

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mepsevii 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml med konsentrat inneholder 2 mg vestronidase alfa*. Hvert hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 10 mg vestronidase alfa.

*Vestronidase alfa er en rekombinant form av human beta-glukuronidase (rhGUS) og produseres i eggstokkcellekultur fra kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 17,8 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).
Fargeløs til lett gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mepsevii er indisert for behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner av mukopolysakkaridose VII (MPS VII; Slys sykdom).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal overvåkes av helsepersonell med erfaring i behandling av pasienter med MPS VII eller andre arvelige metabolske sykdommer. Administrering av vestrocinase alfa skal utføres av helsepersonell med relevant opplæring og med muligheten til å håndtere medisinske nødstilfeller.

Dosering

Den anbefalte dosen med vestrocinase alfa er 4 mg/kg kroppsvekt, administrert ved intravenøs infusjon annenhver uke.

For å minimere risikoen for overfølsomhetsreaksjoner skal et ikke-sederende antihistamin med eller uten et antipyretisk legemiddel administreres 30–60 minutter før oppstart av infusjonen (se pkt. 4.4). Infusjon skal unngås hvis pasienten har en akutt feber- eller luftveissykdom på det tidspunktet.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av vestrocinase alfa hos pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått. Ingen alternative doseregimer anbefales hos disse pasientene (se pkt. 5.1).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av vestrocinase alfa hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt evaluert. Ingen alternative doseregimer anbefales hos disse pasientene.

Pediatrisk populasjon

Dosering hos den pediatriske populasjonen er den samme som hos voksne. Nåværende tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Kun til intravenøs bruk.

For instruksjoner vedrørende fortynning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Det totale fortynnete volumet av infusjonsvæske, oppløsning, skal administreres med et hastighetstitreringsregime over ca. 4 timer.

Infusjonshastigheten skal være som følger: den første timen skal 2,5 % av det totale volumet infunderes, og resten infunderes i løpet av de påfølgende tre timene. Det skal tas hensyn til eventuelt dødrom i slangene, for å sikre at 2,5 % av det totale volumet leveres i pasientens blodstrøm i løpet av den første timen med infusjon. Den laveste hastigheten administrert til en pasient i det kliniske utviklingsprogrammet var 0,5 ml/time i de første 30 minuttene av infusjonen, etterfulgt av 1 ml/time de neste 30 minuttene, tilsvarende 0,75 ml som det laveste totale volumet infundert i løpet av den første timen.

Ikke skyll slangen som inneholder vestrocinase alfa, for å unngå en rask bolus med infundert enzym. På grunn av lav infusjonshastighet kan ekstra natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning tilsettes gjennom en egen slange (piggyback eller Y-slange) for å opprettholde tilstrekkelig intravenøs strømning. Etter den første timen kan hastigheten økes slik at resten av infusjonsvæsken, infunderes i løpet av 3 timer hvis det tolereres, i samsvar med retningslinjene for anbefalt hastighet i tabell 2.

Infusjonshastigheten kan reduseres, stoppes midlertidig eller avbrytes dersom det oppstår overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Livstruende overfølsomhet (anafylaktisk reaksjon) overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelt

Effektene av behandling med vestrocinase alfa skal evalueres regelmessig, og seponering av behandlingen skal vurderes i tilfeller der det ikke observeres klar nytte (inkludert stabilisering av sykdomsmanifestasjoner). Seponering av behandling kan forårsake betydelig forverring av pasientens kliniske status.

Etter som skade på målorganet øker over tid, blir det vanskeligere for behandlingen å reversere skaden eller å vise bedring. Behandlende lege skal ta hensyn til at administrering av vestrocinase alfa ikke påvirker de irreversible komplikasjonene (f.eks. deformering av skjelettet).

Det forventes ikke at vestrocinase alfa, ved eksponering observert hos mennesker, krysser blod-hjernebarrieren, og det er derfor ikke sannsynlig at sykdommens nevrologiske manifestasjoner påvirkes.

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, har vært rapportert med vestrocinase alfa. Derfor skal egnet medisinsk støtte være lett tilgjengelig når vestrocinase alfa administreres (se pkt. 4.8).

Infusjon skal unngås hvis pasienten har en akutt feber- eller luftveissykdom på det tidspunktet.

Det anbefales at ikke-sederende antihistaminer med eller uten et antipyretisk legemiddel administreres 30–60 minutter før oppstart av infusjonen (se pkt. 4.2).

Det er viktig å administrere vestrocinase alfa i samsvar med planen for anbefalt infusjonshastighet (se tabell 2 i pkt. 6.6).

