

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mepsevii 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 2 mg de vestronidase alfa*. Chaque flacon de 5 ml de concentré contient 10 mg de vestronidase alfa.

* La vestronidase alfa est une forme recombinante de la β -glucuronidase humaine (rhGUS) et est produite par culture de cellules ovariennes de hamster chinois au moyen de la technique de l'ADN recombinant.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque flacon contient 17,8 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.
Solution incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mepsevii est indiqué dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être surveillé par un professionnel de santé spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de MPS VII ou de tout autre trouble métabolique héréditaire. L'administration de vestronidase alfa doit être effectuée par un professionnel de santé correctement formé et habilité à pratiquer des actes médicaux d'urgence.

Posologie

La dose recommandée de vestronidase alfa est de 4 mg/kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines.

Pour limiter le plus possible le risque de réactions d'hypersensibilité, un antihistaminique non sédatif avec ou sans médicament antipyrétique doit être administré 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion (voir rubrique 4.4). La perfusion devra être évitée si le patient présente une maladie fébrile aiguë ou respiratoire au moment de l'administration.

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de la vestronidase alfa chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité et l'efficacité de la vestronidase alfa chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été évaluées. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ces patients.

Population pédiatrique

La posologie pour la population pédiatrique est la même que pour les adultes. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

Voie intraveineuse uniquement.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Le volume dilué total de la solution pour perfusion doit être administré selon un schéma de perfusion d'une durée d'environ quatre heures.

Le débit de perfusion devra être comme suit : 2,5 % du volume total à perfuser la première heure, puis le reste pendant les trois heures suivantes. Tout espace mort dans les lignes de perfusion devra être pris en compte pour garantir la perfusion de 2,5 % du volume total à administrer dans la circulation sanguine au cours de la première heure de perfusion. Le plus faible débit de perfusion appliqué chez un patient dans le programme de développement clinique était de 0,5 ml/h pendant les 30 premières minutes de perfusion, puis de 1 ml/h pendant les 30 minutes suivantes, soit un volume total perfusé minimal de 0,75 ml pendant la première heure.

Ne pas rincer la ligne contenant la vestronidase alfa pour éviter la perfusion de l'enzyme en bolus rapide. En raison du faible débit de perfusion, une solution supplémentaire de chlorure de sodium par intraveineuse à 9 mg/ml (0,9 %) peut être administrée par une ligne différente (système piggyback ou tubulure de perfusion en Y) pour maintenir un flux intraveineux suffisant. Après la première heure, le débit peut être augmenté pour perfuser le reste de la solution en trois heures selon le seuil de tolérance, conformément aux débits de perfusion recommandés figurant au tableau 2.

Le débit de la perfusion pourra être ralenti, temporairement interrompu ou définitivement arrêté en cas de réaction d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité pouvant engager le pronostic vital (réaction anaphylactique) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Généralités

Les effets du traitement par la vestronidase alfa doivent faire l'objet d'une évaluation régulière et il conviendra d'envisager l'interruption du traitement dans les cas où des bénéfices manifestes

(notamment la stabilisation des manifestations de la maladie) ne sont pas observés. L'arrêt du traitement peut aggraver considérablement l'état clinique du patient.

Dans la mesure où les atteintes des organes cibles évoluent dans le temps, l'obtention d'une réversibilité des dommages ou d'améliorations par le traitement est plus difficile. Le médecin traitant doit tenir compte du fait que l'administration de la vestronidase alfa n'a pas d'effet sur les complications irréversibles (p. ex. les difformités squelettiques).

Au niveau d'exposition observé chez l'homme, la vestronidase alfa n'est pas susceptible de traverser la barrière hémato-encéphalique et par conséquent d'avoir d'effet sur les manifestations neurologiques de la maladie.

Réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie

Des cas graves de réactions d'hypersensibilité, notamment d'anaphylaxie, ont été rapportés avec la vestronidase alfa. Par conséquent, un dispositif adéquat de traitement médical d'urgence devra être à disposition lors de l'administration de la vestronidase alfa (voir rubrique 4.8).

La perfusion devra être évitée si le patient présente une maladie fébrile aiguë ou respiratoire au moment de l'administration.

Il est recommandé d'administrer une prémédication contenant un antihistaminique non sédatif avec ou sans antipyrétique dans les 30 à 60 minutes précédant le début de la perfusion (voir rubrique 4.2).

Il est important d'administrer la vestronidase alfa conformément aux débits de perfusion recommandés (voir tableau 2 à la rubrique 6.6).

