

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat för lösning för infusion.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 2 mg vestronidas alfa\*. Varje ampull på 5 ml koncentrat innehåller 10 mg vestronidas alfa.

\*Vestronidas alfa är en rekombinant form av humant betaglukuronidas (rhGUS) och produceras i ovariella cellkulturer från kinesisk hamster via rekombinant DNA-teknologi.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje ampull innehåller 17,8 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat för lösning för infusion (sterilt koncentrat).  
Färglös till svagt gul lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Mepsevii är indicerat för behandling av icke-neurologiska manifestationer av mukopolysackaridos VII (MPS VII; Slys sjukdom).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av patienter med MPS VII eller andra ärftliga metabola sjukdomar. Administrering av vestronidas alfa ska utföras av lämpligt utbildad hälso- och sjukvårdspersonal som kan behandla medicinska akuttillstånd.

### Dosering

Rekommenderad dos vestronidas alfa är 4 mg/kg kroppsvikt administrerad såsom intravenös infusion varannan vecka.

För att minimera risken för överkänslighetsreaktioner bör en icke sederande antihistamin med eller utan ett antipyretiskt läkemedel administreras 30–60 minuter innan infusionen påbörjas (se avsnitt 4.4). Infusion ska undvikas om patienten har en pågående akut febril eller respiratorisk sjukdom.

## *Särskilda populationer*

### Äldre

Säkerheten och effektiviteten för vestronidas alfa för patienter äldre än 65 år har inte fastställts. Ingen alternativ dosregim rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 5.1).

### Nedsatt njur- och leverfunktion

Säkerheten och effektiviteten för vestronidas alfa för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion har inte utvärderats. Ingen alternativ dosregim rekommenderas för dessa patienter.

### Pediatrik population

Doseringen för den pediatrika populationen är densamma som den för vuxna. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1.

### Administreringssätt

Endast för intravenöst bruk.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Den totala spädda volymen för lösningen för infusion ska administreras enligt schema med fastställda hastigheter över cirka 4 timmar.

Infusionshastigheten bör vara som följer: under den första timmen ska 2,5 % av den totala volymen infunderas, och återstoden infunderas under de efterföljande tre timmarna. Allt tomrum i slangarna måste tas med i beräkningen för att säkerställa att 2,5 % av den totala infusionsvolymen tillförs patientens cirkulationssystem under den första infusionstimmen. Den lägsta hastighet som tillämpades för en patient i det kliniska utvecklingsprogrammet var 0,5 ml/timme under de första 30 minuterna av infusionen, efterföljd av 1 ml/timme under nästföljande 30 minuter, vilket gav 0,75 ml såsom lägsta totala volym infunderad under den första timmen.

För att undvika en snabb bolus av det infunderade enzymet får slangen som innehåller vestronidas alfa inte spolas. Eftersom infusionshastigheten är så låg kan ytterligare natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för infusion tillföras via en separat slang (piggyback eller Y-förgrening) så att ett tillräckligt intravenöst flöde upprätthålls. Efter den första timmen kan hastigheten ökas för infusion av återstoden av lösningen för infusion under 3 timmar, efter vad patienten tolererar, enligt riktlinjerna för rekommenderad hastighet i tabell 2.

Infusionshastigheten kan sänkas eller infusionen kan avbrytas tillfälligt eller stoppas helt i händelse av överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4).

Mepsevii får inte infunderas tillsammans med andra läkemedel i samma infusions slang. Kompatibiliteten med andra läkemedel har inte utvärderats.

## **4.3 Kontraindikationer**

Livshotande överkänslighet (anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Effekterna av behandling med vestronidas alfa bör utvärderas med jämna mellanrum och utsättning av behandlingen övervägas i sådana fall där tydliga fördelar (inklusive stabilisering av sjukdomsmanifestationer) inte observeras. Utsättning av behandlingen kan orsaka signifikant försämring av patientens kliniska status.

Efterhand som organskador progredierar blir det svårare för behandlingen att reversera skadorna eller påvisa förbättringar. Behandlande läkare bör tänka på att administreringen av vestronidas alfa inte påverkar de irreversibla komplikationerna (såsom skelettdeformiteter).

Vid den exponering som observerats hos människor förväntas vestronidas alfa inte passera blod-hjärnbarriären och det är därför inte sannolikt att det påverkar sjukdomens neurologiska manifestationer.

#### Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats för vestronidas alfa, och adekvat medicinsk support ska därför finnas omedelbart tillgänglig när vestronidas alfa administreras.

Infusion ska undvikas om patienten har en pågående akut febril eller respiratorisk sjukdom.

Det rekommenderas att premedicinering med icke sederande antihistaminer med eller utan antipyretika administreras 30–60 minuter innan infusionen påbörjas (se avsnitt 4.2).

Det är viktigt att vestronidas alfa administreras enligt det rekommenderade infusionshastighetsschemat (se tabell 2 i avsnitt 6.6).