Hvis det oppstår alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, skal infusjonen av vestrocinase alfa stoppes umiddelbart og egnet behandling iverksettes. Behandling av overfølsomhetsreaksjoner skal baseres på reaksjonens alvorlighet og inkluderer at infusjonen stoppes midlertidig eller avbrytes og/eller at det administreres ytterligere antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider for milde til moderate reaksjoner. Vurder rask natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning ved nedsatt blodtrykk, og oksygen ved hypoksi. Pasienter skal observeres i minst 60 minutter etter at infusjonen av vestronidase alfa er fullført.

Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner, og instrueres om å oppsøke legehjelp umiddelbart dersom slike tegn og symptomer skulle oppstå. Risikoene og nytten ved ny administrering av vestronidase alfa skal vurderes etter en alvorlig overfølsomhetsreaksjon.

Kompresjon av ryggmarg/cervikalmarg

Kompresjon av ryggmarg/cervikalmarg er en kjent og alvorlig komplikasjon ved MPS VII. Under enzymerstatningsbehandling kan det oppstå ryggmargsskade som følge av forbedret bevegelighet i nakke og ryggrad. Pasienter med MPS VII som får vestronidase alfa, skal overvåkes for tegn og symptomer på ryggmargskompresjon eller ustabilitet i nakken, inkludert nakke- eller ryggsmarter, svakhet i lemmene, endringer i reflekser eller urin- eller avføringsinkontinens. Oppsøk umiddelbart egnet klinisk behandling.

Natriumbegrenset diett

Dette legemidlet inneholder 17,8 mg natrium per hetteglass og administreres i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6). Inntaket av natrium for hvert hetteglass som doseres, inkludert det tilsvarende volumet med fortynner, er 35,5 mg natrium. Denne mengden tilsvarer 1,8 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen. Mepsevii anses å ha høyt natriuminhold. Dette skal tas i betraktning under fortynning av legemidlet til pasienter på en natriumkontrollert diett, eller til pasienter med kongestiv hjertesvikt som må begrense natriuminntak og totalt vanninntak.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Ettersom vestrocinase alfa er et rekombinant humant protein og enzymvirkningen er inni lysosomet, forventes det ikke å interagere med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av vestronidase alfa hos gravide kvinner. Dyrestudier med vestronidase alfa indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn på graviditet, embryoføtal utvikling eller pre- og post-natal utvikling (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Mepsevii under graviditet, med mindre den potensielle nytten for mor er større enn den potensielle teoretiske risikoen for fosteret.

Amming

Det er ingen data fra studier av ammende kvinner. Det er ukjent hvorvidt vestronidase alfa blir utskilt i morsmelk hos mennesker, men systemisk eksponering via brystmelk forventes ikke. På grunn av manglende data fra mennesker skal vestronidase alfa bare administreres til ammende kvinner hvis den potensielle nytten ved vestronidase alfa for moren og nytten ved å amme barnet er større enn de potensielle teoretiske risikoene for barnet.

Fertilitet

Det er ingen data på effekten av vestronidase alfa på fertilitet. Dyrestudier med vestronidase alfa indikerer ingen påvirkning på fertilitet hos menn eller kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mepsevii har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene fra 4 kliniske studier av 23 pasienter behandlet med vestronidase alfa var utslett (17,4 %), urtikaria (17,4 %), ekstrasjjon på infusjonsstedet (17,4 %), anafylaktoid reaksjon* (13 %), hevelse på infusjonsstedet* (8,7 %), pruritus (8,7 %) og diaré (8,7 %). De fleste bivirkningene var milde til moderate i alvorlighetsgrad.

Bivirkningstabell

Vurderingen av bivirkninger var basert på eksponeringen til 23 pasienter fra 4 kliniske studier i alderen 5 måneder til 25 år som mottok vestronidase alfa ved doser opp til 4 mg/kg én gang annenhver uke i opptil 187 uker. Nitten pasienter var yngre enn 18 år gamle.

Tabell 1 lister opp bivirkninger rapportert fra 4 kliniske studier av 23 pasienter behandlet med Mepsevii.

Bivirkningene er presentert etter organsystemklasse og hyppighet. Hyppigheten er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1 Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med Mepsevii

MedDRA-organsystemklasse	MedDRA-foretrukket term (PT)	Hyppighet
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktoid reaksjon	Svært vanlige
Nevrologiske sykdommer	Feberkrampe*	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Elveblest Utslett** Pruritus	Svært vanlige Svært vanlige Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ekstravasjon på infusjonsstedet*** Hevelse på infusjonsstedet****	Svært vanlige Vanlige

*Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger for detaljer om feberkrampene som ble rapportert hos 1 av 23 studiepasienter.

