

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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

Vimizim 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 1 mg Elosulfase alfa\*. Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 5 mg Elosulfase alfa.

\*Elosulfase alfa ist eine rekombinante Form der humanen N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase (rhGALNS) und wird durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 8 mg Natrium und 100 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).  
Eine klare bis leicht opaleszente, farblose oder hellgelbe Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Vimizim ist zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt überwacht werden, der in der Behandlung von Patienten mit MPS IVA oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahren ist. Die Gabe von Vimizim sollte durch einen entsprechend geschulten Mediziner erfolgen, der medizinische Notfälle behandeln kann. Bei Patienten, die die Infusionen gut vertragen, kann eine Verabreichung zuhause unter Aufsicht von entsprechend ausgebildetem medizinischen Fachpersonal in Betracht gezogen werden.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Elosulfase alfa beträgt 2 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal pro Woche. Das Gesamtvolumen der Infusion sollte über ca. 4 Stunden verabreicht werden (siehe Tabelle 1).

Aufgrund des Potenzials von Überempfindlichkeitsreaktionen mit Elosulfase alfa sollten die Patienten 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Infusion Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

### Spezielle Populationen

#### *Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre alt)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vimizim bei Patienten im Alter von über 65 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen, und für diese Patienten kann kein alternatives Behandlungsregime empfohlen werden. Es ist nicht bekannt, ob ältere Patienten anders reagieren als jüngere Patienten.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ist die Gleiche wie bei Erwachsenen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1 beschrieben.

### Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion.

Patienten mit einem Gewicht von weniger als 25 kg sollten ein Gesamtvolumen von 100 ml erhalten. Bei Verdünnung in 100 ml sollte die anfängliche Infusionsrate 3 ml/h betragen. Die Infusionsrate wird alle 15 Minuten je nach Verträglichkeit folgendermaßen erhöht: erste Erhöhung der Rate auf 6 ml/h, dann eine weitere Erhöhung der Rate alle 15 Minuten um 6 ml/h, bis eine maximale Rate von 36 ml/h erreicht ist.

Patienten mit einem Gewicht von 25 kg oder mehr sollten ein Gesamtvolumen von 250 ml erhalten. Bei Verdünnung in 250 ml sollte die anfängliche Infusionsrate 6 ml/h betragen. Die Infusionsrate wird alle 15 Minuten je nach Verträglichkeit folgendermaßen erhöht: erste Erhöhung der Rate auf 12 ml/h, dann eine weitere Erhöhung der Rate alle 15 Minuten um 12 ml/h, bis eine maximale Rate von 72 ml/h erreicht ist.

**Tabelle 1: Empfohlene Volumina und Raten der Infusion\***

Patientengewicht (kg)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Schritt 1 Anfängliche Infusionsrate 0-15 Minuten (ml/h)	Schritt 2 15-30 Minuten (ml/h)	Schritt 3 30-45 Minuten (ml/h)	Schritt 4 45-60 Minuten (ml/h)	Schritt 5 60-75 Minuten (ml/h)	Schritt 6 75-90 Minuten (ml/h)	Schritt 7 90+ Minuten (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
$\geq 25$	250	6	12	24	36	48	60	72

\* Die Infusionsrate kann nach Verträglichkeit des Patienten erhöht werden.

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

### **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**

#### Anaphylaxie und schwere allergische Reaktionen

Anaphylaxie und schwere allergische Reaktionen wurden in klinischen Studien berichtet. Deshalb muss bei der Anwendung von Elosulfase alfa eine entsprechende medizinische Versorgung direkt verfügbar sein. Wenn diese Reaktionen auftreten, muss die Infusion sofort beendet und eine

angemessene medizinische Behandlung begonnen werden. Die aktuellen medizinischen Standards der Notfallversorgung müssen befolgt werden. Bei Patienten, die während der Infusion allergische Reaktionen erlebt haben, sollte eine erneute Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

#### Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen (IR) waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Studien. IR können allergische Reaktionen umfassen. Die Patienten sollten vor Beginn der Infusion Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung von IR sollte auf dem Schweregrad der Reaktion beruhen und eine Verlangsamung oder zeitweilige Unterbrechung der Infusion und/oder die Anwendung zusätzlicher Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroide beinhalten. Wenn schwere IR auftreten, muss die Infusion sofort beendet und eine angemessene Behandlung begonnen werden. Die erneute Anwendung nach einer schweren Reaktion sollte mit Vorsicht und unter strenger Überwachung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

#### Rückenmarkscompression/Kompression des zervikalen Rückenmarks

In klinischen Studien wurde Rückenmarkscompression/Kompression des zervikalen Rückenmarks (SCC) sowohl bei Patienten unter Vimizim als auch bei Patienten unter Placebo beobachtet. Die Patienten sollten auf Zeichen und Symptome von SCC (einschließlich Rückenschmerzen, Paralyse der Extremitäten unterhalb der Höhe der Kompression, Urin- und Stuhlinkontinenz) überwacht werden und die entsprechende klinische Versorgung erhalten.