En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, la perfusion de vestronidase alfa doit être immédiatement arrêtée et un traitement adéquat doit être instauré. La prise en charge des réactions d'hypersensibilité dépendra de la sévérité de la réaction et prévoira l'arrêt temporaire ou l'interruption définitive de la perfusion et/ou l'administration d'autres antihistaminiques, antipyrétiques et/ou corticoïdes en cas de réaction légère à modérée. Envisager la perfusion rapide d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) en cas d'hypotension artérielle et l'administration d'oxygène en cas d'hypoxie. Les patients devront rester sous observation pendant au moins 60 minutes après la fin de la perfusion de vestronidase alfa.

Les patients doivent être informés sur les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité et avisés de demander de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de tels signes et symptômes. Les risques et les bénéfices associés à la réadministration de la vestronidase alfa doivent être pris en compte suite à une réaction d'hypersensibilité sévère.

Compression médullaire ou cervicale

La compression médullaire ou cervicale est une complication grave connue de la MPS VII. Lors d'un traitement par enzymothérapie substitutive, des lésions de la moelle épinière peuvent se produire en raison d'une meilleure mobilité du cou et de la colonne vertébrale. Les patients atteints de MPS VII recevant de la vestronidase alfa devront faire l'objet d'une surveillance pour déceler tout signe et symptôme de compression médullaire ou d'instabilité cervicale, notamment toute douleur cervicale ou dorsale, faiblesse des membres, modification des réflexes ou incontinence urinaire ou fécale. Un traitement clinique adéquat devra être immédiatement instauré.

Régime à apports contrôlés en sodium

Ce médicament contient 17,8 mg de sodium par flacon et est administré en solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (voir rubrique 6.6). Pour chaque flacon administré, incluant le volume de diluant requis, l'apport en sodium est de 35,5 mg. Ce taux équivaut à 1,8 % de la dose quotidienne maximale en sodium de 2 g pour un adulte recommandée par l'OMS. On considère que Mepsevii présente une teneur en sodium élevée. Il convient d'en tenir compte lors de l'administration

du produit chez les patients suivant un régime à apports contrôlés en sodium et les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive devant limiter leur apport en sodium et leur apport total en eau.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Étant donné qu'il s'agit d'une protéine humaine recombinante et que son action enzymatique a lieu dans le lysosome, il n'est pas attendu que la vestronidase alfa interagisse avec d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée concernant l'utilisation de la vestronidase alfa chez la femme enceinte. Les études animales sur la vestronidase alfa n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect sur le déroulement de la gestation, le développement embryo-fœtal ou le développement avant et après la naissance (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Mepsevii pendant la grossesse, à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne l'emporte sur les risques potentiels théoriques pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de donnée concernant l'utilisation de la vestronidase alfa chez la femme allaitante. On ne sait pas si la vestronidase alfa est excrétée dans le lait maternel, mais il n'est pas attendu d'exposition systémique par le lait maternel. Du fait du manque de données chez l'être humain, la vestronidase alfa ne devra être administrée chez la femme allaitante que si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur les risques théoriques potentiels pour le nourrisson.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée disponible concernant l'effet de la vestronidase alfa sur la fertilité chez l'être humain. Aucune étude animale sur la vestronidase alfa ne suggère un effet sur la fertilité masculine ou féminine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Mepsevii n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les 23 patients traités par la vestronidase alfa lors des quatre essais cliniques étaient les suivants : rash (17,4 %), urticaire (17,4 %), extravasation au site de perfusion (17,4 %), réaction anaphylactoïde (13 %), gonflement au site de perfusion (8,7 %), prurit (8,7 %) et diarrhée (8,7 %). La plupart des effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables ont été évalués d'après l'exposition, dans le cadre de quatre essais cliniques, menés chez 23 patients âgés de 5 mois à 25 ans, ayant reçu des doses de vestronidase alfa jusqu'à 4 mg/kg une fois toutes les deux semaines pendant une durée maximale de 187 semaines. Dix-neuf patients étaient mineurs (âgés de moins de 18 ans).

Le tableau 1 liste les effets indésirables rapportés lors de quatre essais cliniques chez 23 patients traités par Mepsevii. Les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences ont été définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 Effets indésirables rapportés chez les patients traités par Mepsevii

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme MedDRA préférentiel (TP)	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactoïde	Très fréquent
Affections du système nerveux	Convulsion fébrile*	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire	Très fréquent
	Rash**	Très fréquent
	Prurit	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Extravasation au site de perfusion***	Très fréquent
	Gonflement au site de perfusion****	Fréquent

*Consulter la description de certains effets indésirables pour avoir des détails sur la convulsion fébrile observée chez un des 23 patients de l'étude.

**Rash regroupe les Termes Préférentiels incluant : rash, rash papuleux, rash prurigineux, rash maculopapuleux, papule et macule.

***L'extravasation au site de perfusion inclut le TP extravasation.

****Un cas de gonflement périphérique a été pris en compte dans le calcul de la fréquence des gonflements au site de perfusion, car l'événement est considéré comme faisant partie des complications liées aux cathéters intraveineux.

