

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Mepsevii 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 2 mg af vestronidase alfa*. Hvert hettuglas með 5 ml af þykkni inniheldur 10 mg af vestronidase alfa.

*Vestronidase alfa er raðbrigða gerð af beta-glúkúróníði manna (rhGUS) og er framleitt með raðbrigða erfðatækni í eggfrumum kínerskra hamstra.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 17,8 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).
Litlaus til ljósgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Mepsevii er ætlað til meðferðar á einkennum slímsykrukvilla VII (MPS VII; Sly-heilkenni) sem ekki eru frá taugakerfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að vera undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð sjúklinga með MPS VII eða aðra arfgenga efnaskiptasjúkdóma. Eingöngu vel þjálfað heilbrigðisstarfsfólk sem getur brugðist við neyðartilvikum ætti að gefa vestronidase alfa.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af vestronidase alfa er 4 mg/kg líkamsþyngdar, gefið með innrennsli í bláæð á tveggja vikna fresti.

Til að draga úr hættu á ofnæmisviðbrögðum ætti að gefa ofnæmislyf sem ekki hefur róandi verkun, með eða án hitalækkandi lyfi, 30-60 mínútum áður en innrennsli hefst (sjá kafla 4.4). Ekki ætti að gefa innrennslið ef sjúklingur hefur fengið bráðan hita eða sjúkdóm í öndunarfæri þegar lyfjagjöfin á að fara fram.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun vestronidase alfa hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Ekki eru ráðlagðar aðrar skammtastærðir hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun vestronidase alfa hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa ekki verið metin. Ekki eru ráðlagðar aðrar skammtastærðir hjá þessum sjúklingum.

Börn

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta fyrir börn. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8 og 5.1.

Lyfjagjöf

Aðeins til notkunar í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Gefa ætti allt þynnta innrennslið á um það bil 4 klukkustundum, auka ætti hraðann smám saman samkvæmt því sem fram kemur hér á eftir.

Innrennslishraði ætti að vera sem hér segir: Á fyrstu klukkustund lyfjagjafar á að gefa 2,5% af heildarrúmmáli innrennslisins. Því sem eftir stendur skal deila jafnt niður á næstu þrjár klukkustundirnar. Séu loftrými (dead space) til staðar í slöngunum þarf að reikna með þeim til að tryggja að sjúklingurinn fái 2,5% af heildarinnrennslismagninu á fyrstu klukkustund innrennslisins. Meðan á klínískri þróunaráætlun stóð var minnsti hraði sem sjúklingur fékk lyfið gefið á 0,5 ml/klst. fyrstu 30 mínúturnar, og síðan 1 ml/klst. næstu 30 mínúturnar, sem jafngildir því að minnsta heildarrúmmál sem gefið var fyrstu klukkustundina var 0,75 ml.

Til að forðast að gefa ensímið of hratt má ekki skola í gegnum slönguna sem inniheldur vestronidase alfa. Þar sem innrennslishraðinn er svona lítill má gefa viðbótar saltvatnsinnrennslislausn (0,9%) um aðra slöngu (með samhliða innrennslislausn (piggyback) eða Y-tengi) til að tryggja nægilegt flæði um æðina. Eftir fyrstu klukkustundina má auka hraðann, svo framarlega sem sjúklingur þolir, þannig að hægt sé að gefa eftirstöðvar innrennslislausnarinnar á næstu 3 klukkustundum eins og fram kemur í leiðbeiningum í töflu 2.

Ef upp koma ofnæmisviðbrögð má hægja á innrennslishraðanum, stöðva innrennslið tímabundið eða hætta lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

Lífshættulegt ofnæmi (bráðafnæmi) fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennt

Meta ætti áhrif meðferðar með vestronidase alfa með reglulegu millibili og íhuga ætti að stöðva meðferð ef ekki er skýr ávinningur til staðar (þ.m.t. jafnvægi sjúkdómseinkenna). Stöðvun meðferðar gæti valdið verulegri versnun á klínísku ástandi sjúklingsins.

Þar sem líffæraskemmdir versna með tímanum er erfiðleikum bundið að snúa við skemmdum eða bæta ástand sem þegar er orðið með lyfjameðferð. Meðferðarlæknirinn ætti að hafa í huga að gjöf vestronidase alfa hefur ekki áhrif á óafturkræfa fylgikvilla (t.d. aflögun beinagrindar).

Við útsetningu hjá mönnum er ekki búist við að vestronidase alfa fari yfir blóð-heilaþröskuldinn og því er ólíklegt að það hafi áhrif á taugafræðileg einkenni sjúkdómsins.

Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmi

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðafnæmi, við notkun vestronidase alfa. Því skal hafa viðeigandi stuðningsmeðferðir tiltækar þegar vestronidase alfa er gefið (sjá kafla 4.8).

Ekki ætti að gefa innrennslið ef sjúklingur hefur fengið bráðan hita eða sjúkdóm í öndunarfæri þegar lyfjagjöfin á að fara fram.

Til að draga úr hættu á ofnæmisviðbrögðum ætti að gefa ofnæmislyf sem ekki hefur róandi verkun, með eða án hitalækkandi lyfi, 30-60 mínútum áður en innrennsli hefst (sjá kafla 4.2).

Mikilvægt er að vestronidase alfa sé gefið samkvæmt ráðlagðri innrennslisáætlun (sjá töflu 2 í kafla 6.6).

Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram skal stöðva innrennsli með vestronidase alfa án tafar og hefja viðeigandi meðferð. Meðferð við ofnæmisviðbrögðum ætti að taka mið af alvarleika þeirra. Ef um er að ræða væg eða meðalalvarleg viðbrögð getur meðferðin falið í sér að stöðva innrennslið tímabundið eða alveg og/eða gjöf viðbótarandhistamína, hitalækkandi lyfja og/eða barkstera. Ef blóðþrýstingur lækkar skal íhuga að gefa saltvatnslausn 9 mg/ml til innrennslis (0,9%) hratt í æð og ef súrefnismettun lækkar skal gefa súrefni. Fylgjast skal með öllum sjúklingum í a.m.k. 60 mínútur eftir að innrennsli vestronidase alfa lýkur.

Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni ofnæmisviðbragða og þeim gefin skýr fyrirmæli um að leita lækniaðstoðar tafarlaust ef slík teikn og einkenni koma fram. Íhuga skal áhættu og ávinning þess að gefa vestronidase alfa aftur eftir að alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fram.

Mænuferging í háls hrygg eða neðar (spinal/cervical cord compression)

Mænuferging í háls hrygg eða neðar er þekktur og alvarlegur fylgikvilli MPS VII. Við ensímuppbótarmeðferð getur mænuskaði komið fram vegna bættrar hreyfigetu í hálsi og hrygg. Fylgjast ætti með sjúklingum með MPS VII sem fá vestronidase alfa með tilliti til teikna og einkenna um mænufergingu eða vandamál í hálsi, þar á meðal verk í hálsi eða baki, slappleika í útlimum, breytingu á ósjálfráðum viðbrögðum eða þvag- og saurleka. Leita skal viðeigandi meðhöndlunar tafarlaust.

Natríumskert mataræði

Lyfið inniheldur 17.8 mg af natríum í hverju hettuglasi og er gefið í natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir innrennsli (sjá kafla 6.6). Fyrir hvert hettuglas sem gefið er, að meðtöldu rúmmáli þynningarlausnarinnar, fær sjúklingurinn 35,5 mg af natríum. Þetta magn jafngildir 1,8% af hámarksdagsskammti natríums, sem er 2 g fyrir fullorðna, samkvæmt ráðleggingum Alþjóða heilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Natríuminnihald Mepsevii er talið hátt. Hafa verður þetta í

huga við þynningu lyfsins fyrir sjúklinga á natríumskertu mataræði eða fyrir sjúklinga með hjartabilun þar sem þörf er á að takmarka natríum og heildarvökvainntöku.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Þar sem vestronidase alfa er mannaprótín framleitt með raðbrigðaerfðatækni og ensímvirknin á sér stað innan leysikorna er ekki talið að milliverkanir við önnur lyf eigi sér stað.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun vestronidase alfa á meðgöngu. Dýrarannsóknir með vestronidase alfa benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis eða fósturs, eða á þroska fyrir og eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Mepsevii á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móður vegi þyngra en hugsanleg fræðileg hættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um rannsóknir hjá konum með barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort vestronidase alfa skilst út í brjóstamjólki, þó er ekki búist við dreifingu um blóðrás gegnum brjóstamjólki. Þar sem gögn um áhrif á menn liggja ekki fyrir ætti kona með barn á brjósti aðeins að fá vestronidase alfa ef hugsanlegur ávinningur af gjöf vestronidase alfa fyrir móður og ávinningur brjóstgjafar fyrir ungbarnið vegur þyngra en hugsanleg fræðileg hættu fyrir ungbarnið.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif vestronidase alfa á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir með vestronidase alfa benda ekki til neinna áhrifa á frjósemi karla eða kvenna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Mepsevii hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar hjá 23 sjúklingum sem fengu meðferð með vestronidase alfa í fjórum klínískum rannsóknum voru: útbrot (17,4%), ofsakláði (17,4%), lyf fer utan æðar á innrennslisstað (17,4%), bráðaofnæmislik viðbrögð (13%), bjúgur á innrennslisstað (8,7%), kláði (8,7%) og niðurgangur (8,7%). Flestar aukaverkanir voru vægar til miðlungs alvarlegar.

Tafla yfir aukaverkanir

Mat á aukaverkunum er byggt á 23 sjúklingum í fjórum klínískum rannsóknum, á aldrinum 5 mánaða til 25 ára, sem fengu vestronidase alfa í skömmtum allt að 4 mg/kg á tveggja vikna fresti í allt að 187 vikur. Nítján sjúklingar voru yngri en 18 ára.

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem greint var frá í fjórum klínískum rannsóknum á 23 sjúklingum í meðferð með Mepsevii.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 1 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum í meðferð með Mepsevii

MedDRA flokkun eftir líffærum	MedDRA-kjörheiti	Tíðni
Ónæmiskerfi	Bráðafnæmislik viðbrögð	Mjög algengar
Taugakerfi	Hitakrampi*	Algengar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar
Húð og undirhúð	Ofsakláði Útbrot** Kláði	Mjög algengar Mjög algengar Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Lyf fer utan æðar á innrennslisstað*** Bjúgur á innrennslisstað****	Mjög algengar Algengar

*Sjá lýsingu á völdum aukaverkunarum hvað varðar hitakrampa sem greint var frá hjá 1 sjúklingi af 23 þátttakendum í rannsókninni.

