de behandeling steeds moeilijker de schade om te keren of tot verbeteringen te leiden. De behandelend arts moet erop letten dat de toediening van vestronidase alfa geen nadelige invloed heeft op de onomkeerbare complicaties (bijvoorbeeld misvormingen van het skelet).

Bij de blootstelling waargenomen bij de mens, wordt niet verwacht dat vestronidase alfa de bloed-hersenbarrière passeert en bijgevolg is het niet waarschijnlijk dat het invloed heeft op de neurologische verschijnselen van de ziekte.

#### Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie

Met vestronidase alfa is melding gemaakt van ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie. Daarom moet gepaste medische ondersteuning bij de hand zijn wanneer vestronidase alfa wordt toegediend.

Als de patiënt op dat moment een acute febrile of respiratoire ziekte heeft, moet een infusie worden vermeden.

Het wordt aanbevolen om 30-60 minuten vóór aanvang van de infusie premedicatie met niet-sederende antihistaminica met of zonder antipyretica toe te dienen (zie rubriek 4.2).

Het is belangrijk dat vestronidase alfa wordt toegediend volgens het aanbevolen schema voor infusiesnelheid (zie tabel 2 in rubriek 6.6).

Als ernstige overgevoeligheidsreacties optreden, moet de infusie van vestronidase alfa onmiddellijk worden gestaakt en moet een gepaste behandeling worden ingesteld. De behandeling van overgevoeligheidsreacties moet gebaseerd worden op de ernst van de reactie en omvat een tijdelijke onderbreking of stopzetting van de infusie en/of toediening van aanvullende antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroiden voor lichte tot matige reacties. Overwogen dient te worden om snel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie toe te dienen bij een verlaagde bloeddruk en zuurstof bij hypoxie. Patiënten moeten gedurende ten minste 60 minuten na afloop van de infusie van vestronidase alfa worden geobserveerd.

Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van de tekenen en symptomen van overgevoeligheidsreacties en geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als dergelijke tekenen en symptomen optreden. De risico's en voordelen van het opnieuw toedienen van vestronidase alfa na een ernstige overgevoeligheidsreactie moeten tegen elkaar worden afgewogen.

#### Ruggenmergcompressie/cervicale ruggenmergcompressie

Ruggenmergcompressie of cervicale ruggenmergcompressie is een bekende en ernstige complicatie van MPS VII. Tijdens enzymvervangende therapie kan ruggenmergletsel optreden door de verbeterde mobiliteit van de hals en wervelkolom. Patiënten met MPS VII die vestronidase alfa krijgen, moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ruggenmergcompressie of instabiliteit van de hals, met inbegrip van nek- of rugpijn, zwakte in ledematen, veranderingen in reflexen, of urine- en fecale incontinentie. Onmiddellijke instelling van een gepaste klinische behandeling is geboden.

#### Natriumarm dieet

Dit geneesmiddel bevat 17,8 mg natrium per injectieflacon en wordt toegediend in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie (zie rubriek 6.6). Voor elke toegediende injectieflacon, met inbegrip van het overeenkomende volume verdunningsmiddel, bedraagt de inname van natrium 35,5 mg. Deze hoeveelheid komt overeen met 1,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname voor natrium (2 g). Geoordeeld wordt dat Mepsevii een hoog natriumgehalte heeft. Hiermee moet tijdens de verdunning van het geneesmiddel rekening worden gehouden voor patiënten met een zoutarm dieet of voor patiënten met congestief hartfalen die het gebruik van natrium en hun totale waterinname moeten beperken.

## Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Aangezien het een recombinant humaan eiwit betreft en de enzymatische werking binnen het lysosoom plaatsvindt, wordt niet verwacht dat vestronidase alfa interacties vertoont met andere geneesmiddelen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van vestronidase alfa bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek met vestronidase alfa duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, de embryofetale ontwikkeling of de prenatale en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van vestronidase alfa te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen de potentiële theoretische risico's voor de foetus.

#### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens van onderzoeken bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of vestronidase alfa in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar systemische blootstelling via de moedermelk wordt niet verwacht. Door het ontbreken van gegevens bij de mens, mag vestronidase alfa alleen worden toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft als het potentiële voordeel van vestronidase alfa voor de vrouw en het voordeel van borstvoeding voor het kind opwegen tegen de potentiële, theoretische risico's voor de zuigeling.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen beschikbaar over het effect van vestronidase alfa op de vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek met vestronidase alfa duiden niet op een invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Mepsevii heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De evaluatie van bijwerkingen was gebaseerd op de blootstelling van 23 patiënten in 4 klinische onderzoeken, in de leeftijd van 5 maanden tot 25 jaar, die elke twee weken tot maximaal 187 weken vestronidase alfa kregen in doses van maximaal 4 mg/kg. Negentien patiënten waren jonger dan 18 jaar.