** Utslett inkluderer gruppen av MedDRA foretrukkede termer utslett, papulært utslett, kløende utslett, makulopapulært utslett, papuler og makuler

*** Ekstravasjon på infusjonsstedet inkluderer en PT av ekstravasjon

**** Én bivirkning med perifer hevelse er inkludert i hyppigheten av hevelse på infusjonsstedet, da hendelsen er klassifisert som et problem med intravenøst kateter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Feberkrampe

Én pasient som mottok en vestronidase alfa-dose på 4 mg/kg, opplevde feberkrampe under behandling i uke 66, innen tre dager etter difteri-, stivkrampe- og kikhostevaksine. Infusjonen ble stoppet, pasienten fikk antikonvulsiva, antipyretika og antibiotika, og feberkrampen opphørte. Pasienten ble deretter reeksponert uten at tilstanden oppsto på nytt, og behandlingen med vestronidase alfa fortsatte. Denne hendelsen ble vurdert som mulig relatert til vestronidase alfa på grunn av sammenfallet i tid med infusjonen.

Immunogenisitet

Atten av 23 pasienter (78 %) fra 4 kliniske studier utviklet antistoffer mot anti-rekombinant human beta-glukuronidase (rhGUS) (ADA), ti av disse utviklet videre nøytraliserende antistoffer (NAb) ved minst ett tilfelle, men ikke konsistent over tid. Det er ingen definitiv korrelasjon mellom antistofftiteren og utvikling av nøytraliserende antistoff. Hos de fleste pasienter ble et mønster med svekket immunogenisitet ved kronisk eksponering antydning ved synkende antistofftitere over tid ved kontinuerlig behandling. Tilstedeværelsen av ADA (ikke-NAb og NAb) synes ikke å påvirke reduksjonen i den farmakodynamiske markøren, urinære glykosaminoglykaner (uGAG-er) og utvikling av hypersensitive reaksjoner, inkludert infusjonsassosierte reaksjoner.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdoser av vestronidase alfa. For kontroll av bivirkninger, se pkt. 4.4 og 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, enzymer,
ATC-kode: A16AB18

Virkningsmekanisme

Mukopolysakkaridose VII er en lysosomal lagringsforstyrrelse som karakteriseres av mangel på beta-glukuronidase (GUS), noe som fører til opphopning av glykosaminoglykaner (GAG-er) i celler i hele kroppen og resulterer i multisystemisk vevs- og organskade.

Vestronidase alfa er en rekombinant form av human GUS og er ment å tilføre eksogent GUS-enzym for opptak i cellulære lysosomer og påfølgende katabolisme av akkumulerte GAG-er i berørte vev.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det kliniske programmet for vestrocinase alfa inkluderte 23 behandlingsnaive pasienter med MPS VII fra 4 kliniske studier, i alderen 5 måneder til 25 år, som mottok vestrocinase alfa i doser på opptil 4 mg/kg én gang annenhver uke i opptil 187 uker. Nitten pasienter var yngre enn 18 år.

Studie 301 og 202

I en randomisert, placebokontrollert, blindstartet fase 3-multisenterstudie med enkeltkrysning (studie UX003-CL301, kalt studie 301) mottok 12 pasienter med MPS VII vestronidase alfa 4 mg/kg annenhver uke i 24 til 48 uker. Pasientene ble randomisert på en blindet måte til 4 grupper: 3 pasienter mottok vestronidase alfa umiddelbart i 48 uker (gruppe A), 3 pasienter mottok placebo i 8 uker og deretter vestronidase alfa i 40 uker (gruppe B), 3 pasienter mottok placebo i 16 uker og deretter vestronidase alfa i 32 uker (gruppe C), og 3 pasienter mottok placebo i 24 uker og deretter vestronidase alfa i 24 uker (gruppe D). Pasienter som deltok i studie 301, var kvalifisert for å overføres til studie UX003-CL202 (kalt studie 202), en åpen forlengelsesstudie der pasienter mottok ytterligere doser med vestronidase alfa 4 mg/kg intravenøst annenhver uke i opptil 144 uker. Ti pasienter ble overført direkte fra slutten av studie 301 til uke 0 av studie 202, mens 2 pasienter (17 %) hadde et opphold i behandling før deltakelse i studie 202.

Av de 12 pasientene som deltok i studie-CL301, var 4 menn og 8 kvinner, og de var i alderen 8 til 25 år (median 14 år). Ni pasienter var yngre enn 18 år. MPS VII-diagnose ble bekreftet med analyse av GUS-enzymaktivitet for 5 pasienter, med genotyping for 3 pasienter og med både enzymanalyse og genotyping for 4 pasienter. Pasienter med MPS VII som fikk behandling med hematopoietisk stamcelletransplantat, var utelukket fra denne studien. På grunn av den ekstremt lille populasjonen av pasienter med MPS VII globalt, var det nødvendig at alle pasienter som kunne delta i denne kliniske studien, deltok. Dette førte til en svært variabel gruppe. Hos noen pasienter kunne ikke de kliniske endepunktene vurderes på grunn av omfanget av sykdommen, alder eller kognisjonsnivå (23 av 72 vurderinger [~32 %] på 6 områder for 12 pasienter kunne ikke vurderes ved baseline).

Det primære endepunktet var prosentvis reduksjon i GAG-utskillelse via urin (dermatansulfat, DS) før og etter 24 uker med behandling med vestrocinase alfa. Det viktigste sekundære endepunktet var score for klinisk responderindeks på flere områder (MDRI- multi-domain clinical responder index), bestående av seks områder [seks minutters gå-test (6MWT), forsørt vital kapasitet (FVC), skulderfleksjon, synsskarphet, Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2) finmotorisk og grovmotorisk funksjon] etter 24 uker med behandling, og total score for fatigue som målt med Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL).

Minimale viktige forskjeller (MID) var forhånds spesifisert for de seks MDRI-områdene pluss fatigue, som er: 6MWT (≥ 23 meter og ≥ 10 % endring fra baseline), FVC (5 % absolutt endring eller 10 % relativ endring fra baseline i FVC%pred), skulderfleksjon (20 graders endring i begge skuldrene)

bevegelseområde), synsskarphet (3 linjer (korrigert, begge øyne)), BOT-2 finmotorisk (finmotorisk presisjon: endring på 0,72, og fingerferdighet: endring på 1,47), BOT-2 grovmotorisk (balanse: 0,57, og løpehastighet og bevegelighet: 0,59), og fatigue (10 poeng av total score).

Primært endepunkt: uGAG-reduksjon

Etter 24 uker med behandling med vestronidase alfa ble en rask og varig, svært signifikant reduksjon i utskillelse av uGAG (DS) oppnådd med en prosentvis endring i LS-gjennomsnitt ($\pm$ SE) på -64,82 % ($\pm$ 2,468 %) ($p < 0,0001$). Alle de 12 pasientene var respondere, forhåndsspesifisert som ≥ 50 % reduksjon i uGAG ved minst ett besøk i løpet av de 24 første ukene med behandling. I tillegg viser uGAG-respons (% endring fra studieuke 0) en reduksjon av lignende størrelse i uGAG i alle gruppene etter overføring til aktiv behandling. Reduksjonene i uGAG DS som ble observert i studie 301 ble opprettholdt når pasienter ($n=12$) ble overført videre til forlengelsesstudien 202 og fikk vestronidase alfa i opp til 3,6 år totalt mellom de to studiene. Reduksjon i uGAG DS-ekskresjon ble oppnådd med gjennomsnittlige LS (SE) prosentvise endringer på -62 % (4,9 %) ved studie 202 uke 0 og -58 % (7,2 %) ved uke 48 ($n=10$). Hos pasienter som fortsatte utover studie 202 uke 48, var den gjennomsnittlige prosentvise reduksjonen i uGAG DS større enn 70 % ved alle etterfølgende evalueringer til og med uke 144 i studie 202 ($n=4$).

Viktig sekundært endepunkt: Klinisk responderindeks på flere områder (MDRI) og 6-minuttersgå-prøve (6MWT)

For de kliniske (sekundære) endepunktene ble nytterespons observert, selv om dette ikke skjedde hos alle pasientene. Etter 24 uker med behandling med vestrocinase alfa i studie 301, var de totale MDRI-resultatene, både forhåndsdefinerte analyser og post-hoc-analyser (6 MDRI-områder pluss fatigue), positive, med en økning på henholdsvis +0,5 områder ($p=0,0527$) og +0,8 områder ($p=0,0433$) inkludert fatigue (t-test). For pasienter som fortsatte videre i studie 202 ble en gjennomsnittlig (SD) forbedring i MDRI observert ved uke 24 (+0,7 [1,01] domener) og ved uke 48 (+0,9 [1,30] domener).

For 6MWT hos 9 pasienter som var i stand til å utføre evalueringen ved baseline og ved minst ett post-baseline-besøk, hadde LS gjennomsnitt ($\pm$ SE) en økning på 20,8 m ($\pm$ 16,75 m) fra baseline til behandlingsuke 24 i studie 301. Seks pasienter hadde 6MWT-resultater ved behandlingsuke 24. Tre av disse (50 %) oppfylte den forhåndsbestemte MID ved behandlingsuke 24 og hadde vedvarende gå-forbedringer på 65 meter, 80 meter og 83 meter. For pasienter som fortsatte inn i studie 202, var 8 pasienter i stand til å utføre 6MWT ved uke 48. Her ble Vedvarende 6MWT-resultater ble observert med en gjennomsnittlig distanse på 308,4 m (område 80-556), for en gjennomsnittlig (SE) økning fra studie 301 baseline på 19,0 m (16,4 m).

Andre undersøkelser

Studie UX003-CL201 (kalt studie 201) var en åpen, doseundersøkende enkeltarmstudie med deltakelse av tre MPS VII-pasienter i alderen 5 til 25 år. Etter 120 uker med eksponering for vestronidase alfa viste én pasient 21 % forbedring over baseline i forsert vital kapasitet (FVC%pred) på lungefunksjonstest i tillegg til en 105 meters forbedring i 6MWT. To andre pasienter med hepatosplenomegali ved baseline hadde reduksjon i levervolum (24 % og 53 %) og miltvolum (28 % og 47 %) etter 36 uker med behandling.

Studie UX003-CL203 (kalt studie 203) var en åpen, ukontrollert enkeltarmstudie der åtte pasienter under 5 år som mottok vestronidase alfa deltok med en dose på 4 mg/kg annenhver uke i 48 uker med behandling, og ytterligere opptil 240 uker under valgfri fortsettelsesperiode. Studien evaluerte reduksjon av GAG-utskillelse via urin, veksthastighet og hepatosplenomegali.

Reduksjon av uGAG

Behandling med vestronidase alfa resulterte i en rask og vedvarende, signifikant ($p < 0,0001$) reduksjon i uGAG DS-ekskresjon med en LS-gjennomsnittlig (SE) prosent endring på -60 % (6,6) i uke 4, som ble opprettholdt ved 61 % (6,4) i uke 48. Pasienter som gikk inn i fortsettelsesperioden frem til uke 132 opplevde ytterligere reduksjon i uGAG DS.

Vekst

Ved baseline hadde alle 8 pasienter vekst. Gjennomsnittlig (SD) stående høyde z-score ble forbedret fra baseline med +0,196 (0,30) i uke 48. En positiv effekt-tendens mot økt veksthastighet ble observert etter behandling med vestronidase alfa, fra en gjennomsnittlig (SD) z-score på -2,59 (1,49) at baseline til -0,392 (2,10) post-baseline ($p=0,27$).

Hepatomelagi

Alle pasienter med hepatomelagi vurdert ved ultralydundersøkelse ved baseline ($n=3/8$) hadde redusert leverstørrelse til innenfor normalområdet for alder og kjønn før studien ble avsluttet.

Eksepsjonelle forhold

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til vestronidase alfa ble evaluert hos totalt 23 MPS VII-pasienter, inkludert 19 pediatriske pasienter og 4 voksne fra 3 kliniske studier. Etter gjentatt dosering av 4 mg/kg hver andre uke var maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) $17,3 \pm 9,6$ mcg/ml (gjennomsnittlig $\pm$ s.d.; område: 4,7 til 35,7 mcg/ml); og areal under konsentrasjon-tid-kurven fra tid null til den siste målbare konsentrasjonen (AUC_{0-t}) var $50,9 \pm 32,2$ mcg*t/ml (gjennomsnittlig $\pm$ s.d.; område: 17,4 til 153 mcg*t/ml). Farmakokinetikken til vestronidase alfa er tidsuavhengig ved gjentatt dosering. De begrensede farmakokinetiske dataene ved steady-state antyder doseproporsjonal økning i eksponering for vestronidase alfa over doseområdet 1–4 mg/kg annenhver uke.

Distribusjon

Etter gjentatt dosering av 4 mg/kg annenhver uke hos MPS VII-pasienter var gjennomsnitt $\pm$ standardavvik for totalt distribusjonsvolum (V_{ss}) $0,26 \pm 0,13$ l/kg (område: 0,10 til 0,60 l/kg).

Biotransformasjon

Vestronidase alfa er et rekombinant humant enzym og elimineres derfor ved proteolytisk nedbryting til små peptider og aminosyrer.

Eliminasjon

Etter gjentatt dosering av 4 mg/kg annenhver uke hos MPS VII-pasienter var gjennomsnitt $\pm$ standardavvik for total clearance (CL) $0,079 \pm 0,045$ l/t/kg (område: 0,038 til 0,20 l/t/kg); gjennomsnitt $\pm$ standardavvik for eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) var $2,6 \pm 0,6$ timer (område: 0,9 til 3,6 timer).

Utskillelse

Ingen utskillelsesstudier er utført på mennesker. Vestronidase alfa forventes ikke å elimineres ved utskillelse via nyrer eller avføring.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdosering hos rotter, toksisitetstester ved gjentatt

dosering hos MPS VII-mus og unge apekatter, fertilitet og embryoføtal utvikling hos rotter eller kaniner, samt pre- og postnatal utvikling hos rotter.

Genotoksisitetsstudier og karsinogenitetsstudier er ikke utført med vestronidase alfa. Basert på virkningsmekanismen forventes ikke rhGUS å være tumorigent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Natriumklorid
Histidin
Polysorbat 20
Vann til injeksjoner

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter fortynning Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk for det fortynnede legemidlet er dokumentert i opptil 36 timer i kjøleskap ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av opptil 6 timer ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C.

Fra et mikrobiologisk sikkerhetssynspunkt bør det fortynnede produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar, men skal normalt ikke være mer enn 36 timer ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av opptil 6 timer ved romtemperatur opptil maksimalt 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst hetteglass (Type I) med en gummipropp med fluorresinbelegg, og en aluminiumsforsegling med en vippekork i plast.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass med 5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass med Mepsevii er kun ment for engangsbruk. Mepsevii må fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, ved bruk av aseptisk teknikk i samsvar med trinnene som er beskrevet nedenfor. Den fortynnede injeksjonsvæsken skal administreres til pasienter ved bruk av en lavproteinbindende infusjonspose (en ikke-di (2-etylheksyl)ftalat [DEHP]-pose kan brukes), og bruk av et infusjonssett med et in-line, lavproteinbindende 0,2 µm filter anbefales.

1. Fastsett antall hetteglass som skal fortynnes basert på pasientens faktiske vekt og anbefalt dose på 4 mg/kg, ved bruk av følgende beregninger (a–b):
 - a. $\text{Total dose (mg)} = \text{Pasientens vekt (kg)} \times 4 \text{ mg/kg (anbefalt dose)}$
 - b. $\text{Totalt antall hetteglass} = \text{Total dose (mg)} \text{ delt på } 10 \text{ mg/hetteglass}$
2. Rund av til det neste hele hetteglasset, og ta ut det nødvendige antallet hetteglass (se tabell 2) fra kjøleskapet slik at de kan nå romtemperatur opp til maksimalt 25 °C. Hetteglassene skal ikke varmes opp, varmes i mikrobølgeovn eller ristes.
 - a. $\text{Volum (ml) beregnet dose} = \text{Total dose (mg)} \text{ delt på konsentrasjonen på } 2 \text{ mg/ml}$
3. Fortynn den beregnede dosen i forholdet 1:1 ved bruk av lik mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, for intravenøs infusjon. Det totale infusjonsvolumet er basert på den totale Mepsevii-dosen og -volumet (se tabell 2). Den beregnede dosen ovenfor, fortynnet 1:1 i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, skal tilsettes i en ny, tom infusjonspose. Fortynningen skal klargjøres ved romtemperatur.
4. Undersøk visuelt for partikler og misfarging før Mepsevii trekkes ut av hetteglasset. Mepsevii-konsentratet til infusjonsvæske, oppløsning skal være fargeløst til lett gult. Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget eller det er partikler i oppløsningen.
5. Trekk Mepsevii sakte ut av riktig antall hetteglass, og vær forsiktig for å unngå unødig bevegelse og eventuell luft eller skumming. Bruk en stor nok nål (18 gauge) for å minimere bobler i oppløsningen.
6. Tilsett Mepsevii sakte i infusjonsposen for å unngå bevegelse og for å sikre at væskene kommer i kontakt med hverandre uten å forårsake bobler eller turbulens.
7. Vipp infusjonsposen forsiktig for å sikre riktig fordeling av Mepsevii. Ikke rist oppløsningen.

Tabell 2. Plan for anbefalt infusjonshastighet etter pasientvekt for administrering av Mepsevii i anbefalt dose på 4 mg/kg

Pasient-vekt-område (kg)	Totalt Mepsevii-doseområde (mg)	Totalt Mepsevii-volum (avrundet) (ml)	Totalt antall Mepsevii-hetteglass	Totalt infusjonsvolum (infundert over 4 timer) (ml)	Infusjons-hastighet for 1. time (2,5 %) (ml/t)	Infusjons-hastighet for påfølgende 3 timer (97,5 %/3) (ml/t)
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

Avhending

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1301/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. august 2018

Dato for siste fornyelse: 28. juli 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e)/sansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjennelse gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Tidsfrist
For å fremskaffe langsiktige data på effekt og sikkerhet ved behandling med Mepsevii og å karakterisere hele mukopolysakkaridose VII, deriblant variabilitet av klinisk manifestasjon, progresjon og naturlige historikk, skal MAH sende inn resultatene fra en studie basert på tilstrekkelig datakilde fra et sykdomsovervåkingsprogram for pasienter med mukopolysakkaridose VII.	Rapporter skal sendes som en del av den årlige revurderingen

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mepsevii 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
vestronidase alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml med sterilt konsentrat inneholder 2 mg vestronidase alfa. Hvert hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 10 mg vestronidase alfa (10 mg/5 ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Natriumdihydrat-fosfatdihydrat
Natriumklorid
Histidin
Polysorbat 20
Vann til injeksjoner
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

10 mg/5 ml

1 hetteglass (5 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG-VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Intravenøs bruk etter fortykning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1301/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskript.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Mepsevii 2 mg/ml sterilt konsentrat
vestronidase alfa
i.v. bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg/5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Mepsevii 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning vestronidase alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Mepsevii er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Mepsevii
3. Hvordan du bruker Mepsevii
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Mepsevii
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Mepsevii er og hva det brukes mot

Hva Mepsevii er

Mepsevii inneholder et enzym som heter vestronidase alfa. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles enzymerstatningsbehandlinger. Det brukes hos voksne og barn i alle aldre med MPS VII for å behandle ikke-nevrologiske manifestasjoner av sykdommen (mukopolysakkaridose VII, også kjent som Slys sykdom).

Hva MPS VII er

MPS VII er en arvelig sykdom der kroppen ikke produserer nok av et enzym som kalles beta-glukuronidase.

- Dette enzymet bidrar til å bryte ned sukkerarter som kalles mukopolysakkarider, i kroppen.
- Mukopolysakkarider lages i kroppen og bidrar til å bygge bein, brusk, hud og sener.
- Disse sukkerartene resirkuleres hele tiden – nye dannes, og gamle brytes ned.
- Uten nok beta-glukuronidase vil deler av disse sukkerartene samle seg opp i celler og føre til skade i kroppen.

Hvordan Mepsevii virker

Dette legemidlet erstatter beta-glukuronidase. Det bidrar til å bryte ned sukkeret som samler seg opp i vevet hos personer med MPS VII.

- Behandlingen kan forbedre ulike tegn og symptomer på sykdom, som vanskeligheter med å gå, og tretthet.

Hvis man starter tidlig med behandling hos barn, kan det hindre at sykdommen blir verre og redusere permanent skade.

2. Hva du må vite før du bruker Mepsevii

Bruk ikke Mepsevii:

- dersom du noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon overfor vestronidase alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Mepsevii.

Effektene av behandling med vestrocinase alfa skal evalueres regelmessig, og avslutning av behandlingen skal vurderes i tilfeller der det ikke observeres klar nytte (inkludert stabilisering av sykdomsmanifestasjoner). Avslutning av behandling kan forårsake betydelig forverring av pasientens kliniske status.

Det skal tas hensyn til at administrering av vestrocinase alfa ikke påvirker de irreversible komplikasjonene (f.eks. deformering av skjelettet).

Vær oppmerksom på bivirkninger under eller like etter Mepsevii-infusjon

- Du kan få bivirkninger mens du får Mepsevii eller i opptil en dag etter. Disse bivirkningene kalles infusjonsreaksjoner fordi de forårsakes av infusjonen (dryppet) av legemidlet. De kan inkludere allergisk reaksjon (se avsnitt 4). **Kontakt lege umiddelbart** hvis du får en infusjonsreaksjon.
- Hvis du får en allergisk reaksjon under infusjonen, kan legen sette ned hastigheten på infusjonen eller stoppe den helt. Legen din kan også gi (eller har gitt) deg andre legemidler for å hjelpe til å kontrollere den allergiske reaksjonen, som et antihistamin eller kortikosteroid eller et antipyretikum, et legemiddel som reduserer feber.

Andre symptomer du må være oppmerksom på

- Hvis du får nakke- eller ryggsmertor, føler deg nummen i armer eller bein eller mangler kontroll på vannlating (urin) eller avføring, **kontakt lege umiddelbart**. Disse problemene kan være tegn på sykdom og kan være forårsaket av trykk på ryggmargen din.