Om svåra överkänslighetsreaktioner uppstår ska infusionen av vestronidas alfa omedelbart avbrytas och lämplig behandling insättas. Behandlingen av överkänslighetsreaktioner ska vara baserad på reaktionens allvarlighetsgrad och innefatta tillfälligt eller permanent avbrytande av infusionen och/eller administrering av ytterligare antihistaminer, antipyretika och/eller kortikosteroider för lindriga till måttligt uttalade reaktioner. Överväg att ge snabb infusion av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för infusion vid blodtrycksfall och syrgas vid hypoxi. Patienter ska observeras i minst 60 minuter efter avslutad infusion av vestronidas alfa.

Patienten ska informeras om tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner och instrueras att omedelbart söka läkarvård om sådana tecken eller symtom uppträder. Efter en svår överkänslighetsreaktion ska riskerna vägas mot fördelarna vad gäller förnyad administrering av vestronidase alfa.

#### Spinal kompression/kompression av cervikala ryggmärgen

Spinal kompression eller kompression av cervikala ryggmärgen är en känd och allvarlig komplikation till MPS VII. Vid enzymsubstitutionsbehandling kan ryggmärgsskada inträffa på grund av förbättrad rörlighet i nacken och ryggraden. Patienter med MPS VII som får vestronidase alfa ska övervakas för tecken och symtom på ryggmärgskompression eller instabilitet i nacken, inklusive smärta i nacken eller ryggen, svaghet i extremiteterna, förändrade reflexer eller urin- eller avföringsinkontinens. Lämplig behandling ska omedelbart insättas.

#### Natriumfattig kost

Detta läkemedel innehåller 17,8 mg natrium per ampull och administreras i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för infusion (se avsnitt 6.6). För varje doserad ampull, inklusive motsvarande volym spädningsmedel, är natriumintaget 35,5 mg natrium. Denna mängd motsvarar 1,8 % av det av WHO rekommenderade dagliga intaget av natrium (2 g). Mepsevii anses innehålla en hög halt natrium. Detta bör beaktas vid spädning av läkemedlet för patienter som står på natriumfattig kost eller för patienter med kongestiv hjärtsvikt som måste kontrollera natrium- och vätskeintaget.

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts. Eftersom vestronidas alfa är ett rekombinant humant protein och dess enzymatiska verkan äger rum inuti lysosomen förväntas det inte interagera med andra läkemedel.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Data rörande användning av vestronidas alfa till gravida kvinnor saknas. Djurstudier av vestronidas alfa har inte indikerat några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-fetal utveckling, eller pre- och postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd föredras det dock att undvika användning av vestronidas alfa under graviditet, såvida inte de potentiella fördelarna för modern är större än de potentiella, teoretiska riskerna för fostret.

##### Amning

Data från studier av ammande kvinnor saknas. Det är inte känt huruvida vestronidas alfa utsöndras i bröstmjolk hos människor men systemisk exponering via bröstmjolk förväntas ej. På grund av avsaknaden av data från människor bör vestronidas alfa administreras till ammande kvinnor endast om de potentiella fördelarna med vestronidas alfa för modern och fördelen för barnet med att ammas är större än de potentiella, teoretiska riskerna för barnet.

##### Fertilitet

Data från människor rörande effekten av vestronidas alfa på fertilitet saknas. Djurstudier av vestronidas alfa har inte indikerat någon påverkan på fertiliteten hos män eller kvinnor (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Mepsevii har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofil

Utvärderingen av biverkningar är baserad på exponering av 23 patienter från fyra kliniska prövningar i åldrarna 5 månader till 25 år, som fick vestronidas alfa i doser på upp till 4 mg/kg en gång varannan vecka i upp till 187 veckor. 19 patienter var yngre än 18 år.

De vanligaste biverkningarna i de fyra kliniska prövningarna hos 23 patienter behandlade med vestronidas alfa var utslag (17,4 %), urtikaria (17,4 %), extravasering på platsen för infusionen (17,4 %), anafylaktoid reaktion (13 %), svullnad på platsen för infusionen (8,7 %), pruritus (8,7 %) och diarré (8,7 %). De flesta biverkningarna var lindriga eller måttligt allvarliga. En enstaka biverkning i form av feberkramper observerades hos en patient (4,3 %); patienten återhämtade sig utan sequelae.

##### Lista över biverkningar i tabellform

I tabell 1 redovisas de biverkningar som rapporterades vid fyra kliniska prövningar med 23 patienter behandlade med Mepsevii.

Biverkningarna redovisas enligt klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenser definieras såsom mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ovanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 1 Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med Mepsevii**

Organsystemklass enligt MedDRA	Föredragen term enligt MedDRA (PT)	Frekvens
Immunsystemet	Anafylaktoid reaktion	Mycket vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Feberkramper*	Vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Nässelutslag Utslag** Pruritus	Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Extravasering på platsen för infusionen*** Svullnad på platsen för infusionen****	Mycket vanliga Vanliga

\*Se beskrivning av utvalda biverkningar för detaljerad information om feberkramperna som rapporterades hos 1 av 23 patienter i prövningen.