De vaakst voorkomende bijwerkingen in 4 klinische onderzoeken bij 23 patiënten die behandeld werden met vestronidase alfa, waren rash (17,4%), urticaria (17,4%), extravasatie op de infusieplaats (17,4%), anafylactische reactie (13%), zwelling op de infusieplaats (8,7%), pruritus (8,7%) en diarree (8,7%). De meeste bijwerkingen waren licht of matig ernstig van aard. Er is een enkele

bijwerking van koortsstuij waargenomen bij één patiënt (4,3%); de patiënt herstelde zonder verdere gevolgen.

#### Bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer die gemeld zijn in 4 klinische onderzoeken bij 23 patiënten die behandeld werden met Mepsevii.

De bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij patiënten behandeld met Mepsevii**

| Systeem/orgaanklasse volgens MEDRA                    | Voorkeursterm (PT) volgens MedDRA                                       | Frequentie                     |
|---|---|--------------------------------|
| Immuunsysteemaandoeningen                             | Anafylactoïde reactie   | Zeer vaak                      |
| Zenuwstelselaandoeningen                              | Koortsstuij*  | Vaak                           |
| Maagdarmstelselaandoeningen                           | Diarree   | Vaak                           |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                        | Urticaria<br>Rash**<br>Pruritus   | Zeer vaak<br>Zeer vaak<br>Vaak |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Extravasatie op de infusieplaats***<br>Zwelling op de infusieplaats**** | Zeer vaak<br>Vaak              |

\* Raadpleeg de beschrijving van geselecteerde bijwerkingen voor meer informatie over de koortsstuij, gemeld bij 1 op de 23 patiënten uit de onderzoeken.

\*\* Rash betreft een groep voorkeurstermen voor huiduitslag: papulaire uitslag, pruritische uitslag, maculopapuleuse uitslag, papulae en maculae.

\*\*\* Extravasatie op de infusieplaats betreft één voorkeursterm voor extravasatie.

\*\*\*\* Eén bijwerking van perifere zwelling is opgenomen in de frequentie van zwelling van infuusplaats, aangezien het voorval werd geclassificeerd als een probleem met een intraveneuze katheter.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Koortsstuij

Eén patiënt die een dosis vestronidase alfa van 4 mg/kg ontving, kreeg een koortsstuij tijdens de behandeling in week 66, binnen 3 dagen na de vaccinatie tegen difterie, tetanus en pertussis. De infusie werd stopgezet, de patiënt kreeg anticonvulsiva, antipyretica en antibiotica, en de koortsstuij verdween. De patiënt kreeg vervolgens vestronidase alfa opnieuw toegediend, zonder recidief, en de behandeling met vestronidase alfa werd voortgezet. Dit voorval werd beoordeeld als mogelijk verband houdend met vestronidase alfa vanwege de tijdsrelatie met de infusie.

##### Immunogeniciteit

Achttien van de 23 patiënten (78%) in 4 klinische onderzoeken ontwikkelden antilichamen (ADA) tegen recombinante humane bèta-glucuronidase (rhGUS), van wie er tien bij ten minste één gelegenheid verdere neutraliserende antilichamen (NAb) ontwikkelden, maar dat gebeurde niet consistent in de tijd. Er is geen definitieve correlatie tussen de antilichaamtiter en de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen. Bij de meeste patiënten met chronische blootstelling werd een patroon van verzwakte immunogeniciteit gesuggereerd doordat antilichaamtiters bij voortzetting van de behandeling op den duur afnamen. De aanwezigheid van ADA (non-NAb en NAb) lijkt geen invloed te hebben op de afname in de farmacodynamische marker, glycosaminoglycanen in urine (uGAG's) en op de ontwikkeling van overgevoeligheidsreacties, waaronder infusiegerelateerde reacties.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### **4.9 Overdosering**

Er is geen ervaring met overdosering van vestronidase alfa. Voor de behandeling van bijwerkingen, zie rubriek 4.4 en 4.8.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Andere spijsverterings- en stofwisselingsmiddelen, enzymen, ATC-code: A16AB18

#### Werkingsmechanisme

Mucopolysaccharidose VII is een lysosomale stapelingsziekte die wordt gekenmerkt door een tekort aan bèta-glucuronidase (GUS), hetgeen leidt tot een opeenhoping van glycosaminoglycanen (GAG's) in cellen in het hele lichaam, waardoor weefsels en organen in meerdere systemen beschadigd raken.

Vestronidase alfa is een recombinante vorm van humaan GUS en is bedoeld om exogeen GUS-enzym te verstrekken dat in cellulaire lysosomen kan worden opgenomen, waarna de opgehoopte GAG's in de aangetaste weefsels kunnen worden afgebroken.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische programma voor vestronidase alfa omvatte 23 niet eerder behandelde patiënten met MPS VII in 4 klinische onderzoeken, in de leeftijd van 5 maanden tot 25 jaar, die elke twee weken tot maximaal 187 weken vestronidase alfa kregen in doses van maximaal 4 mg/kg. Negentien patiënten waren jonger dan 18 jaar.