Description de certains effets indésirables

Convulsion fébrile

Un patient ayant reçu une dose de vestronidase alfa de 4 mg/kg a présenté une convulsion fébrile pendant le traitement à la semaine 66, dans les trois jours suivant une vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche. La perfusion a été arrêtée. Le patient a été traité par anticonvulsivants, antipyrétiques et antibiotiques. Ainsi, la convulsion fébrile s'est résolue. Le traitement par vestronidase alfa a été repris sans nouvelle survenue de convulsion et a été maintenu. Cet événement a été considéré comme pouvant être lié à l'administration de vestronidase alfa en raison du lien temporel avec la perfusion.

Immunogénicité

Dix-huit des 23 patients (78 %) ayant participé aux quatre essais cliniques ont développé des anticorps (Ac) anti-enzyme recombinante humaine de la β -glucuronidase (rhGUS), dont dix ont par la suite développé des anticorps neutralisants au moins une fois, mais pas de façon constante dans la durée. Il n'existe aucune corrélation clairement établie entre le titre en anticorps et le développement d'anticorps neutralisants. Chez la plupart des patients, un tableau d'immunogénicité atténuée en cas d'exposition chronique a été suggéré par la diminution des titres en anticorps au fur et à mesure de la poursuite du traitement. La présence d'Ac antimédicament (non neutralisants et neutralisants) ne semble pas avoir d'effet sur la réduction du marqueur pharmacodynamique que sont les glycosaminoglycanes (GAG) urinaires et le développement de réactions d'hypersensibilité, comme les réactions liées à la perfusion.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage de vestronidase alfa n'a été rapporté. Pour la gestion des effets indésirables, consulter les rubriques 4.4 et 4.8.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, code ATC : A16AB18

Mécanisme d'action

La mucopolysaccharidose VII est une maladie de surcharge lysosomale caractérisée par un déficit en bêta-glucuronidase (GUS) résultant en une accumulation de glycosaminoglycanes (GAG) dans les cellules de l'ensemble de l'organisme, laquelle provoque des atteintes multisystémiques des tissus et organes.

La vestronidase alfa est une forme recombinante de la GUS humaine et est conçue pour fournir une enzyme GUS exogène pour absorption dans les lysosomes cellulaires et le catabolisme ultérieur des GAG dans les tissus atteints.

Efficacité et sécurité cliniques

Le programme clinique concernant la vestronidase alfa a inclus dans quatre essais cliniques 23 patients naïfs de traitement et âgés de 5 mois à 25 ans, atteints de MPS VII qui ont reçu de la vestronidase alfa à des doses allant jusqu'à 4 mg/kg une fois toutes les deux semaines pendant une durée maximale de 187 semaines. Dix-neuf patients étaient mineurs.

Études 301 et 202

Dans une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, croisée avec démarrage en aveugle (étude UX003-CL301, désignée étude 301), 12 patients atteints de MPS VII ont reçu 4 mg/kg de vestronidase alfa toutes les deux semaines pendant 24 à 48 semaines. Les patients ont été randomisés en aveugle dans quatre groupes : trois patients ont immédiatement reçu de la vestronidase alfa pendant 48 semaines (groupe A), trois patients ont reçu le placebo pendant huit semaines, puis de la vestronidase alfa pendant 40 semaines (groupe B), trois patients ont reçu le placebo pendant 16 semaines, puis de la vestronidase alfa pendant 32 semaines (groupe C) et trois patients ont reçu le placebo pendant 24 semaines, puis de la vestronidase alfa pendant 24 semaines (groupe D). A l'issue de l'étude 301 les patients pouvaient être inclus dans l'étude UX003-CL202 (désignée étude 202), une étude d'extension ouverte dans laquelle les patients ont été traités à la dose de 4 mg/kg de vestronidase alfa par voie intraveineuse toutes les deux semaines pendant une durée maximale de 144 semaines. Dix patients sont directement passés de la fin de l'étude 301 à la Semaine 0 de l'étude 202 tandis que 2 patients (17 %) ont eu une période sans traitement avant d'être inclus dans l'étude 202.

Parmi les 12 patients inclus dans l'étude CL301, quatre étaient des hommes et huit des femmes et étaient âgés de 8 à 25 ans (âge médian de 14 ans). Neuf patients étaient mineurs. Le diagnostic de MPS VII a été confirmé par dosage de l'activité enzymatique de GUS pour cinq patients, par génotypage pour trois patients, et par dosage enzymatique et génotypage pour quatre patients. Les patients atteints de MPS VII ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ont été

exclus de cette étude. Du fait de la très faible population de patients atteints de MPS VII dans le monde, tous les patients pouvant participer à cette étude clinique ont été inclus, d'où l'obtention d'un groupe inhomogène. Les critères d'évaluation cliniques n'ont pas pu être évalués chez certains patients en raison de la gravité de leur maladie, de leur âge et de leur niveau de développement cognitif (23 évaluations sur 72 [~32 %] dans six domaines pour 12 patients n'ont pas pu être réalisées à l'entrée dans l'étude).