\*\*Utslag omfattar föredragna termgrupper avseende utslag, papulösa utslag, utslag som innebär intensiv klåda, makulopapulösa hudutslag, papler och fläckar

\*\*\* Extravasering på platsen för infusionen inkluderar en föredragen term (PT) för extravasering

\*\*\*\* En biverkning i form av perifer svullnad är inkluderad i frekvensen för svullnad på platsen för infusionen eftersom händelsen är klassificerad som problem med intravenös kateter.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### Feberkramper

En patient som fick en vestronidas alfa-dos på 4 mg/kg fick feberkramper under behandlingen i vecka 66, inom tre dagar efter vaccination mot difteri, tetanus och pertussis. Infusionen stoppades, patienten fick antikonvulsiva medel, antipyretika och antibiotika, och feberkramperna gick i regress. Patienten fick därefter förnyad behandling utan återkomst av biverkningen och fortsatte med vestronidas alfa-behandlingen. Denna händelse bedömdes som möjligen relaterad till vestronidas alfa på grund av den tidsmässiga associationen med infusionen.

##### Immunogenicitet

18 av 23 patienter (78 %) från fyra kliniska prövningar utvecklade anti-rekombinant humant betaglukuronidas (rhGUS)-antikroppar (ADA); tio av dessa utvecklade dessutom neutraliserande antikroppar (NAb) vid minst ett tillfälle, men inte under hela tiden. Det föreligger ingen definitiv korrelation mellan antikroppstitern och utveckling av neutraliserande antikroppar. Hos de flesta patienterna sågs ett antytt mönster av dämpad immunogenicitet vid kronisk exponering, att döma av gradvis sjunkande antikroppstitrar vid kontinuerlig behandling. Närvaron av ADA (non-NAb och NAb) förefaller inte påverka minskning av den farmakodynamiska markören, glykosaminoglykaner i urin (uGAG) och utvecklingen av överkänslighetsreaktioner inklusive reaktioner förknippade med infusionen.

##### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Erfarenheter av överdoser av vestronidas alfa saknas. För behandling av biverkningar, se avsnitt 4.4 och 4.8.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AB18

#### Verkningsmekanism

Mukopolysackaridos VII är en lysosomal inlagringssjukdom som kännetecknas av brist på betaglukuronidas (GUS), vilket resulterar i att glykosaminoglykaner (GAG) ansamlas i celler i hela kroppen, med skador på vävnader och organ i ett flertal system som följd.

Vestronidas alfa är en rekombinant form av humant GUS och är avsett att tillhandahålla exogent GUS-enzym för upptag i cellulära lysosomer med efterföljande katabolism av ansamlat GAG i berörda vävnader.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska programmet för vestronidas alfa inkluderade 23 behandlingsnaiva patienter med MPS VII från 4 kliniska prövningar, i åldrarna 5 månader till 25 år, som fick vestronidas alfa i doser på upp till 4 mg/kg en gång varannan vecka i upp till 187 veckor. 19 patienter var yngre än 18 år.

#### Studierna 301 och 202

I en multicenter, randomiserad, placebokontrollerad, initialt blindad fas 3-prövning med enkel överkorsning (Studie UX003-CL301, kallad Studie 301), fick 12 patienter med MPS VII vestronidas alfa 4 mg/kg varannan vecka i 24 till 48 veckor. Patienterna randomiserades blindat till fyra grupper: 3 patienter fick vestronidas alfa omedelbart i 48 veckor (grupp A), 3 patienter fick placebo i 8 veckor och därefter vestronidas alfa i 40 veckor (grupp B), 3 patienter fick placebo i 16 veckor och därefter vestronidas alfa i 32 veckor (grupp C) och 3 patienter fick placebo i 24 veckor och därefter vestronidas alfa i 24 veckor (grupp D). Patienterna som deltog i Studie 301 var behöriga att gå över i Studie UX003-CL202 (kallad Studie 202), en öppen förlängningsstudie i vilken patienterna fick ytterligare doser vestronidas alfa 4 mg/kg intravenöst varannan vecka i upp till 144 veckor. Tio patienter gick direkt från Studie 301 till Vecka 0 i Studie 202 medan 2 patienter (17 %) hade behandlingsuppehåll innan de gick med i Studie 202.