#### Onderzoek 301 en 202

In een multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek met blinde start en één cross-over (onderzoek UX003-CL301, onderzoek 301 genoemd) kregen 12 patiënten met MPS VII gedurende 24 tot 48 weken elke twee weken 4 mg/kg vestronidase alfa. De patiënten werden op geblindeerde wijze naar 4 groepen gerandomiseerd: 3 patiënten kregen onmiddellijk vestronidase alfa gedurende 48 weken (groep A), 3 patiënten kregen een placebo gedurende 8 weken en vervolgens vestronidase alfa gedurende 40 weken (groep B), 3 patiënten kregen een placebo gedurende 16 weken en vervolgens vestronidase alfa gedurende 32 weken (groep C), en 3 patiënten kregen een placebo gedurende 24 weken en vervolgens vestronidase alfa gedurende 24 weken (groep D). Patiënten die waren opgenomen in onderzoek 301, kwamen in aanmerking voor overschakeling naar onderzoek UX003-CL202 (onderzoek 202 genoemd), een open-label verlengingsonderzoek waarin patiënten om de twee weken gedurende maximaal 144 weken aanvullende intraveneuze doses van 4 mg/kg vestronidase alfa kregen. Tien patiënten gingen onmiddellijk van het einde van onderzoek 301 door naar week 0 van onderzoek 202, terwijl de behandeling bij 2 patiënten (17%) is onderbroken voordat ze in onderzoek 202 werden opgenomen.

Van de 12 patiënten die in onderzoek CL301 waren opgenomen, waren er 4 mannelijk en 8 vrouwelijk. Hun leeftijd varieerde van 8 tot 25 jaar (mediaan 14 jaar). Negen patiënten waren jonger dan 18 jaar. De diagnose MPS VII werd bevestigd door een GUS-enzymactiviteitsassay voor 5 patiënten, door genotypering voor 3 patiënten en via zowel de enzymassay als genotypering voor

4 patiënten. Patiënten met MPS VII die therapie kregen met hemopoëtische stamceltransplantatie, werden van dit onderzoek uitgesloten. De wereldwijd extreem kleine populatie van patiënten met MPS VII maakte noodzakelijk dat alle patiënten die konden deelnemen aan dit klinische onderzoek werden opgenomen, waardoor de samenstelling van de groep in hoge mate variabel was. De klinische eindpunten waren bij sommige patiënten niet evalueerbaar vanwege de omvang van hun ziekte, hun leeftijd of hun cognitieve niveau (23 van de 72 evaluaties [~32%] in 6 domeinen waren voor 12 patiënten bij baseline niet-evalueerbaar).

Het primaire eindpunt was de procentuele afname in uitscheiding van GAG in de urine (dermatansulfaat, DS) vóór en na een behandeling met vestronidase alfa gedurende 24 weken. Het belangrijkste secundaire eindpunt was de score op de Multi-Domain Clinical Responder Index (MDRI), die uit zes domeinen bestaat [looptest van zes minuten (6MWT), geforceerde vitale capaciteit (FVC), schouderflexie, visuele scherpte, Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2) voor evaluatie van het functioneren van de fijne en grove motoriek], na een behandeling gedurende 24 weken en de totale vermoeidheidsscore zoals gemeten met de Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL).

Minimale belangrijke verschillen (minimal important differences, MID's) werden vooraf gespecificeerd voor de zes MDRI-domeinen plus vermoeidheid, te weten: 6MWT ( $\geq 23$  meter en  $\geq 10\%$  verandering ten opzichte van baseline), FVC (5% absolute verandering of 10% relatieve verandering ten opzichte van baseline in FVC%pred), schouderflexie (verandering van 20 graden in bewegingsbereik voor beide schouders), visuele scherpte (3 lijnen (gecorrigeerd, beide ogen)), BOT-2 fijne motoriek (precisie van fijne motoriek: verandering van 0,72; en handvaardigheid: verandering van 1,47), BOT-2 grove motoriek (evenwicht: 0,57, en rensnelheid en behendigheid: 0,59) en vermoeidheid (10 punten van de totaalscore).

#### *Primair eindpunt: vermindering van uGAG*

Na een behandeling van 24 weken met vestronidase alfa, werd een snelle en aanhoudende, in hoge mate significante afname in de uitscheiding van uGAG (DS) bereikt met een gemiddelde (gecorrigeerd en  $\pm$  SE) procentuele verandering van -64,82% ( $\pm 2,468\%$ ) ( $p < 0,0001$ ). Alle 12 patiënten waren responders, vooraf gespecificeerd als een afname in uGAG van  $\geq 50\%$  bij ten minste één bezoek gedurende de eerste 24 weken van behandeling. Bovendien vertoonde de uGAG-respons (% verandering ten opzichte van onderzoekswEEK 0) in alle groepen een vergelijkbare afname in uGAG na de cross-over naar de werkzame behandeling. De vermindering van uGAG (DS) die in onderzoek 301 was waargenomen, bleef behouden toen de patiënten ( $n=12$ ) doorgingen naar verlengingsonderzoek 202 en, verdeeld over de twee onderzoeken, in totaal tot 3,6 jaar met vestronidase alfa werden behandeld. Er werd een vermindering van de uitscheiding van uGAG (DS) bereikt met een gemiddelde (gecorrigeerd en  $\pm$  SE) procentuele verandering van -62% ( $\pm 4,9\%$ ) in week 0 van onderzoek 202 en van -58% ( $\pm 7,2\%$ ) in week 48 ( $n=10$ ) van onderzoek 202. Bij patiënten die na week 48 van onderzoek 202 nog in het onderzoek zaten, was de gemiddelde procentuele vermindering van uGAG (DS) meer dan 70% tijdens alle volgende beoordelingsbezoeken tot en met week 144 van onderzoek 202 ( $n=4$ ).