**Útbrot felur í sér kjörhugtökin yfir tegundir útbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, dröfnuörðuútbrot, -örður og dröfnur.

*** Lyf fer utan æðar á innrennslisstað felur í sér eitt kjörhugtak yfir lyf utan æðar

****Eitt tilfelli um þröta í útlimum er talið með í tíðni fyrir bjúg á innrennslisstað þar sem það er flokkað sem vandamál tengt æðalegg.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Hitakrampi

Einn sjúklingur sem fékk vestronidase alfa í skammtinum 4 mg/kg fékk hitakrampa í meðferðarviku 66, innan þriggja daga frá bólusetningu með bóluefni gegn barnaveiki, stífkrampa og kighósta. Innrennslíð var stöðvað, sjúklingurinn fékk krampastillandi lyf, hitalækkandi lyf og sýklalyf, og hitakrampinn stöðvaðist. Sjúklingurinn fékk lyfið á ný án þess að atvikið endurtæki sig og meðferð með vestronidase alfa var haldið áfram. Þetta tilvik var metið þannig að það gæti hugsanlega tengst vestronidase alfa þar sem um tímatengd tengsli við innrennslíð var um að ræða.

Ónæmingargeta

Átján af 23 sjúklingum (78%) í fjórum klínískum rannsóknum mynduðu mótefni (ADA) gegn manna betaglúkúróníði framleiddu með raðbrigðaerfðatekni (rhGUS), tíu þeirra mynduðu í framhaldinu hlutleysandi mótefni (NAb) í að minnsta kosti einu tilviki, þó ekki með alveg stöðugum hætti. Ekki er óyggjandi fylgni milli mótefnatíttra og myndunar hlutleysandi mótefna. Hjá flestum sjúklingum voru vísbendingar um minnkaða ónæmingargetu við langvinna útsetningu, þar sem mótefnatíttri minnkaði eftir því sem meðferð stóð lengur yfir. Tilvist ADA (non-NAb og NAb) virðist ekki hafa áhrif á minnkun lyfhrifafræðilega merkisins, glýkósamínófröðsýkra í þvagi (uGAG) eða á þróun ofnæmisviðbragða, þar með talið innrennslitengdra ofnæmisviðbragða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engin reynsla er af ofskömmtun vestronidase alfa. Sjá upplýsingar í köflum 4.4 og 4.8 um meðhöndlun aukaverkana.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ensím, ATC flokkur: A16AB18

Verkunarháttur

Slímsykrukvilli VII er leysibólugeymslusjúkdómur (e. lysosomal storage disorder) sem einkennist af skorti á beta-glúkúróníði (GUS) sem leiðir aftur af sér uppsöfnun glýkósamínófjölsykra (GAG) í frumum líkamans og veldur með því vefja- og líffæraskemmdum víðs vegar um líkamann.

Vestronidase alfa er raðbrigða gerð af beta-glúkúróníði manna og með gjöf lyfsins geta leysibólur í frumum líkamans tekið tilbúið GUS-ensímið upp og þannig brotið niður uppsafnaðar glýkósamínófjölsykrur í vefjunum.

Verkun og öryggi

Klínískar rannsóknir á vestronidase alfa tóku til 23 sjúklinga með MPS VII sem höfðu ekki fengið meðferð áður í 4 klínískum rannsóknum. Sjúklingarnir voru á aldrinum 5 mánaða til 25 ára og fengu vestronidase alfa í skammtinum allt að 4 mg/kg á tveggja vikna fresti í allt að 187 vikur. Nítján sjúklingar voru yngri en 18 ára.

Rannsóknir 301 og 202

Í fjölsetra, slembaðri 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem rannsóknin var blinduð í upphafi og víxlað var einu sinni (rannsókn UX003-CL301, eða rannsókn 301) fengu 12 sjúklingar með MPS VII vestronidase alfa í skammtinum 4 mg/kg á tveggja vikna fresti í 24 til 48 vikur. Sjúklingum var slembiraðað með blindaðri aðferð í fjóra hópa: Þrír sjúklingar fengu vestronidase alfa strax í upphafi rannsóknar í 48 vikur (hópur A), þrír sjúklingar fengu lyfleysu í 8 vikur og síðan vestronidase alfa í 40 vikur (hópur B), þrír sjúklingar fengu lyfleysu í 16 vikur og síðan vestronidase alfa í 32 vikur (hópur C) og þrír sjúklingar fengu lyfleysu í 24 vikur og síðan vestronidase alfa í 24 vikur (hópur D). Sjúklingar sem voru skráðir í rannsókn 301 gátu haldið áfram í rannsókn UX003-CL202 (rannsókn 202), sem var opin framhaldsrannsókn þar sem sjúklingar fengu viðbótarskammta af vestronidase alfa í skammtinum 4 mg/kg í bláæð á tveggja vikna fresti í allt að 144 vikur. Tíu sjúklingar héldu beint áfram eftir rannsókn 301 yfir í viku 0 í rannsókn 202, en hjá 2 sjúklingum varð hlé á meðferð áður en þeir hófu þátttöku í rannsókn 202.