Av de 12 patienter som deltog i Studie CL301 var 4 manliga och 8 kvinnliga och åldern varierade mellan 8 och 25 år (medianålder 14 år). Nio patienter var yngre än 18 år. MPS VII-diagnosen bekräftades via analys av GUS-enzymaktivitet för 5 patienter, via genotypning för 3 patienter och via både enzymanalys och genotypning för 4 patienter. Patienter med MPS VII som fick behandling med transplantation av hematopoetiska stamceller var exkluderade från denna studie. Den globalt sett extremt lilla populationen patienter med MPS VII gjorde det nödvändigt att rekrytera samtliga patienter som hade möjlighet att delta i denna kliniska prövning, vilket resulterade i stor variation inom gruppen. Kliniska effektmått kunde inte bedömas för vissa patienter på grund av omfattningen av deras sjukdom, deras ålder eller kognitiva nivå (23 av 72 bedömningar [~32 %] inom 6 domäner för 12 patienter var inte bedömbara vid baslinjen).

Det primära effektmåttet var den procentuella minskningen av GAG-utsöndring i urinen (dermatansulfat, DS) före och efter 24 veckors behandling med vestronidas alfa. Det viktigaste sekundära effektmåttet var poängen för MDRI (multi-domain clinical responder index) bestående av sex domäner [sexminuters gångtest (6MWT), forcerad vitalkapacitet (FVC), flexion i axelleden, synskärpa, Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2), fin- och grovmotorik] efter 24 veckors behandling och total poäng för uttröttnings (fatigue total score) uppmätt med PedsQL (Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale).

Minimala viktiga skillnader (MID, Minimal important differences) specificerades i förväg för de sex MDRI-domänerna plus uttröttnings, och var: 6MWT ( $\geq 23$  meter och  $\geq 10$  % förändring från baslinjen),

FVC (5 % absolut förändring eller 10 % relativ förändring från baslinjen i FVC%pred), flexion i axelleden (20 graders förändring av rörelseomfånget i båda axellederna), synskärpa (3 rader (korrigerat, båda ögonen), BOT-2 finmotorik (finmotorisk precision: förändring på 0,72, och fingerfärdighet: förändring på 1,47), BOT-2 grovmotorik (balans: 0,57, och löphastighet och -förmåga: 0,59) samt uttröttnings (10 poäng av den totala poängen).

*Primärt effektmått: minskning av uGAG*

Efter 24 veckors behandling med vestronidas alfa uppnåddes en snabb och varaktig, höggradigt signifikant minskning av utsöndringen av uGAG (DS) med en genomsnittlig LS ( $\pm$ SE) procentuell förändring av  $-64,82\%$  ( $\pm 2,468\%$ ) ( $p < 0,0001$ ). Alla 12 patienter svarade på behandlingen, vilket specificerats i förväg som en  $\geq 50\%$  minskning av uGAG vid minst ett besök under de första 24 veckorna av behandlingen. uGAG-svaret (% förändring från studievecka 0) uppvisar dessutom en minskning av uGAG av liknande storleksgrad i samtliga grupper efter överkorsning till aktiv behandling. Den minskning av uGAG DS som observerades i Studie 301 var bestående när patienterna ( $n=12$ ) gick över till förlängningsstudien 202 och fick vestronidas alfa i upp till 3,6 år sammanlagt i de 2 studierna. Minskning av utsöndring av uGAG DS uppnåddes med genomsnittliga LS (SE) procentuella förändringar på  $-62\%$  ( $4,9\%$ ) vid Vecka 0 i Studie 202 och  $-58\%$  ( $7,2\%$ ) vid Vecka 48 ( $n=10$ ). Hos patienter som fortsatte efter Vecka 49 i Studie 202, var den genomsnittliga procentuella minskningen av uGAG DS över 70 % under alla efterföljande besök för bedömning till och med Vecka 144 i Studie 202 ( $n=4$ ).

*Viktigaste sekundära effektmått: MDRI (Multi-Domain Clinical Responder Index) och 6-minuters gångtest (6MWT)*

För de kliniska (sekundära) effektmåtten sågs gynnsamma svar, dock ej hos samtliga patienter. Efter 24 veckors behandling med vestronidas alfa i Studie 301 var analyserna av de övergripande MDRI-resultaten, både förspecifierade och post-hoc (6 MDRI-domäner plus uttröttningsdomänen) positiva, med en ökning av  $+0,5$  domäner ( $p=0,0527$ ) respektive  $+0,8$  domäner ( $p=0,0433$ ) inklusive uttröttnings, (t-test). För patienter som fortsatte med Studie 202, observerades en genomsnittlig (SD) förbättring av MDRI vid Vecka 24 ( $+0,7$  [ $1,01$ ] domäner) och vid Vecka 48 ( $+0,9$  [ $1,30$ ] domäner).