#### Salzarme Diät

Dieses Arzneimittel enthält 8 mg Natrium pro Durchstechflasche, was 0,4 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht, und wird isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke angewendet (siehe Abschnitt 6.6).

#### Sorbitol (E420)

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Sorbitol pro Durchstechflasche, was 40 mg/kg entspricht. Patienten mit hereditärer Fructoseunverträglichkeit (HFI) darf dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden, sofern dies nicht unbedingt erforderlich ist.

Bei Säuglingen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) kann eine hereditäre Fructoseunverträglichkeit (HFI) eventuell noch nicht diagnostiziert worden sein. Arzneimittel, die Sorbitol/Fructose enthalten und intravenös verabreicht werden, können lebensbedrohlich sein. Der Nutzen der Behandlung für das Kind im Vergleich zu den damit in Zusammenhang stehenden Risiken muss vor der Behandlung vollständig beurteilt werden.

Bei jedem Patienten muss vor Verabreichung dieses Arzneimittels eine ausführliche Anamnese im Hinblick auf HFI-Symptome erfasst werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Vimizim bei schwangeren Frauen.

Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft oder embryofötaler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Diese Studien sind jedoch

nur von begrenzter Relevanz. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Vimizim während der Schwangerschaft vorzugsweise zu vermeiden, wenn es nicht eindeutig erforderlich ist.

#### Stillzeit

Verfügbare Daten zur Fortpflanzung an Tieren haben die Ausscheidung von Elosulfase alfa in der Milch gezeigt. Es ist nicht bekannt, ob Elosulfase alfa in die Muttermilch beim Menschen ausgeschieden wird, es wird jedoch keine systemische Exposition über die Muttermilch erwartet. Wegen fehlender Daten beim Menschen sollte Vimizim nur bei stillenden Frauen angewendet werden, wenn angenommen wird, dass der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für das Kind überwiegt.

#### Fertilität

In prä-klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.3) wurde mit Elosulfase alfa keine Einschränkung der Fertilität beobachtet.

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

Vimizim hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindel wurde als mit Infusionen assoziierte Reaktion berichtet, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen am Tag der Infusion beeinflussen kann.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf der Exposition von 176 Patienten mit MPS IVA im Alter von 5 bis 57 Jahren mit 2 mg/kg Elosulfase alfa einmal wöchentlich (n=58), 2 mg/kg Elosulfase alfa einmal alle 2 Wochen (n=59) oder Placebo (n=59) in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie.

Bei der Mehrheit der Nebenwirkungen handelte es sich um IR, die definiert sind als Reaktionen, die nach Beginn der Infusion bis zum Ende des Tages nach der Infusion auftreten. Schwere IR wurden in klinischen Studien beobachtet und umfassten Anaphylaxie, Überempfindlichkeit und Erbrechen. Die häufigsten IR-Symptome (mit einem Auftreten bei  $\geq 10\%$  der mit Vimizim behandelten Patienten und  $\geq 5\%$  mehr im Vergleich zu Placebo) waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Pyrexie, Schüttelfrost und Bauchschmerzen. Die IR waren generell leicht oder mittelschwer und traten in den ersten 12 Behandlungswochen häufiger auf, und tendenziell mit der Zeit seltener.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Daten in der folgenden Tabelle 2 beschreiben Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Patienten, die mit Vimizim behandelt wurden.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit absteigendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Vimizim behandelt wurden**

MedDRA Systemische Organklasse	MedDRA Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie	Gelegentlich
	Überempfindlichkeit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindel	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarröhö, Erbrechen, Schmerzen im Mund- und Rachenbereich, Oberbauchschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit	Sehr häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Häufig
	Schüttelfrost	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	Sehr häufig

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Immunogenität

Alle Patienten entwickelten in klinischen Studien Antikörper gegen Elosulfase alfa. Etwa 80 % der Patienten entwickelten neutralisierende Antikörper, die die Bindung von Elosulfase alfa an den Kationen-unabhängigen Mannose-6-Phosphat-Rezeptor verhindern können. Anhaltende Verbesserungen der Wirksamkeitsmessgrößen und Reduktionen des Keratansulfats (KS) im Urin mit der Zeit wurden über die Studien hinweg beobachtet, trotz des Vorliegens gegen Elosulfase alfa gerichteter Antikörper. Es fanden sich keine Korrelationen zwischen höheren Antikörpertitern oder Positivität für neutralisierende Antikörper und Reduktionen der Wirksamkeitsmessgrößen oder dem Auftreten von Anaphylaxie oder anderen Überempfindlichkeitsreaktionen. IgE-Antikörper gegen Elosulfase alfa wurden bei ≤ 10 % der behandelten Patienten nachgewiesen und standen nicht konstant mit Anaphylaxie oder anderen Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder dem Absetzen der Behandlung im Zusammenhang.

##### Kinder und Jugendliche

Bei Patienten < 5 Jahre entsprach das Gesamt-Sicherheitsprofil von Vimizim bei 2 mg/kg/Woche dem Sicherheitsprofil von Vimizim, das bei älteren Kindern beobachtet wurde.