Af þeim 12 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókn CL301 voru fjórir karlkyns og átta kvenkyns, og aldursbilið var 8 til 25 ár (miðgildi 14 ár). Níu sjúklingar voru yngri en 18 ára. Sjúkdómsgreiningin MPS VII var staðfest hjá fimm sjúklingum með greiningu á GUS-ensímvirkni, hjá þremur sjúklingum með arfgerðargreiningu, og bæði með greiningu á ensímvirkni og með arfgerðargreiningu hjá fjórum sjúklingum. Sjúklingar með MPS VII sem höfðu gengist undir stofnfrumuígræðslu með blóðmyndandi stofnfrumum voru útilokaðir úr rannsókninni. Þar sem mjög fáir sjúklingar á heimsvísu eru með sjúkdóminn MPS VII var nauðsynlegt að taka alla með í rannsóknina sem á annað borð gátu tekið þátt, og af þeim sökum var hópurinn mjög misleitur. Ekki var hægt að meta klíníska endapunkta hjá sumum sjúklingum vegna alvarleika sjúkdóms, aldurs eða vitrænnar getu (23 mælingar af 72 [~32%] á 6 sviðum hjá 12 sjúklingum var ekki hægt að meta í upphafi).

Aðalendapunkturinn var hlutfall lækkunar á útskilnaði glýkósamínófjölsykra í þvagi (dermatansúlfat, DS) fyrir og eftir 24 -vikna meðferð með vestronidase alfa. Helsti aukaendapunkturinn var niðurstaða úr MDRI-prófi (multi-domain clinical responder index) sem samanstendur af 6 sviðum [6-mínútna göngupróf (6MWT), þvinguð öndunarrýmd (FVC), hreyfisvið axlar, sjónskerpa, mat á fín- og grófhreyfingum samkvæmt BOT-2 prófi (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency)] eftir 24 -vikna meðferð, og heildarskor fyrir þreytu samkvæmt PedsQL-skalanum (Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale).

Mikilvægar lágmarksbreytingar (MID) voru skilgreindar fyrirfram fyrir MDRI-sviðin sex ásamt þreytu, en þau eru: 6 mínútna göngupróf (≥ 23 metrar og $\geq 10\%$ breyting frá upphafsgildum), þvinguð öndunarrýmd (5% heildarbreyting eða 10% hlutfallsleg breyting frá upphafsgildum í $FVC\%pred$ (spáð hlutfall þvingaðrar öndunarrýmdar)), hreyfisvið axlar (breyting um 20 gráður í hreyfiferli beggja axla), sjónskerpa (3 línur (leiðrétt fyrir bæði augu)), mat á fínhreyfingum samkvæmt BOT-2 (nákvæmni fínhreyfinga: breyting um $0,72$, og fingralipurð: breyting um $1,47$), mat á grófhreyfingum samkvæmt BOT-2 (jafnvægi: $0,57$, og hraði og snerpa við hlaup: $0,59$), og þreyta (10 stig af heildarskori).

Aðalendapunktur: lækkun glýkósamínó fjölskykra í þvagi (uGAG)

Eftir 24 vikna meðferð með vestronidase alfa náðist fram hröð, viðvarandi og verulega marktæk lækkun á útskilnaði glýkósamínó fjölskykra í þvagi (DS), með hlutfallslegt meðaltal minnstu fervika ($\pm SE$) $-64,82\%$ ($\pm 2,468\%$) ($p < 0,0001$). Allir sjúklingarnir 12 sýndu viðbrögð við lyfinu, en það var skilgreint fyrirfram sem $\geq 50\%$ lækkun á útskilnaði glýkósamínó fjölskykra í þvagi í að minnsta kosti einni heimsókn á fyrstu 24 vikum meðferðarinnar. Að auki var hlutfallsleg lækkun á útskilnaði glýkósamínó fjölskykra í þvagi frá viku 0 svipuð í öllum hópum eftir að skipt var yfir í virka meðferð. Lækkun glýkósamínó fjölskykra í þvagi (DS) sem kom fram í rannsókn 301 hélst þegar sjúklingar ($n=12$) héldu áfram yfir í framhaldsrannsóknina rannsókn 202 og fengu vestronidasa alfa í allt að $3,6$ ár samtals í rannsóknunum tveimur. Lækkun á útskilnaði glýkósamínó fjölskykra í þvagi (DS) í prósentum skv. Meðaltali minnstu fervika (staðalskekkja) var -62% ($4,9\%$) í viku 0 í rannsókn 202 og -58% ($7,2\%$) í viku 48 ($n=10$). Hjá sjúklingum sem héldu áfram eftir viku 48 í rannsókn 202 var lækkun glýkósamínó fjölskykra í þvagi (DS) í prósentum að meðaltali meiri en 70% í öllum eftirfarandi matsheimsóknum út viku 144 í rannsókn 202 ($n=4$).

Helstu viðbótarendapunktur: MDRI-próf (multi-domain clinical responder index) og 6-mínútna göngupróf

Í klínískum (viðbótar) endapunktum kom fram jákvæð svörun, þó ekki hjá öllum sjúklingum. Eftir 24 vikna meðferð með vestronidase alfa í rannsókn 301 voru bæði fyrirframskilgreindar og eftirágreindar-niðurstöður úr MDRI-prófun (6 MDRI-svið plús þreyta) jákvæðar, með hækkun um $+0,5$ svið ($p=0,0527$) og $+0,8$ svið ($p=0,0433$), í sömu röð, að meðtalinni þreytu (t-próf). Hjá sjúklingum sem héldu áfram yfir í rannsókn 202 sáust framfarir samkvæmt MDRI-prófun að meðaltali (staðalfrávik) í viku 24 ($+0,7$ [$1,01$] svið) og í viku 48 ($+0,9$ [$1,30$] svið).