För 6MWT, ökade sträckan från baslinjen till Behandlingsvecka 24 i Studie 301 med en genomsnittlig LS ( $\pm$ SE) på 20,8 m ( $\pm 16,75$  m) hos 9 patienter som kunde genomföra bedömningen vid baslinjen och vid minst ett besök efter baslinjen. 6 patienter hade resultat för 6MWT vid Behandlingsvecka 24. Tre av dessa (50 %) uppfyllde de förhandsdefinierade MID vid Behandlingsvecka 24 och hade hållbara förbättringar i gångsträckorna på 65 meter, 80 meter och 83 meter. För patienter som fortsatte med Studie 202, kunde 8 patienter genomföra 6MWT vid Vecka 48. Hållbara resultat för 6MWT observerades med en genomsnittlig sträcka på 308,4 m (intervall: 80–556), för en genomsnittlig (SE) ökning från baslinjen i Studie 301 på 19,0 m (16,4 m).

#### Övriga undersökningar

Studie UX003-CL201 (kallad Studie 201) var en öppen prövning med en arm för undersökning av dos, som omfattade tre MPS VII-patienter i åldrarna 5 till 25 år. Efter 120 veckors exponering för vestronidas alfa uppvisade en patient en förbättring av forcerad vitalkapacitet (FVC% predicted) på 21 % jämfört med baslinjen vid lungfunktionstestning, samt en förbättring på 105 meter i 6MWT. Två andra patienter med hepatosplenomegali vid baslinjen uppvisade en minskning av levervolymen (24 % och 53 %) och mjältvolymen (28 % och 47 %) efter 36 veckors behandling.

Studie UX003-CL203 (kallad Studie 203) var en öppen, ej kontrollerad studie med en arm som omfattar åtta patienter under 5 års ålder som mottog en dos på 4 mg/kg vestronidas alfa varannan vecka under en 48-veckors behandlingsperiod och uppåt ytterligare 240 veckor under valfri fortsättning. Studien utvärderade minskningen av utsöndring av GAG i urinen, tillväxthastighet samt hepatosplenomegali.



## *uGAG-minskning*

Behandling med vestronidas alfa ledde till en snabb och varaktig signifikant ( $p < 0,0001$ ) minskning i utsöndringen av uGAG DS, med en genomsnittlig LS (SE) procentuell förändring av -60 % (6,6) vid vecka 4, vilken hölls vid -61 % (6,4) vid vecka 48. Patienter som deltog i en fortsättningsperiod upp till vecka 132 visade ytterligare minskning av uGAG DS.

## *Tillväxt*

Vid baslinjen hade alla 8 patienter nedsatt tillväxt. Den genomsnittliga (SD) z-poängen för längd vid stående förbättrades från baslinjen med +0,196 (0,30) vid vecka 48. En icke-signifikant trend mot ökad tillväxthastighet observerades efter behandlingen med vestronidas alfa, från en genomsnittlig (SD) z-poäng på -2,59 (1,49) vid baslinjen till -0,392 (2,10) efter baslinjen ( $p = 0,27$ ).

## *Hepatomegali*

Alla patienter med hepatomegali som utvärderades med ultraljudsundersökning vid baslinjen ( $n = 3/8$ ) visade minskad leverstorlek till inom normalintervallet för sin ålder innan studien avslutades.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiken för vestronidas alfa har utvärderats hos sammanlagt 23 MPS VII-patienter inklusive 19 pediatrika patienter och 4 vuxna från 3 kliniska prövningar. Efter upprepade doser på 4 mg/kg varannan vecka var den maximala serumkoncentrationen ( $C_{max}$ )  $17,3 \pm 9,6$   $\mu\text{g/ml}$  (medelvärde  $\pm$  s.d.; spridning: 4,7 till 35,7  $\mu\text{g/ml}$ ); och arean under koncentration-tidkurvan från tiden noll till den sista mätbara koncentrationen ( $AUC_{0-t}$ ) var  $50,9 \pm 32,2$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (medelvärde  $\pm$  s.d.; spridning: 17,4 till 153  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ). Farmakokinetiken för vestronidas alfa är tidsberoende vid upprepade dosering. De begränsade farmakokinetiska data vid steady state tyder på en ökning av exponeringen för vestronidas alfa proportionell mot dosen över dosområdet 1–4 mg/kg varannan vecka.

### Distribution

Efter upprepade doser på 4 mg/kg varannan vecka hos MPS VII-patienter var medelvärdet  $\pm$  standardavvikelsen för den totala distributionsvolymen ( $V_{ss}$ )  $0,26 \pm 0,13$  L/kg (spridning: 0,10 till 0,60 L/kg).

### Metabolism

Vestronidas alfa är ett rekombinant humant enzym och elimineras därför via proteolytisk nedbrytning till korta peptider och aminosyror.

### Eliminering

Efter upprepade doser på 4 mg/kg varannan vecka hos MPS VII-patienter var medelvärdet  $\pm$  standardavvikelsen för total clearance (CL)  $0,079 \pm 0,045$  L/h/kg (spridning: 0,038 till 0,20 L/h/kg); medelvärdet  $\pm$  standardavvikelsen för halveringstid för eliminering ( $t_{1/2}$ ) var  $2,6 \pm 0,6$  timmar (spridning: 0,9 till 3,6 timmar).