##### 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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

#### **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien wurden Elosulfase alfa-Dosen bis zu 4 mg/kg pro Woche erforscht. Im Anschluss an die Verabreichung höherer Dosen wurden keine spezifischen Anzeichen oder Symptome festgestellt. Es wurden keine Unterschiede des Sicherheitsprofils beobachtet. Zum Management von Nebenwirkungen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme. ATC-Code: A16AB12.

#### Wirkmechanismus

Die Mucopolysaccharidosen bilden eine Gruppe lysosomaler Speicherkrankheiten, die durch einen Mangel an spezifischen lysosomalen Enzymen verursacht werden, die für den Katabolismus der Glukosaminglykane (GAG) benötigt werden. MPS IVA ist durch das Fehlen oder eine deutliche Reduktion der Aktivität der N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase gekennzeichnet. Der Mangel an Sulfataseaktivität führt zur Akkumulation der GAG-Substrate KS und Chondroitin-6-Sulfat (C6S) im lysosomalen Zellkompartiment im gesamten Körper. Die Akkumulation führt zu einer ausgedehnten zellulären Dysfunktion, Gewebe- und Organdysfunktion. Elosulfase alfa soll das exogene Enzym N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase liefern, das in die Lysosomen aufgenommen wird und den Katabolismus der GAGs KS und C6S steigert. Die Enzymaufnahme durch die Zellen in die Lysosomen wird über Kationen-unabhängige Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren vermittelt, wodurch die GALNS-Aktivität und die Clearance von KS und C6S wiederhergestellt werden.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien, die mit Vimizim durchgeführt wurden, wurde der Einfluss der Behandlung auf die systemischen Manifestationen der MPS IVA in verschiedenen Domänen beurteilt, einschließlich Ausdauer, respiratorische Funktion, Wachstumsgeschwindigkeit und Mobilität sowie KS im Urin.

Insgesamt wurden 235 Patienten mit MPS IVA in 6 klinische Studien aufgenommen und mit Vimizim exponiert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vimizim wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-3-Studie mit 176 MPS IVA-Patienten im Alter von 5 bis 57 Jahren beurteilt. Die Mehrheit der Patienten stellte sich mit kleiner Statur, gestörter Ausdauer und Skelettmuskelsymptomen vor. Patienten, die zur Baseline in einem 6-Minuten-Gehtest mehr als 30 Meter (m) aber weniger als 325 m gehen konnten, wurden in die Studie aufgenommen.

Die Patienten erhielten über insgesamt 24 Wochen Elosulfase alfa 2 mg/kg jede Woche (n=58) oder 2 mg/kg alle 2 Wochen (n=59) oder Placebo (n=59). Alle Patienten wurden vor jeder Infusion mit Antihistaminika behandelt. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Distanz im 6-Minuten-Gehtest ab der Baseline verglichen mit Placebo in Woche 24. Die sekundären Endpunkte waren die Veränderung des 3-Minuten-Treppensteig-Tests (MSCT) und der KS-Spiegel im Urin ab der Baseline in Woche 24. Danach wurden insgesamt 173 Patienten in eine Verlängerungsstudie aufgenommen, in der die Patienten Elosulfase alfa 2 mg/kg jede Woche oder 2 mg/kg alle 2 Wochen erhielten, danach wechselten alle Patienten nach Verfügbarkeit der Ergebnisse in Woche 24 zu 2 mg/kg jede Woche.

Der primäre und die sekundären Endpunkte wurden in Woche 24 evaluiert (siehe Tabelle 3). Der modellierte Behandlungseffekt der in 6 Minuten gelaufenen Strecke im Vergleich zu Placebo betrug 22,5 m (KI<sub>95</sub>: 4,0, 40,9; p=0,0174) für das Regime mit 2 mg/kg pro Woche. Der modellierte Behandlungseffekt der pro Minute gelaufenen Stufen im Vergleich zu Placebo betrug 1,1 Stufen/Minute (KI<sub>95</sub>: -2,1, 4,4; p=0,4935) für das Regime mit 2 mg/kg pro Woche. Der modellierte Behandlungseffekt der prozentualen Veränderung der KS im Urin im Vergleich zu Placebo betrug -40,7 % (KI<sub>95</sub>: -49,0, -32,4; p<0,0001) für das Regime mit 2 mg/kg pro Woche. Der Unterschied war für alle Endpunkte zwischen der Placebogruppe und der Gruppe mit wöchentlicher Behandlung am

größten. Die Ergebnisse des Regimes alle 2 Wochen für die in 6 Minuten gelaufene Strecke oder die pro Minute gelaufenen Stufen waren mit Placebo vergleichbar.

