

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mepsevii 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Konzentrat enthält 2 mg Vestronidase alfa*. Jede Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat enthält 10 mg Vestronidase alfa.

* Vestronidase alfa ist eine rekombinante Form der humanen Beta-Glukuronidase (rhGUS) und wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 17,8 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Farblose bis leicht gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mepsevii ist indiziert für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitszeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht einer medizinischen Fachkraft durchgeführt werden, die in der Behandlung von Patienten mit MPS VII oder anderen erblichen Stoffwechselstörungen erfahren ist. Die Gabe von Vestronidase alfa sollte durch eine entsprechend geschulte medizinische Fachkraft erfolgen, die in der Lage ist, medizinische Notfälle zu behandeln.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Vestronidase alfa beträgt 4 mg/kg Körpergewicht durch intravenöse Infusion alle zwei Wochen.

Zur Minimierung des Risikos von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Infusion ein nicht-sedierendes Antihistaminikum mit oder ohne ein Antipyretikum gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn bei dem Patienten gerade eine akute fiebrige oder respiratorische Erkrankung vorliegt, sollte möglichst keine Infusion durchgeführt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Sicherheit und Wirksamkeit von Vestronidase alfa bei Patienten über 65 Jahren sind nicht erwiesen. Bei diesen Patienten wird kein alternativer Dosisplan empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Sicherheit und Wirksamkeit von Vestronidase alfa bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sind nicht erwiesen. Bei diesen Patienten wird kein alternativer Dosisplan empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ist die gleiche wie bei Erwachsenen. Aktuell verfügbare Daten sind in Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Das verdünnte Gesamtvolumen der Infusionslösung ist über einen Zeitraum von ungefähr 4 Stunden hinweg zu titrieren.

Es sollte folgende Infusionsgeschwindigkeit verwendet werden: In der ersten Stunde werden 2,5 % des Gesamtvolumens infundiert, die verbleibende Menge wird dann über die anschließenden drei Stunden hinweg infundiert. Etwaiger Totraum in den Schläuchen sollte berücksichtigt werden, damit sichergestellt ist, dass während der ersten Stunde der Infusion 2,5 % des Gesamtvolumens in den Blutstrom des Patienten gelangen. Im klinischen Entwicklungsprogramm betrug die niedrigste Geschwindigkeit der Gabe an einen Patienten 0,5 ml/Stunde in den ersten 30 Minuten der Infusion, gefolgt von 1 ml/Stunde über die nächsten 30 Minuten hinweg, sodass als niedrigstes Gesamtvolumen in der ersten Stunde 0,75 ml infundiert wurden.

Den Schlauch, der Vestronidase alfa enthält, nicht spülen, um einen schnellen Bolus des infundierten Enzyms zu vermeiden. Aufgrund der langsamen Infusionsgeschwindigkeit kann durch eine separate Leitung (Piggyback oder Y-Verbinder) zusätzlich eine 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung gegeben werden, um einen ausreichenden intravenösen Einstrom aufrechtzuerhalten. Die Geschwindigkeit der Infusion kann nach der ersten Stunde je nach Verträglichkeit und nach den empfohlenen Richtlinien für die Geschwindigkeit in Tabelle 2 erhöht werden, um die Restmenge der Infusionslösung über 3 Stunden hinweg zu infundieren.

Bei Überempfindlichkeitsreaktionen kann die Infusion verlangsamt, vorübergehend unterbrochen oder ganz beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Mepsevii nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln über denselben Infusionsschlauch infundieren. Die Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln wurde nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Auswirkungen der Behandlung mit Vestronidase alfa sollten regelmäßig beurteilt werden, und in Fällen, in denen kein eindeutiger Nutzen (einschließlich einer Stabilisierung der Krankheitszeichen) festzustellen ist, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Da Endorganschädigungen mit der Zeit fortschreiten, wird es zunehmend schwerer, solche Schädigungen durch die Behandlung umzukehren oder eine Besserung zu erzielen. Der behandelnde Arzt sollte bedenken, dass die Gabe von Vestronidase alfa keine Auswirkungen auf die irreversiblen Komplikationen (z. B. Skelettdeformationen) hat.