### Utsöndring

Inga studier av utsöndring har utförts på människor. Vestronidas alfa förväntas inte elimineras via utsöndring i urin eller feces.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid engångsdos hos råttor, toxicitet vid upprepad dos hos MPS VII-möss och unga apor, fertilitet och utveckling av embryo eller foster hos råttor och kaniner, samt pre- och postnatal utveckling hos råttor.

Genotoxicitetsstudier och karcinogenicitetsstudier har inte utförts för vestronidas alfa. Mot bakgrund av dess verkningsmekanism förväntas rhGUS inte vara tumörframkallande.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumdivätefosfatdihydrat  
Natriumklorid  
Histidin  
Polysorbat 20  
Vatten för injektion

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

36 månader

Efter spädning: Kemisk och fysikalisk hållbarhet för det spädda läkemedlet under användning har demonstrerats i upp till 36 timmar i kylskåp vid 2–8 °C efterföljt av upp till 6 timmar i rumstemperatur vid högst 25 °C.

Med tanke på mikrobiologisk säkerhet bör den spädda produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är användaren ansvarig vad gäller förvaringstider och förhållanden före användning, men dessa bör normalt inte överskrida 36 timmar vid 2–8 °C efterföljt av högst 6 timmar i rumstemperatur vid högst 25 °C.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen så att produkten skyddas mot ljus.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Färglös glasampull (Ph. Eur. typ I) med en gummipropp med beläggning av fluoro-resin och en försegling av aluminium med ett plastlock.

Förpackningsstorlek: 1 ampull innehållande 5 ml koncentrat för lösning för infusion.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Varje ampull Mepsevii är avsedd endast för engångsbruk. Mepsevii måste spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion med användning av aseptisk teknik enligt stegen som beskrivs nedan. Den spädda lösningen för infusion ska administreras till patienten med användning av en infusionspåse och -set med låg proteinbindning (DEHP-fri (di(2-etylhexyl)ftalat) påse kan användas) och användning av ett infusionsset med inbyggt 0,2 µm filter med låg proteinbindning rekommenderas.

1. Bestäm hur många ampuller som ska spädas baserat på patientens faktiska vikt och den rekommenderade dosen på 4 mg/kg med hjälp av följande beräkningar (a-b):
  - a. Total dos (mg) = patientens vikt (kg) x 4 mg/kg (rekommenderad dos)
  - b. Totalt antal ampuller = total dos (mg) dividerad med 10 mg/ampull
2. Runda av till nästa hela ampull och ta ut det nödvändiga antalet ampuller (se tabell 2) ur kylskåpet och låt dem uppnå rumstemperatur, upp till max 25 °C. Ampullerna får inte upphettas, värmas i mikrovågsugn eller skakas.
  - a. Den beräknade dosens volym (ml) = total dos (mg) dividerad med koncentrationen 2 mg/ml
3. Späd den beräknade dosen i förhållandet 1:1 med användning av en lika stor volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion för intravenös infusion. Den totala infusionsvolymen är baserad på den totala Mepsevii-dosen och -volymen (se tabell 2). Den ovan beräknade dosen spädd i förhållandet 1:1 med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion ska tillsättas till en ny, tom infusionspåse. Spädningen ska utföras vid rumstemperatur.
4. Innan Mepsevii dras upp ur ampullen ska produkten inspekteras visuellt för förekomst av partiklar och missfärgning. Mepsevii-koncentratlösningen för infusion ska vara färglös till svagt gul. Lösningen får inte användas om den är missfärgad eller innehåller partiklar.
5. Dra upp Mepsevii ur det korrekta antalet ampuller, långsamt och försiktigt så att överdriven skakning och luft eller skumbildning undviks. En tillräckligt lång nål (18 gauge) ska användas så att förekomst av bubblor i lösningen minimeras.
6. Tillsätt Mepsevii till infusionspåsen försiktigt så att skakning undviks och se till att kontakten vätska till vätska sker utan turbulens och utan att bubblor bildas.
7. Vagga infusionspåsen försiktigt för att säkerställa korrekt distribution av Mepsevii. Lösningen får inte skakas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**Tabell 2. Schema över rekommenderad infusionshastighet efter patientens vikt för administrering av Mepsevii i rekommenderad dos på 4 mg/kg**

Patientens vikt, intervall (kg)	Total dos Mepsevii, intervall (mg)	Total volym Mepsevii (avrundad) (ml)	Totalt antal Mepsevii-ampuller	Total infusionsvolym (infunderad under 4 timmar) (ml)	Infusionshastighet för den 1:a timmen (2,5 %) (ml/tim)	Infusionshastighet för de efterföljande 3 timmarna (97,5 %/3) (ml/tim)
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