#### *Belangrijkste secundaire eindpunt: Multi-Domain Clinical Responder Index (MDRI) en 6-minutenwandelttest (6MWT)*

Voor de klinische (secundaire) eindpunten werden gunstige responsen waargenomen, hoewel niet bij alle patiënten. Na een behandeling met vestronidase alfa gedurende 24 weken in onderzoek 301 waren de algemene MDRI-resultaten, van zowel vooraf gespecificeerde als post-hocanalyses (6 MDRI-domeinen plus vermoeidheidsdomein), positief met een toename van respectievelijk +0,5 over de domeinen ( $p = 0,0527$ ) en +0,8 over de domeinen ( $p = 0,0433$ ), waaronder vermoeidheid (t-test). Voor de patiënten die doorgingen naar onderzoek 202 is over de MDRI-domeinen een gemiddelde (SD) verbetering waargenomen van +0,7 [1,01] bij week 24 en +0,9 [1,30] bij week 48.

Voor de 6MWT nam in onderzoek 301 de afstand vanaf de baseline tot behandelingsweek 24 toe met gemiddeld (gecorrigeerd en  $\pm$ SE) 20,8 m ( $\pm 16,75$  m), bij 9 patiënten die de test konden doen bij de



baseline en bij ten minste één bezoek na de baseline. Voor 6 patiënten was er bij behandelingsweek 24 een 6WMT-resultaat beschikbaar. Drie van deze patiënten (50%) voldeden aan de vooraf gedefinieerde MID voor behandelingsweek 24 en lieten een consistente verbetering van het lopen zien met waarden van 65 meter, 80 meter en 83 meter. Van de patiënten die doorgingen naar onderzoek 202 waren 8 patiënten in staat om de 6MWT bij week 48 te doen. Er werden blijvende 6MWT-verbeteringen waargenomen, met een gemiddelde afstand van 308,4 m (bereik: 80-556) bij een gemiddelde (SE) toename van 19,0 m (16,4 m) vanaf de baseline van onderzoek 301.

#### Andere onderzoeken

Onderzoek UX003-CL201 (onderzoek 201 genoemd) was een open-label, dosisverkenkend onderzoek met één groep waarin drie patiënten met MPS VII, in de leeftijd van 5 tot 25 jaar, werden opgenomen. Na een blootstelling aan vestronidase alfa van 120 weken vertoonde één patiënt een verbetering van 21% ten opzichte van baseline in geforceerde vitale capaciteit (FVC% voorspeld) op een longfunctietest naast een verbetering van 105 meter op de 6MWT. Twee andere patiënten met hepatosplenomegalie bij baseline hadden na 36 weken behandeling een afname in levervolume (24% en 53%) en miltvolume (28% en 47%).

Onderzoek UX003-CL203 (onderzoek 203 genoemd) was een lopend open-label, niet-gecontroleerd onderzoek met één groep waarin acht patiënten jonger dan 5 jaar die vestronidase alfa toegediend kregen werden opgenomen, die elke twee weken een dosis van 4 mg/kg kregen gedurende een behandelperiode van 48 weken en maximaal 240 aanvullende weken tijdens een optionele voortzettingsperiode. Tijdens de studie werden de afname in uitscheiding van GAG in de urine, de groeisnelheid en hepatosplenomegalie geëvalueerd.

#### *uGAG-vermindering*

De behandeling met vestronidase alfa resulteerde in een snelle en aanhoudende, significante ( $p < 0,0001$ ) vermindering van de uitscheiding van uGAG DS, met een LS-gemiddelde (SE) procentverandering van -60% (6,6) bij week 4, die aanhield en -61% (6,4) bedroeg bij week 48. De patiënten die de voortzettingsperiode tot week 132 zijn ingegaan, hebben een verdere vermindering van de uGAG DS ervaren.

#### *Groei*

Bij de baseline hadden alle 8 patiënten een verminderde groei. De gemiddelde (SD) z-score van lengte verbeterde ten opzichte van de baseline met +0,196 (0,30) bij week 48. Een niet-significante trend in de richting van verhoogde groeisnelheid is waargenomen na behandeling met vestronidase alfa, van een gemiddelde (SD) z-score van -2,59 (1,49) bij de baseline naar -0,392 (2,10) post-baseline ( $p=0,27$ ).