Á 6-mínútna gönguprófinu jókst vegalengdin frá upphafi rannsóknar fram í meðferðarviku 24 í rannsókn 301, skv. Meðaltali minnstu fervika ($\pm$ staðalskekkja), um $20,8$ m ($\pm 16,75$ m) hjá 9 sjúklingum sem höfðu getu til að fara í frammistöðumat í upphafi og í að minnsta kosti einni síðari heimsókn. Hjá sex sjúklingum lágu niðurstöður úr 6-mínútna gönguprófi fyrir í meðferðarviku 24. Þeirra (50%) náðu fyrirframskilgreindu mikilvægu lágmarksbreytingunum í meðferðarviku 24 og voru með viðvarandi gönguframfarir um 65 metra, 80 metra og 83 metra. Af sjúklingum sem héldu áfram yfir í rannsókn 202 voru 8 sjúklingar færir um að fara í 6-mínútna gönguprófið í 48 viku. Viðvarandi 6-mínútna gönguprófsniðurstöður voru meðalaukning (staðalskekkja) frá upphafi rannsóknar 301, þar sem fjarlægðin var $19,0$ m ($16,4$ m), að meðaltali $308,4$ m (á bilinu: $80-556$).

Aðrar rannsóknaniðurstöður

Rannsókn UX003-CL201 (eða rannsókn 201), var stakarma, opin rannsókn með mismunandi skammtastærðum (e. Dose exploration trial), þrír sjúklingar með MPS VII, á aldrinum 5 til 25 ára, tóku þátt í rannsókninni. Eftir 120 vikna meðferð með vestronidase alfa mátti sjá 21% framför frá upphafsgildum hjá einum sjúklingi hvað varðaði þvingaða öndunarrýmd ($FVC\%$ predicted, spáð hlutfall þvingaðrar öndunarrýmdar) á prófi á lungnastarfsemi, sem og bætingu um 105 metra á 6 mínútna gönguprófi. Hjá tveimur öðrum sjúklingum með lifrar- og miltisstækkun við upphaf rannsóknar mátti sjá minnkað rúmmál lifrar (24% og 53%) og milta (28% og 47%) eftir 36 vikna meðferð.

Rannsókn UX003-CL203 (eða rannsókn 203) var opin stakarma rannsókn án samanburðar. Í henni taka þátt átta sjúklingar yngri en 5 ára, sem fengu vestronidase alfa í skammtinum 4 mg/kg á tveggja vikna fresti í 48 vikur meðan á rannsókn stóð eða í allt að 240 vikur ef um valkvætt framhaldstímabil

var að ræða. Rannsóknin mat lækkun á útskilnaði glýkósamínó fjölsykra í þvagi, vaxtarhraða og lifrar- og miltisstækkun.

Lækkun glýkósamínó fjölsykra í þvagi

Meðferð með vestronidase alfa leiddi til hraðrar og varanlegrar marktækrar ($p < 0,0001$) lækkunar á útskilnaði glýkósamínó fjölsykra í þvagi (DS), með hlutfallslegt meðaltal minnstu fervika ($\pm$ SE) -60% (6,6) í viku 4 sem hélst í -61% (6,4) í viku 48. Sjúklingar sem héldu áfram í framhaldstímabilið í allt að viku 132 fengu frekari lækkun á útskilnaði glýkósamínó fjölsykra í þvagi (DS).

Vöxtur

Í upphafi höfðu allir 8 sjúklingarnir vaxtarskerðingu. Z-gildi fyrir hæð í standandi stöðu hækkaði að meðaltali ($\pm$ staðalfrávik) um +0,196 (0,30) í viku 48. Ómarktæk tilhneiging til aukins vaxtarhraða sást eftir meðferð með vestronidase alfa, úr z-gildi ($\pm$ staðalfrávik) sem var að meðaltali 2,59 (1,49) í upphafi í -0,392 (2,10) eftir upphafsgildi ($p = 0,27$).

Lifrarstækkun

Hjá öllum sjúklingum sem voru með lifrarstækkun samkvæmt ómskoðun í upphafi ($n = 3/8$) hafði lifrin minnkað og var innan eðlilegra marka fyrir aldur og kyn áður en rannsókninni lauk.

Undantekningartilvik

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf vestronidase alfa voru metin hjá alls 23 sjúklingum með MPS VII, þar af voru 19 börn og 4 fullorðnir sem tekið höfðu þátt í 3 klínískum rannsóknum. Eftir endurtekna skammta, 4 mg/kg, á tveggja vikna fresti var hámarkspéttni í sermi að meðaltali (C_{max}) $\pm$ staðalfrávik 17,3 $\pm$ 9,6 míkrog/ml (bil: 4,7 til 35,7 míkrog/ml); og meðalgildi AUC frá upphafi fram að síðustu mælanlegu þéttni (AUC_{0-}) $\pm$ staðalfrávik var 50,9 $\pm$ 32,2 míkrog*klst./ml (bil: 17,4 til 153 míkrog*klst./ml). Lyfjahvörf vestronidase alfa eru óháð tíma í endurteknum skömmtum. Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf í jafnvægi gefa til kynna skammtaháða aukningu á útsetningu vestronidase alfa á skammtabilinu 1-4 mg/kg á tveggja vikna fresti.