Le critère d'évaluation primaire était la diminution, en pourcentage, de l'excrétion de GAG urinaire (dermatane-sulfate) avant le traitement par vestronidase alfa et 24 semaines après. Le principal critère d'évaluation secondaire était le score MDRI (multi-domain clinical responder index) consistant en six domaines (test de marche de six minutes [6MWT], capacité vitale forcée [CVF], antépulsion des épaules, acuité visuelle, test de Bruininks-Oseretsky sur les compétences motrices [BOT-2] – fonctions motrices fines et globales) après 24 semaines de traitement ainsi que le score total de fatigue, mesuré à l'aide de l'échelle pédiatrique d'évaluation multidimensionnelle de la fatigue PedsQL (Pediatric Quality of Life).

Les différences minimales importantes ont été prédéfinies pour les six domaines MDRI et la fatigue, à savoir : 6MWT (variation de ≥ 23 mètres et ≥ 10 % par rapport à l'entrée dans l'étude), CVF (variation absolue de 5 % ou variation relative de 10 % par rapport à l'entrée dans l'étude de la CVF en % de la valeur théorique), antépulsion des épaules (variation de l'angle de 20° de l'ampleur de mouvement des deux épaules), acuité visuelle (3 lignes, corrigée, deux yeux), BOT-2 – capacités motrices fines (motricité fine : variation de 0,72 ; dextérité manuelle : variation de 1,47), BOT-2, capacités motrices globales (équilibre : 0,57 ; vitesse de course et agilité : 0,59) ; et fatigue (10 points du score total).

Critère d'évaluation primaire : diminution des GAG urinaires

Après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa, une réduction hautement significative, rapide et durable de l'excrétion des GAG urinaires (dermatane-sulfate) a été observée avec une variation moyenne en pourcentage, obtenue par la méthode des moindres carrés, (\pm ET) de -64,82 % (\pm 2,468 %) ($p < 0,0001$). Les 12 patients ont présenté une réponse, laquelle a été prédéfinie comme étant une diminution ≥ 50 % de l'excrétion des GAG urinaires à au moins une visite pendant les 24 premières semaines de traitement. Par ailleurs, le niveau de réponse sur l'excrétion des GAG urinaires (variation en % à partir de la semaine 0 de l'étude) était similaire dans tous les groupes après le passage au traitement actif. Les diminutions des GAG urinaires (dermatane-sulfate) observées dans le cadre de l'étude 301 ont persisté lorsque les patients ($n = 12$) ont été inclus dans l'étude d'extension 202 et ont reçu du vestronidase alfa pendant maximum 3,6 ans entre les 2 études. La diminution de l'excrétion des GAG urinaires (dermatane-sulfate) a été atteinte avec une variation moyenne en pourcentage, obtenue par la méthode des moindres carrés (ET) de -62 % (4,9 %) à la semaine 0 de l'étude 202 et de -58 % (7,2 %) à la semaine 48 ($n = 10$). Chez les patients ayant continué après la semaine 48 de l'étude 202, la diminution moyenne en pourcentage des GAG urinaires (dermatane-sulfate) était supérieure à 70 % lors de toutes les visites d'évaluation suivantes jusqu'à la semaine 144 de l'étude 202 ($n = 4$).

Principal critère d'évaluation secondaire : Indice MDRI (Multi-Domain Clinical Responder Index) et test de marche de six minutes (6MWT)

Pour les critères d'évaluation cliniques (secondaires), des réponses favorables au traitement ont été observées dans l'étude 301, mais pas chez tous les patients. Après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa, les résultats d'ensemble MDRI, analyses prédéfinies et post-hoc (six domaines MDRI plus la fatigue), étaient positifs et ont révélé une amélioration pour les domaines à +0,5 ($p = 0,0527$) et les domaines à +0,8 ($p = 0,0433$) notamment la fatigue, respectivement (test t). Pour les patients traités dans l'étude 202, une amélioration moyenne (ET) de l'ensemble MDRI a été observée à la semaine 24 (+0,7 [1,01] domaine) et à la semaine 48 (+0,9 [1,30] domaine).

Pour le 6MWT, la distance augmentait entre la référence et la semaine 24 du traitement dans l'étude 301 d'une valeur, obtenue par la méthode des moindres carrés, (\pm ET) de 20,8 m (\pm 16,75 m) chez 9 patients qui ont pu réaliser l'évaluation de référence et lors d'au moins une visite après la visite initiale. Six patients avaient des résultats du 6MWT à la semaine 24 de traitement. Trois d'entre eux

(50 %) avaient atteint la différence minimale importante prédéfinie à la semaine 24 de traitement et avaient durablement amélioré leur distance de marche de 65 m, 80 m et 83 m. Pour les patients traités dans l'étude 202, 8 patients ont réalisé le 6MWT à la semaine 48. Des résultats durables au 6MWT ont été observés avec une distance moyenne de 308,4 m (plage : 80-556), avec une augmentation moyenne (ET) de 19,0 m (16,4 m) par rapport à la visite initiale de l'étude 301.