Es ist nicht zu erwarten, dass Vestronidase alfa in den beim Menschen beobachteten Expositionskonzentrationen die Bluthirnschranke passiert, daher ist eine Beeinflussung der neurologischen Krankheitszeichen unwahrscheinlich.

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie

Bei Vestronidase alfa wurde über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet, daher sollte während der Gabe von Vestronidase alfa eine geeignete medizinische Versorgung rasch verfügbar sein.

Wenn bei dem Patienten gerade eine akute fiebrige oder respiratorische Erkrankung vorliegt, sollte möglichst keine Infusion durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Infusion eine Prämedikation mit nicht-sedierenden Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika zu geben (siehe Abschnitt 4.2).

Es ist wichtig, Vestronidase alfa nach dem empfohlenen Infusionsgeschwindigkeitsplan anzuwenden (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 6.6).

Im Falle des Auftretens von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, ist die Infusion von Vestronidase alfa unverzüglich zu beenden und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Das Management von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte sich nach der Schwere der Reaktion richten und umfasst die vorübergehende Unterbrechung oder die Beendigung der Infusion und/oder die Gabe zusätzlicher Antihistaminika, Antipyretika und/oder von Kortikosteroiden bei leichten bis mittelschweren Reaktionen. Bei einem Blutdruckabfall ist die schnelle Infusion einer Lösung mit 9 mg/ml Natriumchlorid (0,9 %) zu erwägen, bei Hypoxie die Versorgung mit Sauerstoff. Nach Abschluss der Infusion von Vestronidase alfa sind die Patienten mindestens 60 Minuten lang unter Beobachtung zu halten.

Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert und angewiesen werden, beim Auftreten solcher Anzeichen und Symptome sofort einen Arzt zu verständigen. Nach einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion sind die Risiken und der Nutzen einer erneuten Gabe von Vestronidase alfa abzuwägen.

Kompression des Rückenmarks/des Rückenmarks im Bereich der Halswirbelsäule

Eine Kompression des Rückenmarks bzw. des Rückenmarks im Bereich der Halswirbelsäule ist eine bekannte und schwerwiegende Komplikation von MPS VII. Während der Enzyersatztherapie kann es durch verbesserte Hals- und Wirbelsäulenmobilität zu einer Rückenmarkverletzung kommen. Patienten mit MPS VII, die mit Vestronidase alfa behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Rückenmarkskompression oder Halsinstabilität überwacht werden, beispielsweise auf Nacken- oder Rückenschmerzen, Gliederschwäche, Veränderungen von Reflexen oder Harn- und Stuhlinkontinenz. Es sollte unverzüglich eine geeignete klinische Behandlung erfolgen.

Ernährung mit eingeschränkter Natriumzufuhr

Dieses Arzneimittel enthält 17,8 mg Natrium je Durchstechflasche und wird in eine 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid Infusionslösung gegeben (siehe Abschnitt 6.6). Die Natriumaufnahme pro verabreichter Durchstechflasche, einschließlich des entsprechenden Volumens des Verdünnungsmittels, beträgt 35,5 mg Natrium. Die Menge entspricht 1,8 % der von der WHO empfohlenen Höchstmenge der Natriumaufnahme pro Tag (2 g). Mepsevii gilt als natriumreich. Dies sollte bei der Verdünnung des Arzneimittels bei Patienten mit kontrollierter Natriumzufuhr in der Ernährung oder solchen mit Stauungsherzinsuffizienz, die die Natrium- und Flüssigkeitszufuhr in der Ernährung einschränken müssen, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da es sich bei der Vestronidase alfa um ein rekombinantes humanes Protein handelt, dessen enzymatische Wirkung im Inneren von Lysosomen erfolgt, ist keine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Vestronidase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Vestronidase alfa lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder die embryonale/fötale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Vestronidase alfa während einer Schwangerschaft vermieden werden, es sei

Tabelle 1. Bei Patienten unter Behandlung mit Mepsevii berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Bevorzugter Begriff gemäß MedDRA	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktoide Reaktion	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Fieberkrampf*	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria Hautausschlag Pruritus	Sehr häufig Häufig Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwellung an der Infusionsstelle** Paravasation an der Infusionsstelle	Sehr häufig Häufig

* Bzgl. der Details zu dem bei 1 von 23 Studienpatienten aufgetretenen Fieberkrampf wird auf die Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen verwiesen.