Dreifing

Eftir endurtekna skammta, 4 mg/kg, á tveggja vikna fresti hjá sjúklingum með MPS VII var meðaltal heildardreifingarrúmmáls (V_{ss}) $\pm$ staðalfrávik 0,26 $\pm$ 0,13 l/kg (bil: 0,10 til 0,60 l/kg).

Umbrot

Vestronidase alfa er mannaensím framleitt með raðbrigðærfdæknir og er því brotið niður í lítíl peptíð og aminosýrur með prótínsundrandi niðurbroti.

Brotthvarf

Eftir endurtekna skammta, 4 mg/kg, á tveggja vikna fresti hjá sjúklingum með MPS VII var meðaltal heildarúthreinsunar (CL) $\pm$ staðalfrávik 0,079 $\pm$ 0,045 l/klst./kg (bil: 0,038 til 0,20 l/klst./kg); meðalhelmingunartími brotthvarfs $\pm$ staðalfrávik ($t_{1/2}$) var 2,6 $\pm$ 0,6 klukkustundir (bil: 0,9 til 3,6 klukkustundir).

Útskilnaður

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á útskilnaði hjá mönnum. Ekki er talið að vestronidase alfa skiljist út um nýru eða með hægðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka skammta hjá rottum, eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá músum og unglingsöpum með MPS VII, frjósemi og fósturþroska hjá rottum eða kaninum og rannsókna á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum.

Rannsóknir á erfðaeiturhrifum og á krabbameinsvaldandi áhrifum vestronidase alfa hafa ekki verið gerðar. Með hliðsjón af verkunarhætti er rhGUS ekki talið vera æxlismyndandi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natriumtvívetnisfosfat díhýdrat
Natriumklóríð
Histidín
Pólýsorbit 20
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegt geymslupól lyfsins eftir þynningu er allt að 36 klukkustundir við 2 °C til 8 °C og eftir það er geymslupólið allt að 6 klukkustundir við stofuhita að hámarki 25 °C.

Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun ætti að nota þynnt lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð þess sem gefur lyfið en ætti almennt ekki að fara yfir 36 klst. við 2 °C – 8 °C og eftir það ekki lengur en 6 klukkustundir við stofuhita að hámarki 25 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri (tegund I) með gúmmítappa klæddum flúorresínþynnu og álinnsigli með plasthettu.

Pakkningastærð: Eitt hettuglas sem inniheldur 5 ml af innrennslisþykkni.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvert hettuglas af Mepsevii er aðeins til notkunar einu sinni. Þynna verður Mepsevii með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf að viðhafðri smitgát, samkvæmt þeim skrefum sem lýst er hér á eftir. Gefa skal þynntu lausnina í innrennslispoka með litla prótínbindingu (hægt er að nota poka sem er „non DEHP“, (non dí (2-etylhexýl) þalat)) og slöngu með 0,2 µm síu sem bindur prótín lítið.

1. Ákvarðið fjölda hettuglása sem þynna skal með hliðsjón af líkamsþyngd sjúklings og ráðlagða skammtinum 4 mg/kg, notið eftirfarandi reikningsaðferðir (a-b):
 - a. Heildarskammtur (mg) = þyngd sjúklings (kg) x 4 mg/kg (ráðlagður skammtur)
 - b. Heildarfjöldi hettuglása = heildarskammtur (mg) deilt með 10 (þar sem það eru 10 mg í hverju hettuglasi)
2. Námundið að næsta heila hettuglasi, takið réttan fjölda hettuglása (sjá töflu 2) úr kæli og látið hettuglösin ná stofuhita upp að 25 °C að hámarki. Ekki má hita eða hrista hettuglösin, og ekki má setja þau í örbylgjuofn.
 - a. Rúmmál (ml) útreiknaðs skammts = heildarskammtur (mg) deilt með 2 (þar sem það eru 2 mg/ml)
3. Þynnið útreiknaðan skammt í hlutfallinu 1:1, notið eingöngu natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir stungulyf, til innrennslis í bláæð. Heildarinnrennslismagn fer eftir heildarskammti Mepsevii og rúmmáli (sjá töflu 2). Skammturinn sem reiknaður var út og síðan þynntur í hlutfallinu 1:1 með natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir stungulyf er síðan fluttur yfir í nýjan, tóman innrennslispoka. Undirbúningur fyrir þynningu ætti að fara fram við stofuhita.
4. Áður en Mepsevii er dregið upp úr hettuglasinu á að skoða innihald hettuglassins vel með tilliti til agna og litabreytinga. Mepsevii innrennslisþykkni, lausn á að vera litlaus til ljósgul. Ekki skal nota lausnina ef hún er mislit eða ef aðskotaagnir eru til staðar í lausninni.
5. Dragið Mepsevii hægt og varlega upp úr hettuglösunum, forðist að hrista þau eða dæla inn lofti, og forðist froðumyndun. Notaðu nægilega stóra nál (18 G) til að draga sem mest úr loftbólumyndun í lausninni.
6. Bætið Mepsevii hægt og rólega út í innrennslispokann, forðist að hrista lyfið eða pokann, gætið þess einnig að vökvi snerti vökva til að koma í veg fyrir loftbólumyndun eða iðustreymi.
7. Vaggið innrennslispokanum varlega til að tryggja góða dreifingu lyfsins. Ekki má hrista lausnina.