**Tabelle 3: Ergebnisse der placebokontrollierten klinischen Studie mit 2 mg/kg/Woche**

	Vimizim			Placebo			Vimizim vs. Placebo
	Baseline	Woche 24	Ver- änderung	Baseline	Woche 24	Ver- änderung	Unterschied der Ver- änderungen
N	58	57*	57	59	59	59	
<b>6-Minuten-Gehtest (Meter)</b>							
Mittel -wert ± SA	203,9 ±76,32	243,3 ±83,53	36,5 ±58,49	211,9 ±69,88	225,4 ±83,22	13,5 ±50,63	
							22,5 (KI <sub>95</sub> : 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
<b>3-Minuten-Treppensteig-Test (Stufen/Minute)</b>							
Mittel -wert ± SA	29,6 ±16,44	34,9 ± 18,39	4,8 ± 8,06	30,0 ± 14,05	33,6 ± 18,36	3,6 ± 8,51	
							1,1 (KI <sub>95</sub> : -2,1, 4,4) (p = 0,4935)

\* ein Patient in der Gruppe mit Vimizim schied nach 1 Infusion aus

† Modellbasierter Mittelwert für Vimizim versus Placebo, adjustiert für Baseline

In zusätzlichen Verlängerungsstudien zeigten Patienten, die Elosulfase alfa 2 mg/kg jede Woche erhielten, eine Beibehaltung der anfänglichen Verbesserung und eine anhaltende Reduktion der KS im Urin für bis zu 156 Wochen.

### Kinder und Jugendliche

Es ist wichtig, die Behandlung so früh wie möglich zu beginnen.

Die Mehrheit der Patienten, die Vimizim im Rahmen klinischer Studien erhielten, befanden sich im Altersbereich von Kindern und Jugendlichen (5 bis 17 Jahre). In einer Open-Label-Studie erhielten 15 Kinder im Alter von unter 5 Jahren (9 Monate bis < 5 Jahre) mit MPS IVA einmal wöchentlich 2 mg/kg Vimizim für 52 Wochen. Für die Patienten folgte eine Langzeit-Nachbeobachtungsstudie von mindestens weiteren 52 Wochen (insgesamt 104 Wochen). Die Sicherheit und die pharmakodynamischen Ergebnisse bei diesen Patienten entsprachen den Ergebnissen in den ersten 52 Wochen (siehe Abschnitt 4.8). Der Baseline-Mittelwert (±SA) der normalisierten Stehhöhe (Z-Score) betrug -1,6 (±1,61). Nach den ersten 52 Wochen Behandlung lag der Z-Score für die normalisierte Stehhöhe bei -1,9 (±1,62). Der Mittelwert (±SA) der normalisierten Stehhöhe (Z-Score) in Woche 104 betrug -3,1 (±1,13).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vimizim eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in MPS IVA gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Parameter von Elosulfase alfa wurden bei 23 Patienten mit MPS IVA evaluiert, die wöchentliche intravenöse Infusionen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa über etwa 4 Stunden für 22 Wochen erhielten, und die Parameter in Woche 0 und Woche 22 wurden verglichen. In Woche 22 hatten die mittlere AUC<sub>0-t</sub> und die C<sub>max</sub> im Vergleich zu Woche 0 um 181 % und 192 % zugenommen.

**Tabelle 4: Pharmakokinetische Eigenschaften**

Pharmakokinetische Parameter	Woche 0 Mittelwert (SA)	Woche 22 Mittelwert (SA)
AUC <sub>0-t</sub> , Minute • µg/ml*	238 (100)	577 (416)
C <sub>max</sub> , µg/ml†	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml/Minute/kg‡	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
t <sub>1/2</sub> , Minute§	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
T <sub>max</sub> , Minute¶	172 (75,3)	202 (90,8)

\* AUC<sub>0-t</sub>: Bereich unter der Plasmakonzentration-Zeitkurve von Zeit Null bis zur letzten messbaren Konzentration;

† C<sub>max</sub>: Maximal beobachtete Plasmakonzentration;

‡ CL: Gesamtclearance von Elosulfase alfa nach der intravenösen Anwendung;

§ t<sub>1/2</sub>: Eliminierungshalbwertzeit;

¶ T<sub>max</sub>: von Zeit Null bis zur maximal beobachteten Plasmakonzentration

### Biotransformation

Elosulfase alfa ist ein Protein, und es wird erwartet, dass es über Peptidhydrolyse abgebaut wird. Folglich wird nicht erwartet, dass eine gestörte Leberfunktion die Pharmakokinetik von Elosulfase alfa beeinflusst.

### Elimination

Die renale Eliminierung von Elosulfase wird als Nebenpfad für die Clearance angesehen. Die mittlere Halbwertzeit (t<sub>1/2</sub>) nahm von 7,52 Minuten in Woche 0 auf 35,9 Minuten in Woche 22 zu. Männliche und weibliche Patienten zeigten eine vergleichbare Elosulfase alfa-Clearance, und die Clearance zeigte in Woche 22 keinen Trend hinsichtlich des Alters oder Gewichts. Der Einfluss von Antikörpern auf die Pharmakokinetik von Elosulfase alfa wurde beurteilt. Es zeigte sich keine Assoziation zwischen dem Antikörper-Gesamttiter und der Elosulfase-Clearance. Die Patienten mit positiver neutralisierender Antikörper-Reaktion zeigten jedoch eine Reduktion der Clearance (CL)-Gesamtwerte und eine verlängerte t<sub>1/2</sub>. Trotz der Änderung des pharmakokinetischen Profils hatte das Vorliegen von neutralisierenden Antikörpern keine Auswirkungen auf die Pharmakodynamik, die Wirksamkeit oder die Sicherheit der Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden. Nach der wöchentlichen Dosierung war keine Akkumulation der Elosulfase alfa im Plasma nachweisbar.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie mit Evaluierung des zentralen Nervensystems, des respiratorischen und kardiovaskulären Systems, zur Toxizität bei Einmal- und wiederholter Gabe an Ratten und Affen, zur Fertilität und zur embryonalen Entwicklung an Ratten oder Kaninchen lassen die prä-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Evaluierung der Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung an Ratten wird durch die nachfolgende Verabreichung von Diphenhydramin behindert und ist deshalb von begrenzter Relevanz.