#### *Hepatomegalie*

Alle patiënten met hepatomegalie, vastgesteld door middel van een echografie bij de baseline ( $n=3/8$ ), hadden een afname van de leveromvang tot binnen het normale omvangsbereik voor leeftijd en geslacht, voorafgaand aan de beëindiging van het onderzoek.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van vestronidase alfa werd geëvalueerd bij in totaal 23 patiënten met MPS VII, waaronder 19 pediatrie patiënten en 4 volwassenen uit 3 klinische onderzoeken. Na herhaalde dosering van 4 mg/kg om de andere week, bedroeg de maximale serumconcentratie ( $C_{max}$ )  $17,3 \pm 9,6 \mu\text{g/ml}$  (gemiddelde  $\pm$  standaarddeviatie; bereik: 4,7 tot  $35,7 \mu\text{g/ml}$ ) en het oppervlak onder de concentratie-tijdcurve vanaf tijdstip nul tot de laatste meetbare concentratie ( $AUC_{0-t}$ ) was  $50,9 \pm 32,2 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  (gemiddelde  $\pm$  standaarddeviatie; bereik: 17,4 tot  $153 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ ). De farmacokinetiek van vestronidase alfa is met herhaalde dosering tijdsafhankelijk. De beperkte farmacokinetische gegevens bij steady state suggereren een met de dosis proportionale toename in de blootstelling aan vestronidase alfa over het dosisbereik van 1-4 mg/kg om de andere week.

### Distributie

Na herhaalde dosering van 4 mg/kg om de andere week aan patiënten met MPS VII, bedroeg het gemiddelde  $\pm$  standaarddeviatie van het totale distributievolume ( $V_{ss}$ )  $0,26 \pm 0,13 \text{ l/kg}$  (bereik: 0,10 tot  $0,60 \text{ l/kg}$ ).

### Biotransformatie

Vestronidase alfa is een recombinant humaan enzym en wordt dus geëlimineerd door proteolytische degradatie in kleine peptiden en aminozuren.

### Eliminatie

Na herhaalde dosering van 4 mg/kg om de andere week aan patiënten met MPS VII, bedroeg het gemiddelde  $\pm$  standaarddeviatie van de totale klaring (CL)  $0,079 \pm 0,045 \text{ l/u/kg}$  (bereik:  $0,038$  tot  $0,20 \text{ l/u/kg}$ ); het gemiddelde  $\pm$  standaarddeviatie van de eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) was  $2,6 \pm 0,6$  uur (bereik: 0,9 tot 3,6 uur).

### Uitscheiding

Bij mensen is er geen onderzoek naar uitscheiding uitgevoerd. Er wordt niet verwacht dat vestronidase alfa via renale of fecale uitscheiding geëlimineerd wordt.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij ratten na één dosis, toxiciteit bij herhaalde dosering bij muizen en jonge apen met MPS VII, de vruchtbaarheid en embryofetale ontwikkeling bij ratten of konijnen, en de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten.

Er is met vestronidase alfa geen onderzoek naar genotoxiciteit en carcinogeniciteit uitgevoerd. Op basis van het werkingsmechanisme wordt niet verwacht dat rhGUS carcinogeen is.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
Natriumchloride  
Histidine  
Polysorbaat 20  
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### 6.3 Houdbaarheid

36 maanden

Na verdunning: er is aangetoond dat het verdunde geneesmiddel maximaal 36 uur chemisch en fysisch stabiel is bij bewaring in de koelkast bij 2 °C–8 °C en vervolgens maximaal 6 uur bij kamertemperatuur van maximaal 25 °C.

Vanuit een microbiologisch veiligheidsoogpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en bewaaromstandigheden voor het bereide product onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en mogen normaal niet langer zijn dan 36 uur bij 2 °C–8 °C gevolgd door maximaal 6 uur bij kamertemperatuur van maximaal 25 °C.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacon (Ph. Eur. Type I) met een rubber stop met een coating van fluorhars, en een aluminium verzegeling met een kunststof flip-off-dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon met 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon met Mepsevii is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Mepsevii moet worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, waarbij gebruik wordt gemaakt van een aseptische techniek in overeenstemming met de stappen die hieronder worden beschreven. De verdunde oplossing voor infusie moet aan patiënten worden toegediend met gebruikmaking van een laag-eiwitbindende infusiezak en -set (een zak zonder bis(2-ethylhexyl)ftalaat [DEHP] kan worden gebruikt), en het gebruik van een infusieset die is uitgerust met een inline, laag-eiwitbindend filter van 0,2 µm wordt aanbevolen.