Patientens vikt, intervall (kg)	Total dos Mepsevii, intervall (mg)	Total volym Mepsevii (avrundad) (ml)	Totalt antal Mepsevii-ampuller	Total infusionsvolym (infunderad under 4 timmar) (ml)	Infusionshastighet för den 1:a timmen (2,5 %) (ml/tim)	Infusionshastighet för de efterföljande 3 timmarna (97,5 %/3) (ml/tim)
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. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1301/001

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 augusti 2018

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE I UNDANTAGSFALL**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen(EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för

försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE I UNDANTAGSFALL**

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14(8) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
I avsikt att erhålla långtidsdata om effektivitet och säkerhet för behandling med Mepsevii och för att karaktärisera hela mukopolysackaridos VII, inklusive variabilitet i klinisk manifestation, progression och naturhistoria, ska innehavaren av försäljningstillståndet lämna in resultaten av en studie baserad på en tillräcklig mängd data erhållna från ett program för sjukdomsövervakning av patienter med mukopolysackaridos VII.	Rapporter ska lämnas in som del av den årliga omprövningen

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Mepsevii 2 mg/ml koncentrat för lösning för infusion  
vestronidas alfa

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje mL sterilt koncentrat innehåller 2 mg vestronidas alfa. Varje ampull på 5 ml koncentrat innehåller 10 mg vestronidas alfa (10 mg/5 ml).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumdivätefosfatdihydrat  
Natriumklorid  
Histidin  
Polysorbat 20  
Vatten för injektion  
Innehåller natrium, se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat för lösning för infusion  
1 ampull (5 ml)

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.  
För intravenöst bruk efter spädning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

UTG

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen så att produkten skyddas mot ljus.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1301/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**5 ml AMPULL**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Mepsevii 2 mg/ml sterilt koncentrat  
vestronidas alfa  
För intravenöst bruk efter spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Endast för engångsbruk.

**3. UTGÅNGSDATUM**

UTG

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

10 mg/5 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Mepsevii 2 mg/ml koncentrat för lösning för infusion** vestronidas alfa

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information (se avsnitt 4).

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Mepsevii är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Mepsevii
3. Hur Mepsevii ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Mepsevii ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Mepsevii är och vad det används för**

##### **Vad Mepsevii är**

Mepsevii innehåller ett enzym som kallas vestronidas alfa. Detta tillhör en grupp läkemedel som kallas för enzymsubstitutionsbehandlingar. Det används till vuxna och barn i alla åldrar med MPS VII för behandling av icke-neurologiska symtom på sjukdomen (mukopolysackaridos VII, kallas även för Slys sjukdom).

##### **Vad är MPS VII**

MPS VII är en ärftlig sjukdom där kroppen inte tillverkar tillräckligt av ett enzym som kallas betaglukuronidas.

- Detta enzym hjälper till att bryta ner sockerarter i kroppen som kallas mukopolysackarider.
- Mukopolysackarider tillverkas i kroppen och hjälper till att bygga upp skelettet, brosk, hud och senor.
- Dessa sockerarter omsätts hela tiden – nya tillverkas och gamla bryts ner.
- Utan tillräckligt med betaglukuronidas ansamlas en del av dessa sockerarter i cellerna vilket leder till skador i kroppen.

##### **Hur Mepsevii verkar**

Detta läkemedel ersätter betaglukuronidas – detta hjälper till att bryta ner de sockerarter som ansamlas i vävnaderna hos personer med MPS VII.

- Behandlingen kan göra att olika tecken och symtom på sjukdomen förbättras, som gångsvårigheter och trötthet.

Tidig start av behandlingen hos barn kan hindra sjukdomen från att bli värre och reducera permanenta skador.

## 2. Vad du behöver veta innan du ges Mepsevii

### Du får inte ges Mepsevii:

- Om du någonsin har haft en allvarlig allergisk reaktion mot vestronidas alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du ges Mepsevii.

Effekterna av behandling med vestronidas alfa bör utvärderas med jämna mellanrum och utsättning av behandlingen övervägas i sådana fall där tydliga fördelar (inklusive stabilisering av sjukdomsmanifestationer) inte observeras. Avbrytande av behandlingen kan orsaka signifikant försämring av det kliniska tillståndet.

Man bör tänka på att administreringen av vestronidas alfa inte påverkar de irreversibla komplikationerna (såsom skelettdeformiteter).

### Var uppmärksam på biverkningar

- Du kan ha biverkningar medan du får Mepsevii eller i upp till en dag efteråt. Dessa biverkningar kallas infusionsreaktioner eftersom de orsakas av infusionen (droppet) av läkemedlet. De kan innefatta en allergisk reaktion (se avsnitt 4). Om du får en infusionsreaktion **ska du omedelbart tala om det för läkaren**.
- Om du får en allergisk reaktion under infusionen kan det hända att läkaren saktar ner eller helt stoppar infusionen. Läkaren ger dig eventuellt (eller har eventuellt givit dig) också andra läkemedel för behandling av den allergiska reaktionen, som en antihistamin eller kortikosteroid eller ett febernedsettande läkemedel.