Autres études

L'étude UX003-CL201 (désignée étude 201) était une étude ouverte de recherche de dose, à un bras, portant sur trois patients atteints de MPS VII âgés de 5 à 25 ans. Après 120 semaines d'exposition à la vestronidase alfa, un patient a présenté une amélioration de la capacité vitale forcée (CVF en % de la valeur théorique) de 21 % par rapport à l'entrée dans l'étude lors du test de la fonction pulmonaire, ainsi qu'une amélioration de 105 mètres au test 6MWT. Deux autres patients atteints d'une hépatosplénomégalie à l'entrée dans l'étude ont présenté une réduction du volume du foie (24 % et 53 %) et du volume de la rate (28 % et 47 %) après 36 semaines de traitement.

L'étude UX003-CL203 (désignée étude 203) était une étude ouverte non contrôlée, à un bras, portant sur huit patients de moins de cinq ans ayant reçu du vestronidase alfa à la dose de 4 mg/kg toutes les deux semaines pendant 48 semaines de traitement et jusqu'à 240 semaines supplémentaires dans le cadre d'une période d'extension optionnelle. L'étude évaluait la réduction de l'excrétion des GAG urinaires, la rapidité de la croissance et l'hépatosplénomégalie.

Réduction des GAG urinaires

Le traitement par vestronidase alfa a entraîné une réduction significative, rapide et durable ($p < 0,0001$) de l'excrétion des GAG urinaires (dermatane-sulfate) avec une variation de la moyenne des moindres carrés (ET) en pourcentage de -60 % (6,6) à la Semaine 4, qui s'est maintenue à -61 % (6,4) à la Semaine 48. Les patients qui participaient à la période d'extension jusqu'à la Semaine 132 ont présenté une réduction supplémentaire des GAG urinaires (dermatane-sulfate).

Croissance

À l'inclusion, les 8 patients présentaient un retard de croissance. Le score Z de la taille debout moyen (ET) s'est amélioré de +0,196 (0,30) à la Semaine 48 par rapport à l'inclusion. Une tendance non significative à l'augmentation de la vitesse de croissance a été observée après le traitement par vestronidase alfa, passant d'un score Z moyen (ET) de -2,59 (1,49) à l'inclusion à -0,392 (2,10) après l'inclusion ($p = 0,27$).

Hépatomégalie

Chez tous les patients présentant une hépatomégalie évaluée par échographie à l'inclusion ($n = 3/8$), la taille du foie avait diminué pour atteindre une valeur normale pour leur âge et leur sexe avant la fin de l'étude.

Circonstances exceptionnelles

Ce médicament a été autorisé dans des « circonstances exceptionnelles ». Cela signifie qu'étant donné la rareté de la maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne des médicaments vérifiera toute nouvelle information devenue disponible chaque année et ce RCP sera actualisé si nécessaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique de la vestronidase alfa a été évalué chez un total de 23 patients atteints de MPS VII, notamment 19 patients pédiatriques et 4 patients adultes provenant de trois essais cliniques. Après l'administration répétée de doses de 4 mg/kg toutes les deux semaines, la concentration sérique maximale (C_{max}) était de $17,3 \pm 9,6$ mcg/ml (moyenne \pm ET ; plage : 4,7 à 35,7 mcg/ml) ; et l'aire sous la courbe concentration-temps moyenne du temps zéro à la dernière concentration mesurable (AUC_{0-t}) était de $50,9 \pm 32,2$ mcg*h/ml (moyenne \pm ET ; plage : 17,4 à 153 mcg*h/ml). Le profil

pharmacocinétique de la vestronidase alfa ne dépend pas de la durée de l'administration répétée. Les données pharmacocinétiques limitées à l'état d'équilibre suggèrent une augmentation proportionnelle à la dose lors de l'exposition à la vestronidase alfa sur une plage de doses de 1 à 4 mg/kg toutes les deux semaines.

Distribution

Après une dose répétée de 4 mg/kg toutes les deux semaines chez des patients atteints de MPS VII, le volume total moyen de distribution (V_{ss}) \pm ET était de $0,26 \pm 0,13$ l/kg (plage : 0,10 à 0,60 l/kg).

Biotransformation

La vestronidase alfa est une enzyme recombinante humaine et est donc éliminée par dégradation protéolytique en petits peptides et acides aminés.