1. Bepaal het aantal injectieflacons dat moet worden verdund op basis van het huidige gewicht van de patiënt en de aanbevolen dosis van 4 mg/kg. Gebruik hiervoor de volgende berekeningen (a-b):
  - a. Totale dosis (mg) = Gewicht van de patiënt (kg) x 4 mg/kg (aanbevolen dosis)
  - b. Totaal aantal injectieflacons = Totale dosis (mg) gedeeld door 10 mg/injectieflacon
2. Rond af naar de volgende hele injectieflacon en neem het vereiste aantal injectieflacons (raadpleeg tabel 2) uit de koelkast zodat ze op kamertemperatuur kunnen komen tot maximaal 25 °C. De injectieflacons niet verwarmen, in de magnetron opwarmen of schudden.
  - a. Volume (ml) van de berekende dosis = Totale dosis (mg) gedeeld door de concentratie van 2 mg/ml
3. Verdun de berekende dosis in een verhouding van 1:1 met een gelijk volume aan natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie voor intraveneuze infusie. Het totale infusievolume is gebaseerd op de totale dosis en het totale volume Mepsevii (zie tabel 2). De hierboven berekende dosis die in een verhouding van 1:1 is verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie moet aan een nieuwe, lege infusiezak worden toegevoegd. De verdunning moet bij kamertemperatuur worden bereid.

4. Voordat Mepsevii uit de injectieflacon wordt opgetrokken, moet de injectieflacon worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Het Mepsevii concentraat voor oplossing voor infusie moet kleurloos tot lichtgeel zijn. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd is of deeltjes bevat.
5. Trek Mepsevii langzaam uit het benodigde aantal injectieflacons op; daarbij moet overmatig schudden en lucht of schuimvorming worden vermeden. Een voldoende grote naald (18 G) moet worden gebruikt om bellen in de oplossing tot een minimum te beperken.
6. Voeg Mepsevii langzaam toe aan de infusiezak, waarbij schudden vermeden moet worden om ervoor te zorgen dat de vloeistoffen zonder belvorming of turbulentie met elkaar in contact komen.
7. Beweeg de infusiezak voorzichtig heen en weer om te zorgen dat Mepsevii goed wordt verdeeld. De oplossing niet schudden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**Tabel 2. Aanbevolen infusiesnelheid per patiëntgewicht voor toediening van Mepsevii bij de aanbevolen dosis van 4 mg/kg**

| Patiënt gewichtsbereik (kg) | Totaal Mepsevii dosisbereik (mg) | Totaal Mepsevii-volume (afgerond) (ml) | Totaal aantal Mepsevii-injectieflacons | Totaal infusievolume (geïnfundeerd over 4 uur) (ml) | Infusiesnelheid voor 1 <sup>e</sup> uur (2,5%) (ml/uur) | Infusiesnelheid voor de daaropvolgende 3 uur (97,5%/3) (ml/uur) |
|-----------------------------|----------------------------------|--|--|---|---|---|
| 3,5-5,9                     | 14-23,6                          | 10                                     | 2                                      | 20  | 0,5   | 6,5   |
| 6-8,4                       | 24-33,6                          | 15                                     | 3                                      | 30  | 0,75  | 9,75  |
| 8,5-10,9                    | 34-43,6                          | 20                                     | 4                                      | 40  | 1   | 13  |
| 11-13,4                     | 44-53,6                          | 25                                     | 5                                      | 50  | 1,25  | 16,25   |
| 13,5-15,9                   | 54-63,6                          | 30                                     | 6                                      | 60  | 1,5   | 19,5  |
| 16-18,4                     | 64-73,6                          | 35                                     | 7                                      | 70  | 1,75  | 22,75   |
| 18,5-20,9                   | 74-83,6                          | 40                                     | 8                                      | 80  | 2   | 26  |
| 21-23,4                     | 84-93,6                          | 45                                     | 9                                      | 90  | 2,25  | 29,25   |
| 23,5-25,9                   | 94-103,6                         | 50                                     | 10                                     | 100   | 2,5   | 32,5  |
| 26-28,4                     | 104-113,6                        | 55                                     | 11                                     | 110   | 2,75  | 35,75   |
| 28,5-30,9                   | 114-123,6                        | 60                                     | 12                                     | 120   | 3   | 39  |
| 31-33,4                     | 124-133,6                        | 65                                     | 13                                     | 130   | 3,25  | 42,25   |
| 33,5-35,9                   | 134-143,6                        | 70                                     | 14                                     | 140   | 3,5   | 45,5  |
| 36-38,4                     | 144-153,6                        | 75                                     | 15                                     | 150   | 3,75  | 48,75   |
| 38,5-40,9                   | 154-163,6                        | 80                                     | 16                                     | 160   | 4   | 52  |
| 41-43,4                     | 164-173,6                        | 85                                     | 17                                     | 170   | 4,25  | 55,25   |
| 43,5-45,9                   | 174-183,6                        | 90                                     | 18                                     | 180   | 4,5   | 58,5  |
| 46-48,4                     | 184-193,6                        | 95                                     | 19                                     | 190   | 4,75  | 61,75   |
| 48,5-50,9                   | 194-203,6                        | 100                                    | 20                                     | 200   | 5   | 65  |
| 51-53,4                     | 204-213,6                        | 105                                    | 21                                     | 210   | 5,25  | 68,25   |
| 53,5-55,9                   | 214-223,6                        | 110                                    | 22                                     | 220   | 5,5   | 71,5  |
| 56-58,4                     | 224-233,6                        | 115                                    | 23                                     | 230   | 5,75  | 74,75   |
| 58,5-60,9                   | 234-243,6                        | 120                                    | 24                                     | 240   | 6   | 78  |
| 61-63,4                     | 244-253,6                        | 125                                    | 25                                     | 250   | 6,25  | 81,25   |
| 63,5-65,9                   | 254-263,6                        | 130                                    | 26                                     | 260   | 6,5   | 84,5  |
| 66-68,4                     | 264-273,6                        | 135                                    | 27                                     | 270   | 6,75  | 87,75   |
| 68,5-70,9                   | 274-283,6                        | 140                                    | 28                                     | 280   | 7   | 91  |