** Bei der Häufigkeit einer Schwellung an der Infusionsstelle ist ein Fall einer peripheren Schwellung als Nebenwirkung berücksichtigt, weil das Ereignis als durch einen intravenösen Katheter bedingt eingestuft wurde.

denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen theoretischen Risiken für den Fötus.

Stillzeit

Es liegen keine Daten aus Studien mit stillenden Müttern vor. Es ist nicht bekannt, ob Vestronidase alfa in die Muttermilch ausgeschieden wird, aber eine systemische Exposition über die Muttermilch wird nicht erwartet. Aufgrund fehlender Daten beim Menschen sollte Vestronidase alfa bei einer Frau in der Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen von Vestronidase alfa für die Mutter und der Nutzen des Stillens für den Säugling die möglichen theoretischen Risiken für den Säugling überwiegen.

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Vestronidase alfa auf die Fertilität liegen keine Daten beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien mit Vestronidase alfa lassen nicht auf Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mepsevii hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung von Nebenwirkungen beruht auf der Exposition von 23 Patienten im Alter von 5 Monaten bis 25 Jahren aus 4 klinischen Studien, die über eine Dauer von bis zu 132 Wochen alle zwei Wochen Vestronidase alfa in Dosierungen von bis zu 4 mg/kg erhalten hatten. Neunzehn Patienten waren jünger als 18 Jahre.

Die häufigsten Nebenwirkungen aus 4 klinischen Studien bei 23 Patienten unter Behandlung mit Vestronidase alfa waren anaphylaktoide Reaktion (13 %), Urtikaria (13 %), Schwellung an der Infusionsstelle (13 %), Paravasation an der Infusionsstelle (8,7 %), Pruritus (8,7 %), Durchfall (8,7 %) und Hautausschlag (8,7 %). Die meisten

Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer. Bei einem Patienten (4,3 %) trat einmal ein Fieberkrampf als Nebenwirkung auf; der Patient erholte sich ohne Folgeschäden.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die aus 4 klinischen Studien bei 23 Patienten unter Behandlung mit Mepsevii berichteten Nebenwirkungen aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben. Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Fieberkrampf

Bei einem Patienten, der Vestronidase alfa in einer Dosis von 4 mg/kg erhielt, trat während der Behandlung in Woche 66 innerhalb von 3 Tagen nach einer Impfung gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis ein Fieberkrampf auf. Die Infusion wurde gestoppt, der Patient erhielt Antikonvulsiva, Antipyretika und Antibiotika, woraufhin der Fieberkrampf abklang. Der Patient erhielt anschließend eine Auffrischungsimpfung ohne Rezidiv und setzte die Behandlung mit Vestronidase alfa fort. Dieses Ereignis wurde aufgrund der zeitlichen Assoziation mit der Infusion als möglicherweise mit Vestronidase alfa im Zusammenhang stehend erachtet.

Immunogenität

Von den 23 Patienten aus 4 klinischen Studien entwickelten 16 (70 %) Antikörper gegen rekombinante humane Beta-Glukuronidase (rhGUS) (ADA). Von diesen entwickelten neun Patienten außerdem zu mindestens einem Zeitpunkt, jedoch nicht durchgängig, im Lauf der Zeit neutralisierende Antikörper (NAK). Es gibt keine definitive Korrelation zwischen dem Antikörpertiter und der Entwicklung neutralisierender Antikörper. Bei den meisten Patienten deutete der Rückgang der Antikörpertiter im Lauf der Zeit unter fortlaufender Behandlung auf ein Muster einer abgeschwächten Immunogenität bei chronischer Exposition hin. Das

Vorhandensein von ADA (Nicht-NAK und NAK) scheint keinen Einfluss auf die Reduzierung des pharmakodynamischen Markers, der Glykosaminoglykane im Urin (uGAGs), zu haben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen von Vestronidase alfa vor. Bzgl. des Managements von Nebenwirkungen, siehe die Abschnitte 4.4 und 4.8.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und Stoffwechsel, Enzyme, ATC-Code: A16AB18

Wirkmechanismus

Mukopolysaccharidose VII ist eine lysosomale Speicherkrankheit, die durch den Mangel an Beta-Glukuronidase (GUS) gekennzeichnet ist. Dieser führt zur Ansammlung von Glykosaminoglykanen (GAGs) in Zellen im gesamten Körper und dadurch zu Gewebe- und Organschäden in mehreren Körpersystemen.