Élimination

Après une dose répétée de 4 mg/kg toutes les deux semaines chez des patients atteints de MPS VII, la clairance (CL) totale moyenne \pm ET était de $0,079 \pm 0,045$ l/h/kg (plage : 0,038 à 0,20 l/h/kg) ; la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne \pm ET était de $2,6 \pm 0,6$ heure (plage : 0,9 à 3,6 heures).

Excrétion

Aucune étude d'excrétion n'a été menée chez l'être humain. La vestronidase alfa ne devrait normalement pas être éliminée par excrétion rénale ou fécale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique chez le rat, toxicologie en administration répétée chez la souris et le jeune singe atteints de MPS VII, fertilité et développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin, et développement prénatal et postnatal chez le rat n'ont révélé aucun risque particulier chez l'être humain.

Aucune étude de génotoxicité et de carcinogénicité n'a été menée sur la vestronidase alfa. D'après son mécanisme d'action, la rhGUS ne devrait pas être tumorigène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique dihydraté
Chlorure de sodium
Histidine
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après dilution

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation du médicament dilué a été démontrée pour une durée maximale de 36 heures à l'état réfrigéré entre 2 °C et 8 °C, puis pour une durée maximale de six heures à une température ambiante maximale de 25 °C.

Du point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 36 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, puis une durée maximale de six heures à une température ambiante maximale de 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore (type I) fermé par un bouchon en caoutchouc recouvert de résine fluorée et un opercule en aluminium avec un capuchon en plastique.

Contenance de l'emballage : 1 flacon contenant 5 ml de solution à diluer pour perfusion.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon de Mepsevii est à usage unique. Mepsevii doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) de façon aseptique selon les étapes décrites ci-dessous. La solution diluée pour perfusion doit être administrée aux patients avec une poche pour perfusion à faible taux d'adsorption des protéines (une poche ne contenant pas de phtalate de di-2-éthylhexyle [DEHP] peut être utilisée) et d'un kit de perfusion doté d'un filtre en ligne à faible taux d'adsorption des protéines de 0,2 µm.

1. Calculer le nombre de flacons à diluer en fonction du poids réel du patient et de la dose recommandée de 4 mg/kg à l'aide des équations suivantes (a-b) :
 - a. Dose totale (mg) = poids du patient (kg) x 4 mg/kg (dose recommandée)
 - b. Nombre total de flacons = dose totale (mg) divisée par 10 mg/flacon
2. Arrondir au flacon supérieur et sortir les flacons nécessaires (voir tableau 2) du réfrigérateur pour les laisser atteindre la température ambiante, jusqu'à un maximum de 25 °C. Ne pas chauffer, ne pas passer au micro-ondes et ne pas agiter les flacons.
 - a. Volume (ml) de la dose calculée = dose totale (mg) divisée par la concentration de 2 mg/ml.
3. Diluer la dose calculée selon un rapport 1/1 avec un volume égal de solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/ml (0,9 %). Le volume total à perfuser dépendra de la dose totale et du volume total de Mepsevii (voir tableau 2). La dose calculée ci-dessus diluée selon un rapport 1/1 dans la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doit être versée dans une poche pour perfusion neuve vide. La dilution doit être réalisée à température ambiante.
4. Avant de prélever Mepsevii du flacon, inspecter visuellement son contenu pour déceler la présence éventuelle de toute particule en suspension ou décoloration. La solution à diluer pour perfusion de Mepsevii doit être incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser la solution si celle-ci est décolorée ou si elle contient des particules en suspension.

5. Prélever délicatement Mepsevii en utilisant le nombre de flacons nécessaires tout en veillant à ne pas les agiter excessivement, à ne pas y introduire de l'air ou à ne pas faire mousser le contenu. Une aiguille suffisamment large (calibre 18) doit être utilisée pour éviter au maximum la formation de bulles dans la solution.
6. Injecter lentement Mepsevii dans la poche pour perfusion en veillant à ne pas l'agiter et à assurer un contact liquide-liquide sans former de bulle ni de turbulence.
7. Retourner délicatement la poche pour perfusion pour assurer la bonne répartition de Mepsevii. Ne pas remuer la solution.

Tableau 2. Débit de perfusion recommandé selon le poids du patient pour l'administration de Mepsevii à la dose recommandée de 4 mg/kg

Plage de poids du patient (kg)	Plage de doses totales de Mepsevii (mg)	Volume total de Mepsevii (arrondi) (ml)	Nombre total de flacons de Mepsevii	Volume total de perfusion (perfusion de 4 heures) (ml)	Débit de perfusion pour la 1 ^{ère} heure (2,5 %) (ml/h)	Débit de perfusion pour les 3 heures suivantes (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

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1301/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 août 2018