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ultragenyx Germany GmbH  
Rahel-Hirsch-Str. 10  
10557 Berlijn  
Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1301/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de

geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

| <b>Beschrijving</b>   | <b>Uiterste datum</b>  |
|---|--|
| Voor het verkrijgen van langetermijngegevens over de doeltreffendheid en veiligheid van een behandeling met Mepsevii en om alle kenmerken van mucopolysaccharidose VII te verkrijgen, inclusief variatie in klinische verschijnselen, progressie en natuurlijk verloop, wordt de vergunninghouder verzocht om de resultaten van een onderzoek gebaseerd op voldoende gegevens afgeleid van een ziektebewakingsprogramma voor patiënten met mucopolysaccharidose VII in te dienen. | Verslagen moeten ingediend worden als onderdeel van de jaarlijkse herbeoordeling |



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mepsevii 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
vestronidase alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml steriel concentraat bevat 2 mg vestronidase alfa. Elke injectieflacon van 5 ml concentraat bevat 10 mg vestronidase alfa (10 mg/5 ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
Natriumchloride  
Histidine  
Polysorbaat 20  
Water voor injectie  
Bevat natrium; zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon (5 ml)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Intraveneus gebruik na verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ultragenyx Germany GmbH  
Rahel-Hirsch-Str. 10  
10557 Berlijn  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1301/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**5 ml INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Mepsevii 2 mg/ml steriel concentraat  
vestronidase alfa  
IV gebruik na verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

10 mg/5 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Mepsevii 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie** vestronidase alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Mepsevii en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Mepsevii en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Mepsevii?**

Mepsevii bevat een enzym met de naam vestronidase alfa. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die enzymvervangende therapieën worden genoemd. Het wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden met MPS VII voor de behandeling van niet-neurologische verschijnselen van de ziekte (mucopolysaccharidose VII, ook slyndroom genoemd).

##### **Wat is MPS VII?**

MPS VII is een ziekte die in families voorkomt, waarbij het lichaam niet voldoende van een enzym produceert dat bèta-glucuronidase wordt genoemd.

- Dit enzym helpt bij de afbraak van suikers in het lichaam die mucopolysacchariden worden genoemd.
- Mucopolysacchariden worden in het lichaam aangemaakt en helpen bij de opbouw van botten, kraakbeen, huid en pezen.
- Deze suikers worden voortdurend gerecycled – nieuwe worden gemaakt en oude worden afgebroken.
- Als er niet voldoende bèta-glucuronidase aanwezig is, hopen delen van deze suikers zich op in cellen, waardoor schade in het lichaam ontstaat.

##### **Hoe werkt Mepsevii?**

Dit geneesmiddel vervangt bèta-glucuronidase, wat helpt bij het afbreken van de suikers die zich verzamelen in de weefsels van mensen met MPS VII.

- Door de behandeling kunnen verschillende verschijnselen en symptomen van de ziekte verbeteren, zoals problemen met lopen en vermoeidheid.

Wanneer de behandeling vroeg bij kinderen wordt gestart, wordt mogelijk voorkomen dat de ziekte erger wordt en kan blijvende schade worden beperkt.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U heeft ooit een ernstige allergische reactie gehad op een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt.

De effecten van behandeling met vestronidase alfa moeten regelmatig worden beoordeeld. In gevallen waarbij geen duidelijke voordelen (waaronder stabilisatie van de verschijnselen van de ziekte) worden waargenomen, moet overwogen worden de behandeling te stoppen. Stopzetting van de behandeling kan leiden tot aanzienlijke verslechtering van de medische toestand.

Er dient te worden opgelet dat de toediening van vestronidase alfa geen nadelige invloed heeft op de onomkeerbare complicaties (bijvoorbeeld misvormingen van het skelet).

### Wees alert op bijwerkingen

- U kunt bijwerkingen hebben terwijl u Mepsevii toegediend krijgt of tot een dag erna. Deze bijwerkingen worden reacties op de infusie genoemd, omdat ze worden veroorzaakt door de infusie (het druppelinfuus) van het geneesmiddel. Deze kunnen bestaan uit een allergische reactie (zie rubriek 4). Als u een infusiereactie heeft, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**
- Als u tijdens uw infusie een allergische reactie heeft, is het mogelijk dat uw arts uw infusie langzamer laat verlopen of stopzet. Uw arts kan u ook andere geneesmiddelen geven (of laten geven) om de allergische reactie onder controle te brengen, zoals een antihistaminicum, een corticosteroid of een geneesmiddel om koorts tegen te gaan.