Langzeitstudien an Tieren zur Evaluierung des karzinogenen Potenzials oder Studien zur Evaluierung des mutagenen Potenzials wurden mit Elosulfase alfa nicht durchgeführt. Studien zur Reproduktion wurden an Ratten mit Dosen durchgeführt, die dem bis zu 10-fachen der Dosis beim Menschen entsprechen und haben keinen Nachweis einer gestörten Fertilität oder Reproduktionsleistung ergeben.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumacetat-Trihydrat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Argininhydrochlorid  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 20  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

#### Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C, gefolgt von bis zu 24 Stunden bei 23 °C – 27 °C, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C gefolgt von 24 Stunden bei 23 °C – 27 °C während der Anwendung nicht überschreiten sollte.

### **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 (Typ I) mit einem Butyl-Gummistopfen und einer gebördelten *Flip-Off*-Versiegelung (Aluminium) mit einem Schnappdeckel aus Kunststoff.

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Jede Durchstechflasche Vimizim ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Vimizim muss mit isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke mittels aseptischer Technik verdünnt werden. Die verdünnte Lösung wird den Patienten mit einem Infusionsset verabreicht. Es kann ein Infusionsset mit einem 0,2 µm-Filter im Schlauchsystem verwendet werden.

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

## Herstellung der Vimizim-Infusion

Aseptische Technik ist anzuwenden.

Vimizim muss vor der Verabreichung verdünnt werden.

Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen basiert auf dem Gewicht des einzelnen Patienten. Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg pro kg.

1. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen auf Basis des Gewichts des einzelnen Patienten und die empfohlene Dosis von 2 mg/kg wird mit der folgenden Rechnung bestimmt:
  - Patientengewicht (kg) multipliziert mit 2 (mg/kg) = Patientendosis (mg)
  - Patientendosis (mg) dividiert durch 1 (mg/ml Konzentrat Vimizim) = Gesamtzahl der ml Vimizim
  - Gesamtmenge (ml) Vimizim dividiert durch 5 ml pro Durchstechflasche = Gesamtzahl der Durchstechflaschen
2. Die berechnete Gesamtzahl der Durchstechflaschen wird auf die nächste ganze Durchstechflasche aufgerundet. Die richtige Anzahl an Durchstechflaschen wird aus dem Kühlschrank entnommen. Die Durchstechflaschen dürfen nicht erhitzt oder in der Mikrowelle erwärmt werden. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
3. Man nimmt einen Infusionsbeutel mit isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke, der zur intravenösen Verabreichung geeignet ist. Das Gesamtvolumen der Infusion wird durch das Körpergewicht des Patienten bestimmt.
  - Patienten mit einem Gewicht von weniger als 25 kg sollten ein Gesamtvolumen von 100 ml erhalten.
  - Patienten mit einem Gewicht von 25 kg oder darüber sollten ein Gesamtvolumen von 250 ml erhalten.
4. Vor dem Aufziehen des Vimizim aus der Durchstechflasche wird jede einzelne Durchstechflasche visuell auf Partikel und Verfärbung kontrolliert. Da es sich um eine Proteinlösung handelt, kann es zu leichter Ausflockung (dünne lichtdurchlässige Fasern) kommen. Die Vimizim-Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos oder hellgelb sein. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt ist oder wenn sich Partikel in der Lösung befinden.
5. Ein Volumen der isotonischen Natriumchloridlösung für Infusionszwecke, das dem zuzugebenden Volumen des Vimizim-Konzentrats entspricht, muss aus dem Infusionsbeutel aufgezogen und entsorgt werden.
6. Das berechnete Volumen Vimizim aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen wird langsam und vorsichtig aufgezogen, um übermäßiges Schütteln zu vermeiden.
7. Vimizim wird langsam und vorsichtig zugegeben, um Schütteln zu vermeiden.
8. Der Infusionsbeutel wird vorsichtig rotiert, um eine ausreichende Verteilung von Vimizim sicherzustellen. Die Lösung nicht schütteln.
9. Die verdünnte Lösung wird den Patienten mit einem Infusionsset verabreicht. Es kann ein Infusionsset verwendet werden, das mit einem 0,2 µm-Filter im Schlauchsystem ausgestattet ist.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/914/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. April 2014  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

**10. STAND DER INFORMATION**

MM.JJJJ

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND  
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

BioMarin Pharmaceutical, Inc.  
Galli Drive Facility  
46 Galli Drive  
Novato, CA 94949  
USA

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irland  
P43 R298

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irland  
P43 R298

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN  
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR  
DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND  
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor dem Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms mit den national zuständigen Behörden vereinbaren. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass sämtliches medizinisches Fachpersonal, von dem erwartet wird, dass es Vimizim anwendet und/oder verschreibt, mit dem Inverkehrbringen ein Schulungspaket erhält.