Tafla 2. Ráðlagður innrennslishraði miðað við þyngd sjúklings þegar Mepsevii er gefið í ráðlagða skammtinum 4 mg/kg

Sjúkl., þyngdar- bil (kg)	Heildar- skammtur af Mepsevii, skammtabil (mg)	Heildar- rúmmál af Mepsevii (námunðað) (ml)	Heildar- fjöldi Mepsevii- hettuglasa	Heildar- rúmmál innrennslis (gefið á 4 klst.) (ml)	Innrennslis- hraði á fyrstu klukkustund lyfjagjafar (2,5%) (ml/klst.)	Innrennslis- hraði á næstu þremur klukkust. (97,5%/3) (ml/klst.)
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

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1301/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. ágúst 2018

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. júlí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein

14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Skiladagur
Til að afla langtíma gagna um verkun og öryggi meðferðar með Mepsevii og lýsa í heild sinni slímsykrukvilla VII (mucopolysaccharidosis VII), þar með talið breytileika klínískra einkenna, framvindu og sögu sjúkdómsins án meðferðar (natural history), farið er fram á að ML-hafi leggi fram niðurstöður rannsóknar sem byggir á nægilegum gagnaheimildum sem eiga rætur að rekja til sjúkdómsvöktunaráætlunar sjúklinga með slímsykrukvilla VII (mucopolysaccharidosis VII).	Skýrslur sem senda á sem hluta af árlegu endurmati

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Mepsevii 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
vestronidase alfa

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af sæfðu þykkni inniheldur 2 mg af vestronidase alfa. Hvert hettuglas með 5 ml af þykkni inniheldur 10 mg af vestronidase alfa (10 mg/5 ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Natríumtvívetnisfosfat díhýdrat
Natríumklóríð
Histidín
Pólýsorbit 20
Vatn fyrir stungulyf
Sjá frekari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

10 mg/5 ml

1 hettuglas (5 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1301/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Mepsevii 2 mg/ml sæft þykkni
vestronidase alfa
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Eingöngu einnota.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 mg/5 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Mepsevii 2 mg/ml innrennsliðshykki, lausn vestronidase alfa

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli (sjá kafla 4).

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Mepsevii og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Mepsevii
3. Hvernig nota á Mepsevii
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Mepsevii
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Mepsevii og við hverju það er notað

Upplýsingar um Mepsevii

Mepsevii inniheldur ensím sem kallast vestronidase alfa. Það tilheyrir flokki lyfja sem eru kölluð ensímuppbótarmeðferð. Lyfið er notað hjá fullorðnum og börnum á öllum aldri með MPS VII (slímsykrukvilli VII, einnig þekkt sem Sly-heilkenni) til að meðhöndla einkenni sjúkdómsins sem ekki eru frá taugakerfi.

Upplýsingar um MPS VII

MPS VII er sjúkdómur sem gengur í erfðir, en þá framleiðir líkaminn ekki nægilegt magn af ensími sem kallast beta-glúkúróníð.

- Þetta ensím hjálpar til við að brjóta niður sykrur í líkamanum sem kallast slímsykrur.
- Slímsykrur eru framleiddar í líkamanum og hjálpa til við uppbyggingu beina, brjósks, húðar og sína.
- Þessar sykrur eru endurunnar í sífellu - nýjar eru myndaðar og gamlar eru brotnar niður.
- Ef ekki er nægilegt magn af beta-glúkúróníði safnast hluti þessara sykra upp í frumunum, sem leiðir af sér skemmdir í líkamanum.

Verkun Mepsevii

Þetta lyf kemur í staðinn fyrir beta-glúkúróníð og hjálpar þannig við að brjóta niður sykrurnar sem safnast upp í vefjum líkamans hjá fólki með MPS VII.

- Meðferð getur dregið úr ýmsum einkennum sjúkdómsins, svo sem erfiðleikum við gang og þreytu.

Ef meðferð er hafin snemma hjá börnum getur það komið í veg fyrir versnun sjúkdómsins og dregið úr óafturkræfum skemmdum.

2. Áður en byrjað er að nota Mepsevii

Ekki má nota Mepsevii

- ef þú hefur einhvern tímann fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við vestronidase alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Mepsevii er notað.

Meta ætti áhrif meðferðar með vestronidase alfa með reglulegu millibili og íhuga ætti að stöðva meðferð ef ekki er skýr ávinningur til staðar (þ.m.t. jafnvægi sjúkdómseinkenna). Stöðvun meðferðar gæti valdið verulegri versnun á klínísku ástandi.

Hafa skal í huga að gjöf vestronidase alfa hefur ekki áhrif á óafturkræfa fylgikvilla (t.d. aflögun beinagrindar).

Vertu á varðbergi gagnvart aukaverkunum meðan á innrennsli stendur og fljótlega eftir það

- Þú gætir hugsanlega fengið aukaverkanir meðan þú ert að fá Mepsevii, eða fundið fyrir aukaverkunum í allt að sólarhring eftir lyfjagjöfina. Þessar aukaverkanir eru kallaðar innrennslisviðbrögð vegna þess að þær eru af völdum innrennslisins með lyfinu. Þær geta meðal annars verið ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4). **Segðu læknum tafarlaust frá því** ef þú færð innrennslisviðbrögð.
- Ef þú færð ofnæmisviðbrögð meðan á innrennslinu stendur getur verið að lækningin hægi á innrennslinu eða stöðvi það alveg. Læknirinn þinn gæti einnig gefið þér (eða hafa gefið þér áður en lyfjagjöf hófst) önnur lyf til að meðhöndla ofnæmisviðbrögðin (t.d. ofnæmislyf, hitalækkandi lyf eða barkstera).