### Andere verschijnselen waarop u moet letten

- Als u pijn heeft in uw nek of rug, last heeft van gevoelloosheid in uw armen of benen, of de controle over uw urine of ontlasting verliest, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.** Deze problemen kunnen tekenen zijn van de ziekte en kunnen worden veroorzaakt door druk op uw ruggenmerg.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Mepsevii nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

### Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U zult Mepsevii niet toegediend krijgen als u zwanger bent, tenzij behandeling duidelijk noodzakelijk is. Bespreek met uw arts of de voordelen van het gebruik van Mepsevii groter zijn dan de mogelijke risico's voor uw ongeboren baby. De reden hiervoor is dat er geen ervaring is met het gebruik van Mepsevii tijdens de zwangerschap.

Het is niet bekend of Mepsevii in de moedermelk terechtkomt, maar het wordt niet verwacht dat het geneesmiddel aan uw baby wordt doorgegeven. Bespreek met uw arts of de voordelen van het gebruik van Mepsevii groter zijn dan de mogelijke risico's voor uw baby tijdens de borstvoeding.

### Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Mepsevii heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.



### **Mepsevii bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat 17,8 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon van 5 ml, en wordt toegediend met natriumchloride 9 mg/ml als verdunningsmiddel. Elke toegediende injectieflacon bevat dan ook 1,8% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Houd hiermee rekening als u een zoutarm dieet volgt.

### **3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?**

De behandeling met Mepsevii moet door uw arts worden gestart en bewaakt.

- Uw arts of verpleegkundige dient Mepsevii via een infusie (druppelinfuus) in een ader aan u toe.
- Het geneesmiddel moet vóór toediening worden verdund.
- Uw arts kan u bepaalde geneesmiddelen geven (of laten geven) om de allergische reactie onder controle te brengen, zoals een antihistaminicum, een corticosteroid of een geneesmiddel om koorts tegen te gaan.

### **Dosis**

De dosis die u krijgt, hangt af van hoeveel u weegt.

- De aanbevolen dosis is 4 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht.
- De dosis wordt om de twee weken toegediend via een druppelinfuus in een ader (intraveneuze infusie).
- Elke infusie wordt over een periode van ongeveer 4 uur toegediend.

### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

Uw arts dient Mepsevii aan u toe en houdt toezicht op het beloop ervan. Hij of zij controleert of de juiste dosis is toegediend en neemt zo nodig maatregelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen werden voornamelijk waargenomen terwijl patiënten het geneesmiddel toegediend kregen of binnen een dag na de infusie ('infusiereacties').

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt; u heeft dan dringend medische behandeling nodig.

**Zeer vaak** voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen):

- Ernstige allergische reactie (anafylactoïde reactie) – verschijnselen van een ernstige allergische reactie kunnen bestaan uit kortademigheid, piepende ademhaling, ademhalingsproblemen en zwelling van het gezicht en de tong. Uw arts kan u andere geneesmiddelen geven (of laten geven) om de allergische reactie onder controle te brengen, zoals een antihistaminicum, een corticosteroid of een geneesmiddel om koorts te laten zakken.
- Netelroos (urticaria)
- Huiduitslag
- Zwelling op de plaats van infusie, met inbegrip van lekken van vloeistof in het weefsel rond de ader (zwelling op de plaats van infusie of uit het bloedvat lopen van het middel op de plaats van de infusie)

**Vaak** voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen):

- Jeukende huid (pruritus)
- Dunne stoelgang (diarree)

- Koorts met onvrijwillige samentrekkingen van de spieren van het gezicht of armen of benen (koortsstuip)

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

### **Ongeopende injectieflacons:**

- Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er deeltjes aanwezig zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is vestronidase alfa. Elke ml concentraat bevat 2 mg vestronidase alfa. Elke injectieflacon van 5 ml concentraat bevat 10 mg vestronidase alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn: natriumdihydrogendifosfaatdihydraat, natriumchloride, histidine, polysorbaat 20 en water voor injectie (voor natrium, zie rubriek 2 bij 'Mepsevii bevat natrium').

### **Hoe ziet Mepsevii eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Mepsevii wordt geleverd als een concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Het kleurloze tot lichtgele concentraat mag geen zichtbare deeltjes bevatten. Het wordt geleverd in een doorzichtige glazen injectieflacon met een rubber stop en een aluminium verzegeling met een kunststof dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon van 5 ml

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Ultragenyx Germany GmbH  
Rahel-Hirsch-Str. 10  
10557 Berlijn  
Duitsland

**Fabrikant**

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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./Tlf/Tηλ/Puh/Sími: + 49 30 20179810

**FR**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.**

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en behandelingen.

-----