Das Schulungspaket muss Folgendes enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Gebrauchsinformation für den Patienten
- Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal

Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal muss eine schrittweise Anleitung zur Dosierung und Verabreichung enthalten, zu der Informationen zu den folgenden Hauptelementen gehören:

- die Berechnung von Dosis und Infusionsvolumen
- die Berechnung der Infusionsrate
- das Risiko der Anaphylaxie und schwerer allergischer Reaktionen und die notwendigen Maßnahmen, um es zu minimieren:
  - vor dem Infusionsbeginn sollen sämtliche Patienten 30-60 Minuten lang Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten
  - bei der Verabreichung von Vimizim soll angemessene medizinische Unterstützung einsatzbereit vorhanden sein
  - die Notwendigkeit bei Bedarf die Infusion unverzüglich zu beenden und mit der angemessenen medizinischen Versorgung zu beginnen, wenn diese Reaktionen auftreten

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Erstellung eines MPS IVA-Erkrankungsregisters, um die Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Elosulfase alfa zu beurteilen.	Abgabe des endgültigen Studienberichts: März 2025

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vimizim 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Elosulfase alfa

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält 5 mg Elosulfase alfa in 5 ml Lösung (1 mg/ml).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Natriumacetat-Trihydrat;  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O;  
Argininhydrochlorid;  
Sorbitol (E420);  
Polysorbat 20;  
Wasser für Injektionszwecke;  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche  
5 mg/5 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zum einmaligen Gebrauch  
Packungsbeilage beachten  
Intravenöse Anwendung nach Verdünnung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy

County Cork, P43 R298

Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/914/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE 5 MI**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vimizim 1 mg/ml steriles Konzentrat  
Elosulfase alfa  
i.v. Anwendung nach Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 mg/5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Vimizim 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Elosulfase alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

#### **Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Vimizim und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Vimizim bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie ist Vimizim anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vimizim aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Vimizim und wofür wird es angewendet?**

Vimizim enthält ein Enzym mit der Bezeichnung Elosulfase alfa, das zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Enzymersatztherapien bekannt sind. Es wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) angewendet.

Bei Patienten mit MPS IVA liegt entweder ein niedriger Spiegel oder gar kein Enzym N-acetylgalactosamin-6-Sulfatase vor, das bestimmte Substanzen im Körper wie Keratansulfat, das in vielen Körperelementen wie Knorpel und den Knochen vorkommt, abbaut. Dadurch werden diese Substanzen nicht wie erforderlich abgebaut und vom Körper verarbeitet. Sie akkumulieren in den Geweben im Körper und beeinträchtigen die normale Funktion, was die Symptome der MPS IVA verursacht, wie z. B. Gehschwierigkeiten, Atembeschwerden, kleine Körpergröße und Hörverlust.

#### **Wirkweise von Vimizim**

Dieses Arzneimittel ersetzt das natürliche Enzym N-acetylgalactosamin-6-Sulfatase, das bei MPS IVA-Patienten fehlt. Es wurde gezeigt, dass die Behandlung das Gehen verbessert und die Spiegel von Keratansulfat im Körper senkt. Dieses Arzneimittel kann die Symptome der MPS IVA verbessern.

#### **2. Was sollten Sie beachten, bevor Vimizim bei Ihnen angewendet wird?**

#### **Vimizim darf bei Ihnen nicht angewendet werden,**

- wenn Sie lebensbedrohliche allergische Reaktionen auf Elosulfase alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels hatten.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

- Wenn Sie mit Vimizim behandelt werden, können Sie Infusionsreaktionen entwickeln. Eine Infusionsreaktion, einschließlich allergischer Reaktionen, ist jegliche Nebenwirkung, die während der Infusion oder innerhalb eines Tages nach der Infusion auftritt (siehe Abschnitt 4). Wenn bei Ihnen eine derartige Reaktion auftritt, **wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt**.
- Sollten Sie während der Infusion allergische Reaktionen zeigen, kann Ihr Arzt die Infusion verlangsamen oder abbrechen. Ihr Arzt kann auch entscheiden, Ihnen weitere Arzneimittel zu geben, um allergische Reaktionen zu behandeln (z. B. Antihistaminiaka und/oder Kortikosteroide).
- Wenn bei Ihnen Rückenschmerzen, Taubheit in Ihren Armen oder Beinen oder eine fehlende Kontrolle über Urin- oder Stuhlabgang auftreten, **müssen Sie sich sofort an Ihren Arzt wenden**. Diese Probleme können zu der Erkrankung gehören und können durch Druck auf Ihr Rückenmark verursacht worden sein.