### Andra symtom att vara uppmärksam på

- Om du får ont i nacken eller ryggen eller domningar i armarna eller benen eller upplever att du inte kan kontrollera urin eller avföring **ska du omedelbart tala om det för läkaren**. Dessa problem kan vara tecken på sjukdomen och kan vara orsakade av tryck på ryggmärgen.

### Andra läkemedel och Mepsevii

Tala om för läkaren om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

### Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkaren innan du använder detta läkemedel.

Du kommer inte att ges Mepsevii om du är gravid, om det inte är absolut nödvändigt. Fråga läkaren om fördelarna med att använda Mepsevii är större än de möjliga riskerna för ditt ofödda barn. Detta då erfarenheter av användning av Mepsevii under graviditet saknas.

Det är okänt huruvida Mepsevii går över i bröstmjölken, men det förväntas inte att läkemedlet överförs till ditt barn. Fråga läkaren om fördelarna med att använda Mepsevii är större än de möjliga riskerna för ditt barn när det ammas.

### Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att Mepsevii påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

### Mepsevii innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 17,8 mg natrium (huvudsaklig beståndsdel i vanligt salt för matlagning/bordssalt) i varje ampull på 5 ml och ges med natriumklorid 9 mg/ml som spädningsmedel. Varje ampull som ges motsvarar därför 1,8 % av det rekommenderade dagliga intaget av natrium via kosten för en vuxen person. Ta med detta i beräkningen om du behandlas med saltfattig kost.

### 3. Hur Mepsevii ges

Behandlingen med Mepsevii ska startas och övervakas av läkaren.

- Läkaren eller sjuksköterskan ger dig Mepsevii via en infusion (dropp) i en blodåder (ven).
- Läkemedlet måste spädas ut innan det ges.
- Läkaren ger dig eventuellt (eller har eventuellt givit dig) vissa läkemedel för behandling av den allergiska reaktionen, som en antihistamin eller kortikosteroid eller ett febernedsättande läkemedel.

#### Dos

Dosen du får är baserad på hur mycket du väger.

- Rekommenderad dos är 4 mg per kg kroppsvikt.
- Dosen ges varannan vecka via dropp i en blodåder (ven) (intravenös infusion).
- Varje infusion ges under cirka 4 timmar.

#### Om du ges för stor mängd av Mepsevii

Mepsevii ges till dig och övervakas av läkaren. Han eller hon kontrollerar att korrekt dos har givits och vidtar åtgärder om det behövs.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, vänd dig till läkaren.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar har mestadels setts hos patienter medan de fått läkemedlet eller inom en dag efter infusionen (infusionsreaktioner).

**Tala omedelbart om för läkaren** om du noterar någon av följande biverkningar – det kan hända att du behöver få akut behandling:

**Mycket vanliga** biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Allvarlig allergisk reaktion (anafylaktoid reaktion) – Symtom på en allvarlig allergisk reaktion kan utgöras av andfåddhet, pipande andning, andningssvårigheter och svullnad i ansiktet och tungan. Läkaren ger dig eventuellt (eller har eventuellt givit dig) andra läkemedel för behandling av den allergiska reaktionen, som en antihistamin eller kortikosteroid eller ett febernedsättande läkemedel.
- Nässelutslag (urtikaria)
- Utslag
- Svullnad på infusionsstället inklusive läckage till vävnaden omkring blodådern (venen) (svullnad på platsen för infusionen eller extravasering på platsen för infusionen)

**Vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Hudklåda (pruritus)
- Lös avföring (diarré)
- Feber med ofrivilliga sammandragningar i musklerna i ansiktet eller armarna/benen (feberkramper)

#### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om detta läkemedels säkerhet.



## 5. Hur Mepsevii ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”UTG”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

### Oöppnade ampuller:

- Förvaras i kylskåp (2–8 °C).
- Får ej frysas.
- Förvaras i originalförpackningen så att produkten skyddas mot ljus.
- Använd inte detta läkemedel om det innehåller synliga partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är vestronidas alfa. Varje ml koncentrat innehåller 2 mg vestronidas alfa. Varje ampull på 5 ml koncentrat innehåller 10 mg vestronidas alfa.
- Övriga innehållsämnen är: natriumdivätefosfatdihydrat, natriumklorid, histidin, polysorbat 20 och vatten för injektion (för natrium, se avsnitt 2 under ”Mepsevii innehåller natrium”).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Mepsevii tillhandahålls i form av ett koncentrat för lösning för infusion (sterilt koncentrat). Det färglösa till svagt gula koncentratet får inte innehålla några synliga partiklar. Det levereras i en genomskinlig glasampull med en gummipropp och en försegling av aluminium med ett plastlock.

Förpackningsstorlek: 1 ampull på 5 ml

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

**FR**

Ultragenyx France SAS, FR

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

**Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.**

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

---