Önnur einkenni sem þú þarft að vera á varðbergi gagnvart

- Ef þú finnur fyrir verkjum í hálsi eða baki, finnur fyrir dofa í handleggjum eða fótleggjum, eða missir stjórn á þvagi eða hægðum **skaltu láta lækningu vita tafarlaust**. Þessi vandamál geta verið einkenni sjúkdómsins og geta orsakast af þrýstingi á mænuna.

Notkun annarra lyfja samhliða Mepsevii

Látið lækningu vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Þú átt ekki að fá Mepsevii ef þú ert barnshafandi nema brýna nauðsyn beri til. Ræddu við lækningu þína hvort ávinningur þess að nota Mepsevii sé meiri en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Þetta er vegna þess að engin reynsla er af notkun Mepsevii á meðgöngu.

Ekki er þekkt hvort Mepsevii berst í brjóstamjólk, en ekki er búist við því að lyfið berist til barnsins. Ræddu við lækningu þína hvort ávinningur þess að nota Mepsevii sé meiri en hugsanleg áhætta fyrir barn sem er á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við því að Mepsevii hafi áhrif á hæfni til að aka eða stjórna vélum.

Mepsevii inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 17,8 mg af natríum (sem er aðalinnihaldsefnið í borðsalti) í hverju 5 ml hettuglasi, og er þynnt með natríumklóríðlausn 9 mg/ml áður en það er gefið. Hvert hettuglas sem gefið er svarar því til 1,8% af ráðlögðum hámarksskammti natríums fyrir fullorðna. Hafðu þetta í huga ef þú ert á natríumskertu fæði.

3. Hvernig nota á Mepsevii

Læknirinn þinn mun hefja og hafa eftirlit með meðferð með Mepsevii.

- Læknir eða hjúkrunarfræðingur sér um að gefa þér Mepsevii með innrennsli (dreypi) í bláæð.
- Nauðsynlegt er að þynna lyfið áður en það er gefið.
- Fyrir lyfjagjöf eða meðan á henni stendur gæti læknirinn þinn gefið þér lyf til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð eins og ofnæmislyf eða barkstera eða hitalækkandi lyf.

Skammtur

Skammturinn sem þú færð byggist á líkamsþyngd þinni.

- Ráðlagður skammtur er 4 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar.
- Skammturinn er gefinn á tveggja vikna fresti með dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð).
- Hvert innrennsli tekur um það bil 4 klukkustundir.

Ef gefinn er stærri skammtur af Mepsevii en mælt er fyrir um

Læknirinn sér um að gefa þér Mepsevii og fylgjast með lyfjagjöfinni. Læknirinn fylgist með því að réttur skammtur sé gefinn og sér um að bregðast við eins og þörf krefur.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sáust aðallega meðan verið var að gefa sjúklingum lyfið eða innan sólarhrings frá gjöf (innrennslisviðbrögð).

Alvarlegar aukaverkanir

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef einhver af eftirtöldum einkennum alvarlegra ofnæmisviðbragða koma fram (bráðafnæmislík viðbrögð). Innrennslisgjöfin verður stöðvuð samstundis og læknirinn gæti gefið þér (eða hefur gefið þér) önnur lyf til þess að meðhöndla ofnæmisviðbrögðin svo sem andhistamín eða barkstera eða hitalækkandi lyf. Einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð geta m.a. verið mæði, blísturshljóð við öndun, öndunarerfiðleikar og þroti í andliti og tungu.

Aðrar aukaverkanir

Segðu læknum tafarlaust frá því ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum koma fyrir – bráð læknismeðferð kann að vera nauðsynleg:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Ofsakláði
- Útbrot
- Þroti við innrennslisstaðinn, þar á meðal að lyfið lekur inn í vefinn næst æðinni (bjúgur á innrennslisstað eða lyf fer utan æðar á innrennslisstað)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Kláði í húð
- Lausar hægðir (niðurgangur)
- Hiti með ósjálfráðum samdrætti vöðva í andliti eða útlimum (hitakrampi)
- Þroti umhverfis innrennslisstaðinn

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í

hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Mepsevii

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Óopnuð hettuglös:

- Geymið í kæli (2 °C til 8 °C).
- Má ekki frjósa.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ekki skal nota lyfið ef vart verður við agnir í lausninni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Mepsevii inniheldur

- Virka innihaldsefnið er vestronidase alfa. Hver ml af þykkni inniheldur 2 mg af vestronidase alfa. Hvert hettuglas með 5 ml af þykkni inniheldur 10 mg af vestronidase alfa.
- Önnur innihaldsefni eru natríumtvívetnisfosfat díhýdrat, natríumklóríð, histidín, pólýsorbit 20 og vatn fyrir stungulyf (upplýsingar um natríum eru í kafla 2, „Mepsevii inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Mepsevii og pakkingastærðir

Mepsevii er innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni). Þykknið á að vera litlaust eða aðeins gulleitt og laust við sjáanlegar agnir. Lyfið er afgreitt í glæru hettuglasi úr gleri með gúmmítappa og álinnsigli með plastloki.

Pakkingastærð: 1 hettuglas með 5 ml

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

ES

Ultragenyx Iberia, S.L., ES
Tel: +34 900 838 238

FR

Ultragenyx France SAS, FR
Tél: + 33 1 85 65 37 61 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>
Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.