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION CONCERNANT
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS
CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR mis à jour devra être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin d'obtenir des données à long terme sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement par Mepsevii et caractériser la mucopolysaccharidose de type VII de façon complète, dont la variabilité des manifestations cliniques, la progression et l'histoire naturelle de la maladie, il est demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de soumettre les résultats d'une étude basée sur une source adéquate de données dérivant d'un Programme de Surveillance de la Maladie chez des patients atteints de mucopolysaccharidose de type VII.	Rapports à soumettre dans le cadre de la réévaluation annuelle

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE**EXTÉRIEUR****1.1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Mepsevii 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
vestronidase alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de solution stérile à diluer contient 2 mg de vestronidase alfa. Chaque flacon de 5 ml de concentré contient 10 mg de vestronidase alfa (10 mg/5 ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
Phosphate monosodique dihydraté
Chlorure de sodium
Histidine
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables
Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

10 mg/5 ml

1 flacon (5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique exclusivement.
Voie intraveineuse après dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1301/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mepsevii 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
vestronidase alfa
Voie intraveineuse après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

À usage unique exclusivement.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg/5 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Mepsevii 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion vestronidase alfa

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice (voir rubrique 4).

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Mepsevii et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mepsevii
3. Comment utiliser Mepsevii
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Mepsevii
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Mepsevii et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Mepsevii

Mepsevii contient une enzyme appelée vestronidase alfa. Celle-ci appartient à la classe pharmaceutique des médicaments appelés « enzymothérapies substitutives ». Elle est utilisée chez les adultes et enfants atteints de MPS VII dans le traitement des manifestations non neurologiques de la maladie (mucopolysaccharidose VII, également appelée maladie de Sly).

Qu'est-ce que la MPS VII

La MPS VII est une maladie héréditaire caractérisée par l'incapacité de l'organisme à produire suffisamment d'une enzyme appelée β -glucuronidase.

- Cette enzyme aide à décomposer certains sucres appelés mucopolysaccharides présents dans l'organisme
- Les mucopolysaccharides sont produits par l'organisme, ils contribuent à la formation des os, des cartilages, de la peau et des tendons.
- Ces sucres sont recyclés en permanence – de nouveaux sont produits et les anciens sont dégradés.
- Lors d'un déficit en β -glucuronidase, une partie de ces sucres s'accumule dans les cellules, ce qui provoque des lésions dans le corps.

Comment agit Mepsevii

Ce médicament remplace la β -glucuronidase. Il agit en dégradant les sucres qui s'accumulent dans les tissus des personnes atteintes de MPS VII.

- Le traitement peut permettre de diminuer divers signes et symptômes de la maladie, notamment améliorer la marche et réduire la fatigue.

L'instauration rapide d'un traitement chez les enfants peut prévenir l'aggravation de la maladie et diminuer les atteintes irréversibles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mepsevii

N'utilisez jamais Mepsevii :

- si vous présentez des antécédents de réaction allergique sévère à la vestronidase alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Mepsevii.

Les effets du traitement par la vestronidase alfa doivent faire l'objet d'une évaluation régulière et il conviendra d'envisager l'interruption du traitement dans les cas où des bénéfices manifestes (notamment la stabilisation des manifestations de la maladie) ne sont pas observés. L'arrêt du traitement peut aggraver considérablement l'état clinique.

Il convient de tenir compte du fait que l'administration de la vestronidase alfa n'a pas d'effet sur les complications irréversibles (les difformités squelettiques par exemple).

Effets indésirables à surveiller pendant ou juste après la perfusion de Mepsevii

- Il est possible que vous ressentiez des effets indésirables au moment où l'on vous administre Mepsevii ou dans les 24 heures suivant l'administration. Ces effets indésirables sont appelés réactions à la perfusion, car ils sont dus au fait que le médicament est administré par perfusion (goutte-à-goutte). Ceux-ci peuvent se manifester par une réaction allergique (voir rubrique 4). En cas de réaction à la perfusion, **contactez immédiatement votre médecin**.
- En cas de réaction allergique pendant la perfusion, votre médecin pourra ralentir ou arrêter la perfusion. Il pourra également (si ce n'est déjà fait) vous donner d'autres médicaments pour traiter la réaction allergique, comme par exemple un antihistaminique, un corticoïde ou encore un antipyrétique, médicament visant à faire baisser la fièvre.

Autres symptômes à reconnaître

- En cas de douleurs dans le cou ou dans le dos, de sensations de paralysie dans les bras ou les jambes ou de difficulté à contrôler l'évacuation de l'urine ou des selles, **contactez immédiatement votre médecin**. Ces problèmes pourraient être des signes de la maladie et résulter d'une compression de la moelle épinière.

Autres médicaments et Mepsevii

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Vous ne recevrez pas Mepsevii si vous êtes enceinte à moins que le traitement ne soit vraiment nécessaire. Parlez-en à votre médecin afin de déterminer si les bénéfices de Mepsevii l'emportent sur les risques potentiels pour votre enfant à naître. Cela est dû au fait qu'il n'existe pas de donnée concernant l'utilisation de Mepsevii pendant la grossesse.