Vestronidase alfa ist eine rekombinante Form der humanen GUS und ist zur Bereitstellung von exogenem GUS-Enzym zur Aufnahme in zelluläre Lysosomen und zum anschließenden Abbau von GAG-Einlagerungen in betroffenen Geweben bestimmt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Programm für Vestronidase alfa umfasste 23 nicht vorbehandelte Patienten mit MPS VII im Alter von 5 Monaten bis 25 Jahren aus 4 klinischen Studien, die über eine Dauer von bis zu 132 Wochen alle zwei Wochen Vestronidase alfa in Dosierungen von bis zu 4 mg/kg erhalten hatten. Neunzehn Patienten waren jünger als 18 Jahre.

Studien 301 und 202

In einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Blind-Start-Studie der Phase 3 mit Single-Crossover-Design (Studie UX003-CL301, als Studie 301 bezeichnet) wurden 12 Patienten mit MPS VII über 24 bis 48 Wochen alle zwei Wochen mit 4 mg/kg Vestronidase alfa behandelt. Die Patienten wurden verblindet in 4 Gruppen randomisiert: 3 Patienten erhielten sofort 48 Wochen lang Vestronidase alfa (Gruppe A), 3 Patienten erhielten 8 Wochen lang ein Placebo und anschließend 40 Wochen lang Vestronidase alfa (Gruppe B), 3 Patienten erhielten 16 Wochen lang ein Placebo und anschließend 32 Wochen lang Vestronidase

alfa (Gruppe C) und 3 Patienten erhielten 24 Wochen lang ein Placebo und anschließend 24 Wochen lang Vestronidase alfa (Gruppe D). Patienten, die in die Studie 301 aufgenommen worden waren, kamen für den Wechsel in die Studie UX003-CL202 (als Studie 202 bezeichnet) in Frage, eine unverblindete Verlängerungsstudie, in der die Patienten bis zu 144 Wochen lang alle zwei Wochen intravenös zusätzliche Dosen von 4 mg/kg Vestronidase alfa erhielten.

Von den 12 Patienten, die in die Studie UX003-CL301 aufgenommen wurden, waren 4 männlich und 8 weiblich im Alter von 8 bis 25 Jahren (Medianwert 14 Jahre). Neun Patienten waren jünger als 18 Jahre. Die Diagnose MPS VII wurde bei 5 Patienten durch einen Test auf GUS-Enzymaktivität, bei 3 Patienten durch Genotypbestimmung und bei 4 Patienten sowohl durch einen Enzymtest als auch durch Genotypbestimmung bestätigt. Patienten mit MPS VII, die eine Therapie mit Transplantation hämatopoietischer Stammzellen erhalten hatten, waren von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen. Das sehr kleine Kollektiv an Patienten mit MPS VII weltweit machte es erforderlich, alle Patienten, die zu einer Teilnahme in der Lage waren, in diese klinische Studie aufzunehmen. Somit war die Gruppe sehr variabel. Bei einigen Patienten war aufgrund ihrer Krankheit, ihres Alters oder ihres Kognitionsstatus keine Beurteilung der klinischen Endpunkte möglich (23 von 72 Beurteilungen [~ 32%] in 6 Domänen bei 12 Patienten waren zum Baseline-Zeitpunkt nicht auswertbar). Der primäre Endpunkt war die prozentuale Reduzierung der GAG-Ausscheidung (Deramatansulfat, DS) im Urin vor sowie nach 24-wöchiger Behandlung mit Vestronidase alfa. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war der Score im MDRI (Multi-Domain Clinical Responder Index; Index mit mehreren Domänen zur Feststellung klinischer Responder) mit sechs Domänen: [Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT), forcierte Vitalkapazität (FVC), Schulterflexion, Sehschärfe, Bruininks-Oseretsky-Test der motorischen Fähigkeiten (BOT-2) zur Beurteilung der Fein- und Grobmotorik] nach 24 Behandlungswochen und des Fatigue-Gesamtwerts bei Messung anhand des PedsQL-Inventars (Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale; mehrdimensionale Skala zur Beurteilung von Fatigue als Maß für die Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen).