## **Anwendung von Vimizim zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

## **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Sie sollten Vimizim nicht während der Schwangerschaft erhalten, wenn es nicht eindeutig erforderlich ist. Es ist nicht bekannt, ob Vimizim in die Muttermilch ausgeschieden wird. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob die Vorteile der Einnahme von Vimizim größer sind als das potenzielle Risiko für Ihr neugeborenes Kind, während Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob Vimizim die Fertilität beim Menschen beeinflusst. In tierexperimentellen Studien wurde keine Wirkung auf die Fertilität beobachtet.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Einige Patienten berichteten über Schwindelgefühl während der Vimizim-Infusion. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Ihnen nach Ihrer Infusion schwindlig ist, besonders vor dem Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen, wo Schwindel gefährlich sein kann.

## **Vimizim enthält Natrium und Sorbitol (E420)**

Dieses Arzneimittel enthält in jeder 5 ml Durchstechflasche 8 mg Natrium (der Hauptbestandteil von Koch-/Speisesalz). Dies entspricht 0,4 % der empfohlenen täglichen Aufnahme von Natrium über die Nahrung für einen Erwachsenen.

Dieses Arzneimittel enthält in jeder 5 ml Durchstechflasche 100 mg Sorbitol, was 40 mg/kg entspricht. Sorbitol ist eine Fructosequelle. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an einer hereditären Fructoseunverträglichkeit (HFI), einer seltenen Erbkrankheit, leiden, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht verabreicht bekommen, sofern dies nicht mit Ihrem Arzt besprochen wurde.

Bevor Sie oder Ihr Kind dieses Arzneimittel erhalten, müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen, falls Sie (oder Ihr Kind) an HFI leiden oder Ihr Kind keine süßen Lebensmittel oder Getränke mehr zu sich nehmen kann, weil diese bei ihm zu Übelkeit, Erbrechen oder unangenehmen Beschwerden, wie etwa Blähungen, Magenkrämpfe oder Diarröhö, führen.

## **3. Wie ist Vimizim anzuwenden?**

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen Vimizim als Infusion in eine Vene verabreichen.

Das Arzneimittel muss vor der Verabreichung verdünnt werden. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen vor ihrer Behandlung einige Arzneimittel geben, um allergische Reaktionen zu verringern. Sie erhalten gegebenenfalls auch fiebersenkende Arzneimittel.

## **Dosis**

Die Dosis, die Sie erhalten, basiert auf Ihrem Körpergewicht. Das empfohlene Dosisregime für Erwachsene und Kinder besteht aus 2 mg/kg Körpergewicht einmal pro Woche als Tropf in eine Vene

(intravenöse Infusion). Jede Infusion wird über einen Zeitraum von ungefähr 4 Stunden gegeben. Die Behandlung mit Vimizim kann ab einem Alter so jung wie möglich gegeben werden und ist zur langfristigen Anwendung vorgesehen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen wurden hauptsächlich beobachtet, während die Patienten das Arzneimittel erhielten oder kurz danach („Infusionsreaktionen“). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren schwere allergische Reaktionen (Auftreten gelegentlich - kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) und mildes bis mäßiges Erbrechen (Auftreten sehr häufig - kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen). Symptome einer allergischen Reaktion umfassen Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht auf der Haut (häufig beobachtet – können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). **Sollten bei Ihnen Schluckbeschwerden, Schwierigkeiten beim Sprechen, schwere Kurzatmigkeit oder Giemen, Schwellungen von Gesicht oder Lippen, Schwindelgefühl oder schwacher Puls eintreten, können dies Symptome einer schweren allergischen Reaktion sein und Sie sollten unverzüglich Ihren Arzt benachrichtigen.** Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung, kann Ihr Arzt die Infusion verlangsamen oder vorübergehend unterbrechen und/oder Ihnen zusätzliche Arzneimittel zur Senkung der Auswirkungen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion (z. B. Antihistaminika und/oder Kortikosteroide) oder zur Fiebersenkung (Antipyretika) verabreichen.

Sehr häufige Nebenwirkungen umfassen Symptome einer Infusionsreaktion wie z. B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Schüttelfrost und Magenschmerzen. Weitere sehr häufige Nebenwirkungen waren Diarröh, Schmerzen in Mund und Rachen, Schwindel und Atembeschwerden.

Häufig beobachtete Nebenwirkungen waren Muskelschmerzen.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Vimizim aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen:  
Im Kühlschrank lagern (2°C –8°C).  
Nicht einfrieren.

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

Sie dürfen Vimizim nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält.

#### **Nach dem Verdünnen:**

Nach dem Verdünnen sollte die Lösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C gefolgt von 24 Stunden bei 23 °C – 27 °C während der Anwendung nicht überschreiten sollte.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Vimizim enthält**

- Der Wirkstoff ist Elosulfase alfa. Jeder ml Konzentrat enthält 1 mg Elosulfase alfa. Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 5 mg Elosulfase alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumacetat-Trihydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Argininhydrochlorid, Sorbitol, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 unter „Vimizim enthält Natrium und Sorbitol (E420)“).