On ne sait pas si Mepsevii passe dans le lait maternel, mais il n'est pas attendu qu'il y ait un passage du médicament de la mère à l'enfant. Parlez-en à votre médecin afin de déterminer si les bénéfices de Mepsevii l'emportent sur les risques potentiels pour votre bébé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Mepsevii ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Mepsevii contient du sodium

Ce médicament contient 17,8 mg de sodium (principal composant du sel de cuisine/sel de table) dans chaque flacon de 5 ml, et est administré avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml, utilisé comme diluant.

Chaque flacon administré équivaut en conséquence à 1,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal en sodium recommandé pour un adulte. Tenez-en compte si vous suivez un régime à apports contrôlés en sodium.

3. Comment utiliser Mepsevii

Le traitement par Mepsevii doit être instauré et surveillé par votre médecin.

- Votre médecin ou votre infirmier(ère) vous administrera Mepsevii par perfusion (via un cathéter) dans une veine.
- Le médicament doit être dilué avant d'être administré.
- Votre médecin pourra également (si ce n'est déjà fait) vous donner d'autres médicaments pour traiter la réaction allergique, comme par exemple un antihistaminique, un corticoïde ou encore un antipyrétique, un médicament visant à faire baisser la fièvre.

Dose

La dose administrée dépendra de votre poids.

- La dose recommandée est de 4 mg par kilogramme de poids corporel.
- La dose sera administrée toutes les deux semaines par un cathéter (petit tube) inséré dans une veine (perfusion intraveineuse).
- Chaque perfusion durera environ quatre heures.

Si vous avez utilisé plus de Mepsevii que vous n'auriez dû

Mepsevii vous a été prescrit par votre médecin. Celui-ci surveillera votre traitement. Il s'assurera que la bonne dose a bien été administrée et prendra les mesures nécessaires en cas de besoin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables ont été observés pendant la perfusion du médicament ou dans les 24 heures suivant la perfusion (réactions à la perfusion).

Effets indésirables graves

Réaction allergique sévère (très fréquent : pouvant affecter plus d'une personne sur 10) :

Informez immédiatement votre médecin ou le personnel infirmier si vous présentez l'un des symptômes d'une réaction allergique sévère (réaction anaphylactique) suivants. La perfusion sera arrêtée immédiatement et votre médecin pourra vous donner (ou vous avoir donné) d'autres médicaments pour prendre en charge la réaction allergique, tels qu'un anti-histaminique, un corticoïde ou un antipyrétique, un médicament visant à faire baisser la fièvre. Les symptômes d'une réaction allergique sévère peuvent être : essoufflement, respiration sifflante, difficultés respiratoires, et gonflement du visage et de la langue.

Autres effets indésirables :

Informez immédiatement votre médecin si vous observez l'un des effets indésirables suivants – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

Effets indésirables **très fréquents** (pouvant affecter plus d'une personne sur 10) :

- Urticaire
- Rash

- Gonflement au site de perfusion avec fuite dans les tissus entourant la veine (gonflement au site de perfusion ou extravasation au site de perfusion)

Effets indésirables **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- Démangeaisons cutanées (prurit)
- Selles molles (diarrhée)
- Fièvre avec contractions involontaires des muscles du visage et des membres (convulsion fébrile)
- Gonflement au niveau du site de perfusion

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Mepsevii

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts :

- A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière
- Ne pas utiliser ce médicament en cas de présence de particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Mepsevii

- La substance active est la vestronidase alfa. Chaque ml de concentré contient 2 mg de vestronidase alfa. Chaque flacon de 5 ml de concentré contient 10 mg de vestronidase alfa.
- Les autres composants sont les suivants : Phosphate monosodique dihydraté, chlorure de sodium, histidine, polysorbate 20, et eau pour préparations injectables (pour le sodium, voir la rubrique 2 sous « Mepsevii contient du sodium »).

Comment se présente Mepsevii et contenu de l'emballage extérieur

Mepsevii est fourni sous forme de solution à diluer pour perfusion. Le concentré, incolore à jaune pâle, doit être exempt de toute particule visible. Il est fourni dans un flacon en verre transparent fermé par un bouchon en caoutchouc et un opercule en aluminium avec un capuchon en plastique.

Contenance de l'emballage : 1 flacon de 5 ml

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Allemagne

Fabricant

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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, RU(IN)

Ultragenyx Germany GmbH, DE
Tel/Tél/Τελ./Τηλ/Τηλ/Ρuh/Σίμι : + 49 30 20179810

FR

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Ce médicament a été autorisé dans des « circonstances exceptionnelles ». Cela signifie qu'étant donné la rareté de la maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne des médicaments vérifiera toute nouvelle information devenue disponible chaque année et cette notice sera actualisée si nécessaire.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.