Für die sechs MDRI-Domänen plus Fatigue wurden vorab kleinste relevante Unterschiede (Minimal Important Differences, MID) folgenderweise festgelegt: 6MWT (≥ 23 Meter und Veränderung gegenüber Baseline um $\geq 10\%$), FVC (absolute Veränderung des % Vorhersagewerts für die FVC um 5 % bzw. relative Veränderung um 10 % gegenüber Baseline), Schulterflexion (Veränderung des Bewegungsumfanges beider Schultern um 20 Grad), Sehschärfe (3 Zeilen (berichtigt, beide Augen)), BOT-2 Feinmotorik (Feinmotorik-Präzision: Veränderung um 0,72, und manuelle Geschicklichkeit: Veränderung um 1,47), BOT-2 Grobmotorik (Gleichgewichtssinn: 0,57, und Lauf-

geschwindigkeit und Agilität: 0,59) und Fatigue (10 Punkte des Gesamtscores).

Primärer Endpunkt

Nach 24-wöchiger Behandlung mit Vestronidase alfa wurde eine rasche und anhaltende, hochsignifikante Reduzierung der Ausscheidung von GAG (bzw. DS) im Urin (uGAG) erreicht, mit einer prozentualen Veränderung des LS-Mittelwerts (\pm SE) von $-64,82\%$ ($\pm 2,468\%$) ($p < 0,0001$). Alle 12 Patienten waren Responder, vorab spezifiziert als Reduzierung des uGAG um $\geq 50\%$ bei mindestens einer Messung in den ersten 24 Behandlungswochen. Darüber hinaus wurde in Bezug auf das uGAG-Ansprechen (% Veränderung gegenüber Studienwoche 0) in allen Gruppen eine Reduzierung der uGAG in einer ähnlichen Größenordnung nach der Umstellung auf die Verum-Behandlung festgestellt.

Wichtigster sekundärer Endpunkt: Multi-Domain Clinical Responder Index (MDRI)

In Bezug auf die klinischen (sekundären) Endpunkte wurde ein positives Ansprechen festgestellt, jedoch nicht bei allen Patienten. Nach 24-wöchiger Behandlung mit Vestronidase alfa waren die MDRI-Ergebnisse, sowohl bei der vorab spezifizierten als auch bei der Post-hoc-Analyse (6 MDRI-Domänen plus Fatigue-Domäne), insgesamt positiv und wiesen eine Erhöhung um +0,5 Domänen ($p = 0,0527$) bzw. um +0,8 Domänen ($p = 0,0433$) inkl. Fatigue auf (t-Test).

Sonstige Untersuchungen

Die Studie UX003-CL201 (als Studie 201 bezeichnet) war eine einarmige, unverblindete Dosisfindungsstudie, in die drei Patienten mit MPS VII im Alter von 5 Jahren bis 25 Jahren aufgenommen worden waren. Nach 120-wöchiger Exposition mit Vestronidase alfa wurden bei einem Patienten eine Verbesserung der forcierten Vitalkapazität (% Vorhersagewert der FVC) um 21 % gegenüber dem Baseline-Wert im Lungenfunktionstest sowie eine Verbesserung um 105 Meter im 6MWT festgestellt. Zwei andere Patienten mit Hepatosplenomegalie zum Baseline-Zeitpunkt wiesen nach 36 Behandlungswochen eine Reduzierung des Lebervolumens (24 % bzw. 53 %) und des Milzvolumens (28 % bzw. 47 %) auf.

Die Studie UX003-CL203 (als Studie 203 bezeichnet) ist eine noch laufende, unverblindete, unkontrollierte, einarmige Studie, in die acht Patienten im Alter von unter 5 Jahren aufgenommen wurden, die während der 48-wöchigen Behandlungsphase sowie zusätzliche Wochen lang im Rahmen einer optionalen Verlängerungsphase alle zwei Wochen eine Dosis von 4 mg/kg Vestronidase alfa erhalten, um die Reduzierung der Ausscheidung von GAG im Urin, die Wachstumsgeschwindigkeit und Hepatosplenomegalie zu untersuchen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforder-