Andre legemidler og Mepsevii

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du vil ikke få Mepsevii hvis du er gravid, med mindre det er absolutt nødvendig. Snakk med legen din om hvorvidt nytten ved å bruke Mepsevii er større enn de mulige risikoene for ditt ufødte barn. Dette er fordi det ikke er noen erfaring med bruk av Mepsevii under graviditet.

Det er ikke kjent om Mepsevii går over i morsmelk, men det forventes ikke at legemidlet overføres til babyen din. Snakk med legen din om hvorvidt nytten ved å bruke Mepsevii er større enn de mulige risikoene for barnet når du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Mepsevii påvirker din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Mepsevii inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 17,8 mg natrium (hovedingrediensen i kok-/bordsalt) i hvert 5 ml hetteglass, og administreres med natriumklorid 9 mg/ml som fortynner. Hvert hetteglass tilsvarer 1,8 % av det anbefalte maksimale daglige inntaket av natrium i kostholdet til en voksen. Ta dette med i beregningen hvis du er på en natriumkontrollert diett.

3. Hvordan du bruker Mepsevii

Behandling med Mepsevii skal igangsettes og overvåkes av lege.

- Legen eller sykepleieren vil gi deg Mepsevii ved en infusjon (drypp) inn i en vene.
- Dette legemidlet må fortynnes før det blir gitt.
- Legen din kan også gi (eller har gitt) deg legemidler for å hjelpe til å kontrollere den allergiske reaksjonen, som et antihistamin eller kortikosteroid eller et antipyretikum, et legemiddel som reduserer feber.

Dose

Dosen du mottar, er basert på hvor mye du veier.

- Den anbefalte dosen er 4 mg for hver kg kroppsvekt.
- Dosen gis annenhver uke gjennom et drypp inn i en vene (intravenøs infusjon).
- Hver infusjon gis over ca. 4 timer.

Dersom du tar for mye av Mepsevii

Mepsevii gis til deg og overvåkes av lege. Legen vil kontrollere at den korrekte dosen er gitt, og iverksette eventuelle nødvendige tiltak.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger ble hovedsakelig sett mens pasienter fikk legemidlet eller i løpet av én dag etter infusjonen (infusjonsreaksjoner).

Alvorlige bivirkninger (Svært vanlige: kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer):

Kontakt legen eller sykepleier umiddelbart hvis du får noen av følgende symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktoid reaksjon). Infusjonen vil umiddelbart bli stoppet og legen kan gi (eller har gitt) deg andre legemidler for å kontrollere den allergiske reaksjonen, slik som et antihistamin, kortikosteroid eller et antipyretikum, et legemiddel for å redusere feber. Symptomer på alvorlig allergisk reaksjon kan inkludere kortpustethet, hvesing, pustevansker og hevelse i ansiktet og tungen.

Andre bivirkninger

Kontakt legen umiddelbart dersom du merker noen av følgende bivirkninger - det kan hende du trenger akutt medisinsk behandling:

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer):

- Elveblest (urtikaria)
- Utslett
- Hevelse på infusjonsstedet inkludert lekkasje til vevet rundt venen (hevelse på infusjonsstedet eller ekstravasasjon på infusjonsstedet)

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 til av 10 personer):

- Kløe i huden (pruritus)
- Løs avføring (diaré)
- Feber med ufrivillige muskelsammentrekninger i ansikt eller lemmer (feberkrampe)
- Hevelse rundt infusjonsstedet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet**

som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Mepsevii

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnede hetteglass:

- Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).
- Skal ikke fryses.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Mepsevii

- Virkestoffet er vestronidase alfa. Hver ml med konsentrat inneholder 2 mg vestronidase alfa. Hvert hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 10 mg vestronidase alfa.
- De andre innholdsstoffene er: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, histidin, polysorbat 20, og vann til injeksjoner (for natrium, se avsnitt 2 under «Mepsevii inneholder natrium»).

Hvordan Mepsevii ser ut og innholdet i pakningen

Mepsevii leveres som et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat). Det fargeløse til lett gule konsentratet må være fritt for synlige partikler. Det leveres i et klart hetteglass med en gummipropp og en aluminiumsforsegling med en plastkork.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass med 5 ml

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Tel/Tél/Тел./Tlf/Tηλ/Puh/Sími: + 49 30 20179810

FR

Ultragenyx France SAS, FR

Tél: + 33 1 85 65 37 61 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.