#### **Wie Vimizim aussieht und Inhalt der Packung**

Vimizim wird als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) geliefert. Das klar bis leicht opalescente, farblose oder hellgelbe Konzentrat darf keine sichtbaren Partikel enthalten.

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche mit 5 ml.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irland

#### **Hersteller**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irland

#### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

---

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

*Vimizim darf, außer mit den nachfolgend aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Infusion gemischt werden.*

Jede Durchstechflasche Vimizim ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Vimizim muss mit isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke mittels aseptischer Technik verdünnt werden. Die verdünnte Vimizim-Lösung sollte den Patienten mit einem Infusionsset verabreicht werden, das mit einem 0,2 µm-Filter im Schlauchsystem ausgestattet sein kann.

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

### **Herstellung der Vimizim-Infusion (Es ist aseptische Technik anzuwenden)**

1. Es muss die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen auf Basis des Gewichts des einzelnen Patienten bestimmt und im Voraus aus dem Kühlschrank entnommen werden, damit sie eine Temperatur von 23°C – 27°C erreichen können. Die Durchstechflaschen nicht erhitzen oder in der Mikrowelle erwärmen. Das empfohlene Dosisregime besteht aus 2 mg/kg Körpergewicht einmal pro Woche als Tropf in eine Vene (durch intravenöse Infusion). Jede Infusion wird ungefähr 4 Stunden dauern.
  - Patientengewicht (kg) multipliziert mit 2 (mg/kg) = Patientendosis (mg)
  - Patientendosis (mg) dividiert durch 1 (mg/ml Konzentrat Vimizim) = Gesamtzahl der ml Vimizim
  - Gesamtmenge (ml) Vimizim dividiert durch 5 ml pro Durchstechflasche = Gesamtzahl der Durchstechflaschen
2. Die berechnete Gesamtzahl der Durchstechflaschen wird auf die nächste ganze Durchstechflasche aufgerundet.
3. Man nimmt einen Infusionsbeutel mit isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke, der zur intravenösen Verabreichung geeignet ist. Das Gesamtvolumen der Infusion wird durch das Körpergewicht des Patienten bestimmt.
  - Patienten mit einem Gewicht von weniger als 25 kg sollten ein Gesamtvolumen von 100 ml erhalten.
  - Patienten mit einem Gewicht von 25 kg oder darüber sollten ein Gesamtvolumen von 250 ml erhalten.
4. Vor dem Verdünnen muss jede einzelne Durchstechflasche auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Das klar bis leicht opalescente, farblose oder hellgelbe Konzentrat darf keine sichtbaren Partikel enthalten. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
5. Ein Volumen der isotonischen Natriumchloridlösung für Infusionszweck, das dem zuzugebenden Gesamtvolumen des Vimizim-Konzentrats entspricht, muss aus einem 100 ml- oder 250 ml-Infusionsbeutel aufgezogen und entsorgt werden.
6. Das berechnete Volumen Vimizim aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen wird langsam und vorsichtig aufgezogen, um übermäßiges Schütteln zu vermeiden.
7. Das Vimizim-Volumen muss der isotonischen Natriumchloridlösung für Infusionszwecke langsam zugegeben werden.

**Bei Verdünnung mit 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung-Infusionslösung:** die anfängliche Rate beträgt 3 ml/h. Die Infusionsrate wird alle 15 Minuten folgendermaßen erhöht: zuerst wird die Rate auf 6 ml/h erhöht, dann wird die Rate alle 15 Minuten um 6 ml/h erhöht, bis eine maximale Rate von 36 ml/h erreicht ist.

**Bei Verdünnung mit 250 ml isotonischer Natriumchloridlösung-Infusionslösung:** die anfängliche Rate beträgt 6 ml/h. Die Infusionsrate wird alle 15 Minuten folgendermaßen erhöht: zuerst wird die Rate auf 12 ml/h erhöht, dann wird die Rate alle 15 Minuten um 12 ml/h erhöht, bis eine maximale Rate von 72 ml/h erreicht ist.

Patienten- gewicht (kg)	Gesamt- volumen der Infusion (ml)	Schritt 1 Anfängliche Infusionsrate 0-15 Minuten (ml/h)	Schritt 2 15-30 Minute n (ml/h)	Schritt 3 30-45 Minute n (ml/h)	Schritt 4 45-60 Minute n (ml/h)	Schritt 5 60-75 Minute n (ml/h)	Schritt 6 75-90 Minute n (ml/h)	Schritt 7 90+ Minute n (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Die Infusionsrate kann nach Verträglichkeit des Patienten erhöht werden.

8. Die verdünnte Lösung muss vor der Infusion vorsichtig vermischt werden.
9. Vor der Anwendung muss die verdünnte Lösung visuell auf Partikel kontrolliert werden. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt ist oder wenn sich Partikel in der Lösung befinden
10. Die verdünnte Lösung sollte sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C gefolgt von 24 Stunden bei 23°C – 27°C während der Anwendung nicht überschreiten sollte.