Mepsevii 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

lich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Vestronidase alfa wurde bei insgesamt 19 Patienten mit MPS VII untersucht, darunter 15 pädiatrische Patienten und 4 Erwachsene aus 3 klinischen Studien. Nach wiederholter Verabreichung einer Dosis von 4 mg/kg alle zwei Wochen betrug die maximale Serumkonzentration (C_{max}) $20,0 \pm 8,1 \mu\text{g/ml}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung; Bereich: 6,6 bis $34,9 \mu\text{g/ml}$); und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt null bis zur letzten messbaren Konzentration (AUC_{0-t}) betrug $57,4 \pm 23,9 \mu\text{g}^*\text{h/ml}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung; Bereich: 18,8 bis $97,0 \mu\text{g}^*\text{h/ml}$). Die Pharmakokinetik von Vestronidase alfa ist bei wiederholter Anwendung zeitabhängig. Die begrenzten pharmakokinetischen Daten zum Steady-State legen einen dosisproportionalen Anstieg der Exposition mit Vestronidase alfa im Dosisbereich von 1–4 mg/kg alle zwei Wochen nahe.

Verteilung

Nach wiederholter Dosierung von 4 mg/kg alle zwei Wochen an Patienten mit MPS VII betrug der Mittelwert \pm Standardabweichung des Gesamtverteilungsvolumens (V_{ss}) $0,26 \pm 0,13 \text{ l/kg}$ (Bereich: 0,10 bis $0,60 \text{ l/kg}$).

Biotransformation

Vestronidase alfa ist ein rekombinantes humanes Enzym und wird daher durch proteolytischen Abbau zu kleinen Peptiden und Aminosäuren eliminiert.

Elimination

Nach wiederholter Dosierung von 4 mg/kg alle zwei Wochen an Patienten mit MPS VII betrug der Mittelwert \pm Standardabweichung der Gesamt-Clearance (CL) $0,079 \pm 0,045 \text{ l/h/kg}$ (Bereich: 0,038 bis $0,20 \text{ l/h/kg}$); der Mittelwert \pm Standardabweichung der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug $2,6 \pm 0,6$ Stunden (Bereich: 0,9 bis 3,6 Stunden).

Ausscheidung

Es sind keine Studien zur Ausscheidung beim Menschen durchgeführt worden. Es wird nicht erwartet, dass Vestronidase alfa über die Nieren oder in den Fäzes ausgeschieden wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei Einmalgabe bei Ratten, zur Toxizität bei wiederholter Gabe an MPS-VII-Mäusen und jungen Affen und zur Fertilität und embryofötalen Entwicklung bei Ratten oder Kaninchen lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung durchgeführt.

Es wurden keine Studien zur Genotoxizität und Karzinogenität von Vestronidase alfa durchgeführt. Dem Wirkmechanismus nach ist rhGUS vermutlich nicht tumorigen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Histidin
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den in Abschnitt 6.6 genannten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität des verdünnten Arzneimittels wurde für bis zu 36 Stunden unter Kühlung bei 2°C – 8°C , gefolgt von bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur bis maximal 25°C , nachgewiesen.

Aus hygienischen Gründen sollte das verdünnte Arzneimittel sicherheitshalber unverzüglich angewendet werden. Falls es nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, sollten jedoch normalerweise 36 Stunden bei 2°C – 8°C , gefolgt von bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur bis maximal 25°C , nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas (Ph. Eur. Typ I) mit einem Kautschukstopfen mit Fluorharzbeschichtung und Aluminiumverschluss mit einem Flip-Off-Kunststoffschnappdeckel.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche mit Mepsevii ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Mepsevii ist nach den im Folgenden beschriebenen Schritten unter Anwendung einer aseptischen Technik mit einer Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung zu verdünnen. Die verdünnte Infusionslösung ist dem Patienten unter Verwendung eines Infusionsbeutels und -bestecks (z. B. ein nicht aus Di(2-ethylhexyl)phthalat bzw. DEHP bestehender Beutel) mit geringer Proteinbindung zu geben, und es wird die Verwendung eines Infusionsbestecks mit einem $0,2\text{-}\mu\text{m}$ -In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung empfohlen.

1. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen ist auf der Grundlage des aktuellen Körpergewichts des Patienten

und der empfohlenen Dosis von 4 mg/kg nach folgenden Berechnungen (a–b) zu bestimmen:

a. Gesamtdosis (mg) = Körpergewicht des Patienten (kg) \times 4 mg/kg (empfohlene Dosis)

b. Gesamtanzahl an Durchstechflaschen = Gesamtdosis (mg), geteilt durch 10 mg/Durchstechflasche

2. Das Ergebnis auf die nächste ganze Durchstechflasche runden und die benötigte Anzahl an Durchstechflaschen (siehe Tabelle 2 auf Seite 5) aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur von maximal 25°C annehmen lassen. Die Durchstechflaschen nicht erhitzen, in der Mikrowelle erwärmen oder schütteln.

a. Volumen (ml) der berechneten Dosis = Gesamtdosis (mg), geteilt durch die Konzentration von 2 mg/ml

3. Die berechnete Dosis 1 : 1 mit dem gleichen Volumen an 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) für Injektionszwecke für die intravenöse Infusion verdünnen. Das Gesamtvolumen der Infusion beruht auf der Gesamtdosis und dem Gesamtvolumen von Mepsevii (siehe Tabelle 2 auf Seite 5). Die oben berechnete Dosis, 1 : 1 in 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) für Injektionszwecke verdünnt, sollte in einen neuen leeren Infusionsbeutel transferiert werden. Die Verdünnung sollte bei Raumtemperatur zubereitet werden.

4. Vor der Entnahme von Mepsevii aus der Durchstechflasche ist diese einer Sichtprüfung auf Feststoffe und Verfärbung zu unterziehen. Das Mepsevii-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte farblos bis leicht gelb sein. Die Lösung nicht verwenden, wenn sie verfärbt ist oder Feststoffe enthält.

5. Mepsevii langsam und vorsichtig aus der entsprechenden Anzahl an Durchstechflaschen entnehmen, um übermäßige Agitation und jegliche Luftblasen- oder Schaumbildung zu vermeiden. Zur Minimierung von Luftblasen in der Lösung ist eine ausreichend große Kanüle (18 G) zu verwenden.

6. Mepsevii langsam und vorsichtig in den Infusionsbeutel geben, um eine Agitation zu vermeiden. Dabei darauf achten, dass die beiden Flüssigkeiten miteinander in Kontakt gelangen, ohne dass Luftbläschen oder Verwirbelungen entstehen.

7. Den Infusionsbeutel behutsam schwenken, um die ordnungsgemäße Verteilung von Mepsevii sicherzustellen. Die Lösung nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ultragenyx Germany GmbH
Friedrichstr. 191
10117 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1301/001

Tabelle 2. Empfohlener Infusionsgeschwindigkeitsplan nach Patientenkörpergewicht zur Gabe von Mepsevii in der empfohlenen Dosis von 4 mg/kg

Patient Körpergewichtsbereich (kg)	Gesamtmenge Mepsevii Dosisbereich (mg)	Gesamtvolumen Mepsevii (gerundet) (ml)	Gesamtzahl an Durchstechflaschen mit Mepsevii	Gesamt Infusionsvolumen (infundiert über 4 Stunden) (ml)	Infusionsgeschwindigkeit in der 1. Stunde (2,5 %) (ml/h)	Infusionsgeschwindigkeit in den anschließenden 3 Stunden (97,5%/3) (ml/h)
3,5–5,9	14–23,6	10	2	20	0,5	6,5
6–8,4	24–33,6	15	3	30	0,75	9,75
8,5–10,9	34–43,6	20	4	40	1	13
11–13,4	44–53,6	25	5	50	1,25	16,25
13,5–15,9	54–63,6	30	6	60	1,5	19,5
16–18,4	64–73,6	35	7	70	1,75	22,75
18,5–20,9	74–83,6	40	8	80	2	26
21–23,4	84–93,6	45	9	90	2,25	29,25
23,5–25,9	94–103,6	50	10	100	2,5	32,5
26–28,4	104–113,6	55	11	110	2,75	35,75
28,5–30,9	114–123,6	60	12	120	3	39
31–33,4	124–133,6	65	13	130	3,25	42,25
33,5–35,9	134–143,6	70	14	140	3,5	45,5
36–38,4	144–153,6	75	15	150	3,75	48,75
38,5–40,9	154–163,6	80	16	160	4	52
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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. August 2018

10. STAND DER INFORMATION

08/2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt