

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vimizim 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di soluzione contiene 1 mg di elosulfase alfa\*. Ogni flaconcino da 5 ml contiene 5 mg di elosulfase alfa.

\*Elosulfase alfa è una forma ricombinante di N-acetilgalattosamina 6-solfatasi umana (rhGALNS) ed è prodotta in colture cellulari ovariche di criceto cinese con la tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 8 mg di sodio e 100 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).  
Soluzione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Vimizim è indicato per il trattamento della mucopolisaccaridosi di tipo IVA (Sindrome di Morquio A, MPS IVA) in pazienti di tutte le età.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere supervisionato da un medico esperto nella gestione di pazienti con MPS IVA o altre malattie metaboliche ereditarie. La somministrazione di Vimizim deve essere eseguita da un operatore sanitario adeguatamente formato che sia in grado di gestire le emergenze mediche. Per i pazienti che tollerano bene le infusioni si possono effettuare somministrazioni domiciliari sotto la supervisione di un operatore sanitario opportunamente addestrato.

### Posologia

La dose raccomandata di elosulfase alfa è di 2 mg/kg di peso corporeo somministrati una volta alla settimana. Il volume totale dell'infusione deve essere somministrato nell'arco di 4 ore circa (vedere Tabella 1).

Date le possibili reazioni di ipersensibilità con elosulfase alfa, i pazienti devono ricevere antistaminici con o senza antipiretici da 30 a 60 minuti prima di iniziare l'infusione (vedere paragrafo 4.4).

## Popolazioni speciali

### *Pazienti anziani (≥ 65 anni d'età)*

La sicurezza e l'efficacia di Vimizim in pazienti con più di 65 anni d'età non sono state stabilite, e non possono essere raccomandati regimi terapeutici alternativi in questi pazienti. Non è noto se i pazienti anziani rispondano in modo diverso dai pazienti più giovani.

### *Popolazione pediatrica*

La posologia nella popolazione pediatrica è la stessa utilizzata negli adulti. I dati al momento disponibili sono riportati ai paragrafi 4.8 e 5.1.

## Modo di somministrazione

Solo per infusione endovenosa.

I pazienti che pesano meno di 25 kg devono ricevere un volume totale di 100 ml. Quando diluito in 100 ml, la velocità di infusione iniziale deve essere 3 ml/ora. La velocità di infusione può essere aumentata, secondo quanto tollerato dai pazienti, ogni 15 minuti come segue: aumentare dapprima la velocità di infusione a 6 ml/ora e quindi aumentarla progressivamente con incrementi di 6 ml/ora ogni 15 minuti fino a raggiungere una velocità di infusione massima pari a 36 ml/ora.

I pazienti che pesano 25 kg o più devono ricevere un volume totale di 250 ml. Quando diluito in 250 ml, la velocità di infusione iniziale deve essere 6 ml/ora. La velocità di infusione può essere aumentata, secondo quanto tollerato dai pazienti, ogni 15 minuti come segue: aumentare dapprima la velocità di infusione a 12 ml/ora e quindi aumentarla progressivamente con incrementi di 12 ml/ora ogni 15 minuti fino a raggiungere una velocità di infusione massima pari a 72 ml/ora.

**Tabella 1: Volumi e velocità di infusione raccomandati\***

<b>Peso del paziente (kg)</b>	<b>Volume totale di infusione (ml)</b>	<b>Fase 1 Velocità di infusione iniziale 0-15 minuti (ml/ora)</b>	<b>Fase 2 15-30 minuti (ml/ora)</b>	<b>Fase 3 30-45 minuti (ml/ora)</b>	<b>Fase 4 45-60 minuti (ml/ora)</b>	<b>Fase 5 60-75 minuti (ml/ora)</b>	<b>Fase 6 75-90 minuti (ml/ora)</b>	<b>Fase 7 90 minuti e oltre (ml/ora)</b>
<b>&lt; 25</b>	100	3	6	12	18	24	30	36
<b>≥ 25</b>	250	6	12	24	36	48	60	72

\* La velocità di infusione può essere aumentata secondo quanto tollerato dai pazienti.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità potenzialmente fatale (reazione anafilattica) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Anafilassi e gravi reazioni allergiche

Negli studi clinici sono state segnalate anafilassi e gravi reazioni allergiche. Di conseguenza, quando viene somministrato elosulfase alfa, deve essere prontamente disponibile l'adeguato supporto medico. Se insorgono queste reazioni, interrompere immediatamente l'infusione e iniziare il trattamento

medico adeguato. Devono essere seguiti gli attuali standard medici per il trattamento di emergenza. Per i pazienti che hanno manifestato reazioni allergiche durante l'infusione, si deve usare cautela durante la risomministrazione.

#### Reazioni all'infusione

Le reazioni all'infusione (infusion reactions, IR) sono state le reazioni avverse più comunemente osservate negli studi clinici. Le IR possono includere le reazioni allergiche. I pazienti devono ricevere antistaminici con o senza antipiretici prima dell'infusione (vedere paragrafo 4.2). La gestione delle IR deve essere basata sulla gravità della reazione e includere il rallentamento o la temporanea interruzione dell'infusione e/o la somministrazione di antistaminici, antipiretici e/o corticosteroidi aggiuntivi. Se insorgono IR gravi, interrompere immediatamente l'infusione e iniziare il trattamento adeguato. La risomministrazione dopo una reazione grave deve essere eseguita con cautela e sotto lo stretto monitoraggio del medico.

#### Compressione del midollo spinale/cervicale

Negli studi clinici, è stata osservata compressione del midollo spinale/cervicale (spinal cord compression, SCC) sia nei pazienti che ricevevano Vimizim sia nei pazienti che ricevevano il placebo. I pazienti devono essere monitorati per individuare eventuali segni e sintomi di SCC (tra cui mal di schiena, paralisi degli arti al di sotto del livello di compressione, incontinenza urinaria e fecale), fornendo loro l'adeguata assistenza clinica.

#### Dieta iposodica

Questo farmaco contiene 8 mg di sodio per flaconcino, equivalente allo 0,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto, e viene somministrato in una soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) (vedere paragrafo 6.6).

#### Sorbitolo (E420)

Questo farmaco contiene 100 mg di sorbitolo per flaconcino, equivalente a 40 mg/kg. I pazienti con problemi ereditari di intolleranza ereditaria al fruttosio non devono utilizzare questo farmaco a meno che non sia assolutamente necessario.

L'intolleranza ereditaria al fruttosio non è ancora diagnosticabile nei neonati e nei bambini di età inferiore ai 2 anni. In questi pazienti pediatrici i farmaci contenenti sorbitolo/fruttosio somministrati per via endovenosa sono potenzialmente fatali. I vantaggi terapeutici per il paziente pediatrico rispetto ai rischi associati devono essere accuratamente valutati prima di iniziare il trattamento.

Prima di somministrare questo farmaco, è necessario raccogliere un'anamnesi dettagliata dei sintomi di L'intolleranza ereditaria fruttosio di ogni paziente.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di Vimizim sulle donne in gravidanza.

Gli studi su animali non evidenziano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). Tali studi, tuttavia, sono di rilevanza limitata. Come misura

cautelare, è preferibile evitare l'uso di Vimizim durante la gravidanza, a meno che non sia assolutamente necessario.

### Allattamento

I dati riproducibili sugli animali hanno mostrato che elosulfase alfa viene escreto nel latte. Non è noto se elosulfase alfa venga escreto nel latte materno umano, ma non si prevede l'esposizione sistemica attraverso il latte materno. Data la mancanza di dati sugli esseri umani, Vimizim deve essere somministrato alle donne in allattamento solo se il possibile beneficio viene considerato superiore al possibile rischio per il neonato.

### Fertilità

Non sono state osservate alterazioni della fertilità negli studi non clinici con elosulfase alfa (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Vimizim altera lievemente la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Sono stati segnalati capogiri durante l'infusione di Vimizim; in caso di capogiri dopo l'infusione, potrebbe venire alterata la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Sintesi del profilo di sicurezza

La valutazione delle reazioni avverse è basata sull'esposizione di 176 pazienti con MPS IVA, da 5 a 57 anni di età, a 2 mg/kg di elosulfase alfa una volta a settimana (n=58), 2 mg/kg di elosulfase alfa una volta a settimane alterne (n=59) o placebo (n=59) in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.

La maggior parte delle reazioni avverse negli studi clinici sono state reazioni all'infusione, che sono definite come reazioni che insorgono dall'inizio dell'infusione fino al giorno successivo alla stessa. Negli studi clinici sono state osservate reazioni all'infusione (IR) gravi che includevano anafilassi, ipersensibilità e vomito. I sintomi più comuni delle IR (insorti in  $\geq 10\%$  dei pazienti trattati con Vimizim e  $\geq 5\%$  in più rispetto al placebo) sono stati cefalea, nausea, vomito, ipertensione, brividi e dolore addominale. Le IR sono state generalmente lievi o moderate, e la frequenza è stata superiore durante le prime 12 settimane di trattamento, con una tendenza a insorgere meno di frequente con l'andare del tempo.

### Tabella delle reazioni avverse

I dati nella Tabella 2 riportata di seguito descrivono le reazioni avverse degli studi clinici in pazienti trattati con Vimizim.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni fascia di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 2: Reazioni avverse nei pazienti trattati con Vimizim**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Termine preferito secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi	Non comune
	Ipersensibilità	Comune

Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiri	Molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea, vomito, dolore orofaringeo, dolore in sede addominale superiore, dolore addominale, nausea	Molto comune
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Comune
	Brividi	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni presso il sito di somministrazione	Piressia	Molto comune

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Immunogenicità

Negli studi clinici, tutti i pazienti hanno sviluppato anticorpi a elosulfase alfa. Circa l'80% dei pazienti ha sviluppato anticorpi neutralizzanti in grado di inibire il legame dell'elosulfase alfa al recettore del mannosio-6-fosfato catione-indipendente. Nei vari studi si sono osservati sostenuti miglioramenti nelle misure di efficacia e nelle riduzioni di cheratan solfato (KS) urinario nel corso del tempo, nonostante la presenza di anticorpi anti-elosulfase alfa. Non è stata riscontrata alcuna correlazione tra titoli anticorpali superiori o positività agli anticorpi neutralizzanti e le riduzioni nelle misurazioni dell'efficacia o l'insorgenza di anafilassi o altre reazioni di ipersensibilità. Anticorpi IgE contro elosulfase alfa sono stati rilevati in  $\leq 10\%$  dei pazienti trattati e non sono stati sempre correlati ad anafilassi o altre reazioni di ipersensibilità e/o al ritiro dal trattamento.

##### Popolazione pediatrica

Nei pazienti di età inferiore ai 5 anni, il profilo di sicurezza complessivo di Vimizim alla dose di 2 mg/kg/settimana è risultato in linea con il profilo di sicurezza di Vimizim osservato nei bambini più grandi.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici sono state esplorate dosi di elosulfase alfa di fino a 4 mg/kg a settimana e sono stati osservati pilota sintomi o segni specifici con le dosi più alte. Non sono state osservate differenze nel profilo di sicurezza. Per la gestione delle reazioni avverse, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri prodotti per il metabolismo e il tratto alimentare, enzimi codice ATC: A16AB12.

#### Meccanismo di azione

La mucopolisaccaridosi comprende un gruppo di malattie da accumulo lisosomiale causate dalla carenza di specifici enzimi lisosomiali necessari per il catabolismo dei glicosaminoglicani (GAG). La MPS IVA è caratterizzata dall'assenza o dalla spiccata riduzione dell'attività della N-

acetilgalattosamina 6-solfatasi. La carenza dell'attività della solfatasi provoca l'accumulo dei substrati GAG, cheratan solfato (KS) e condroitin-6-solfato (C6S), nel compartimento cellulare lisosomiale dell'intero organismo. L'accumulo conduce a diffusa disfunzione cellulare, tissutale e organica. Elosulfase alfa mira a fornire l'enzima esogeno N-acetilgalattosamina 6-solfatasi che sarà assorbito nei lisosomi e aumenterà il catabolismo dei GAG KS e C6S. La captazione cellulare dell'enzima nei lisosomi è mediata dai recettori indipendenti dal catione mannosio-6-fosfato che conducono al ripristino dell'attività GALNS e alla clearance di KS e C6S.

### Efficacia e sicurezza cliniche

Gli studi clinici eseguiti con Vimizim hanno valutato l'impatto del trattamento sulle manifestazioni sistemiche della MPS IVA in diversi domini, tra cui resistenza, funzione respiratoria, velocità di crescita e mobilità, nonché KS urinario.

Un totale di 235 pazienti con MPS IVA è stato arruolato ed esposto a Vimizim in sei studi clinici. La sicurezza e l'efficacia di Vimizim sono state valutate in uno studio clinico di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 176 pazienti con MPS IVA, dai 5 ai 57 anni d'età. La maggior parte dei pazienti presentava bassa statura, resistenza compromessa e sintomi muscolo-scheletrici. I pazienti che sono stati in grado di camminare per oltre 30 metri (m) ma meno di 325 m nel test del cammino di 6 minuti (6 Minute Walk Test, MWT) al basale sono stati arruolati nello studio.

I pazienti hanno ricevuto elosulfase alfa 2 mg/kg ogni settimana (n=58) oppure 2 mg/kg a settimane alterne (n=59), o placebo (n=59) per un totale di 24 settimane. Tutti i pazienti sono stati trattati con antistaminici prima di ogni infusione. L'endpoint primario era la variazione rispetto al basale nella distanza 6 MWT rispetto al placebo alla Settimana 24. Gli endpoint secondari erano la variazione rispetto al basale nel Test di salita delle scale di 3 minuti (3 Minute Stair Climb Test, MSCT) e i livelli di KS urinario alla Settimana 24. Un totale di 173 pazienti è stato successivamente arruolato in uno studio di estensione in cui i pazienti ricevevano 2 mg/kg di elosulfase alfa ogni settimana oppure 2 mg/kg a settimane alterne, e quindi sono passati tutti a 2 mg/kg ogni settimana dopo che si sono resi disponibili i risultati della Settimana 24.

Gli endpoint primari e secondari sono stati valutati alla Settimana 24 (vedere Tabella 3). L'effetto del trattamento modellato in base alla distanza percorsa in 6 minuti, rispetto al placebo, era di 22,5 m (IC<sub>95</sub>, 4,0, 40,9; p=0,0174) per il regime di 2 mg/kg a settimana. L'effetto del trattamento modellato in base agli scalini saliti al minuto, rispetto al placebo, era di 1,1 scalini/minuto (IC<sub>95</sub>, -2,1, 4,4; p=0,4935) per il regime di 2 mg/kg a settimana. L'effetto del trattamento modellato per la variazione percentuale nel KS urinario, rispetto al placebo, era di -40,7 % (IC<sub>95</sub>, -49,0, -32,4; p<0,0001) per il regime di 2 mg/kg a settimana. La differenza è risultata maggiore tra il gruppo placebo e il gruppo di trattamento settimanale per tutti gli endpoint. I risultati del regime a settimane alterne nella distanza percorsa in 6 minuti o negli scalini saliti al minuto sono risultati simili al placebo.

**Tabella 3: Risultati dello studio clinico controllato con placebo a 2 mg per kg a settimana**

	Vimizim			Placebo			Vimizim rispetto a placebo
	Valutazione al basale	Settimana 24	Variazione	Valutazione al basale	Settimana 24	Variazione	Differenza nelle variazioni
N	58	57*	57	59	59	59	
<b>Test del cammino di 6 minuti (metri)</b>							
Media ± DS	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 (IC <sub>95</sub> , 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
<b>Media basata sul modello<sup>‡</sup> (IC del 95%) valore p</b>							
<b>Test di salita delle scale di 3 minuti (scale/minuto)</b>							
Media ± DS	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 (IC <sub>95</sub> , -2,1, 4,4) (p = 0,4935)
<b>Media basata sul modello<sup>‡</sup> (IC del 95%) valore p</b>							

\* Un paziente nel gruppo Vimizim si è ritirato dopo 1 infusione

<sup>‡</sup> Media basata sul modello di Vimizim rispetto a placebo, regolata per il basale

In studi di estensione aggiuntivi, i pazienti che ricevevano elosulfase alfa 2 mg/kg ogni settimana hanno evidenziato il mantenimento del miglioramento iniziale nella resistenza e una riduzione sostenuta del KS urinario per un periodo di fino a 156 settimane.

#### Popolazione pediatrica

È importante iniziare il trattamento il prima possibile.

La maggior parte dei pazienti che ha ricevuto Vimizim durante gli studi clinici apparteneva alla fascia d'età pediatrica e adolescenziale (dai 5 ai 17 anni). In uno studio in aperto, 15 pazienti pediatriche con MPS IVA di età inferiore ai 5 anni (dai 9 mesi a meno di 5 anni) hanno ricevuto 2 mg/kg di Vimizim una volta alla settimana per 52 settimane. I pazienti hanno continuato uno studio osservazionale di follow-up a lungo termine per almeno altre 52 settimane, per un totale di 104 settimane. I risultati di sicurezza e farmacodinamica in questi pazienti sono in linea con i risultati osservati nelle prime 52 settimane (vedere paragrafo 4.8). Lo z-score dell'altezza normalizzato (±SD) medio al basale era -1,6 (±1,61). Dopo le prime 52 settimane di trattamento, lo z-score dell'altezza normalizzato era -1,9 (±1,62). Alla Settimana 104, lo z-score dell'altezza normalizzato (±SD) medio era -3,1 (±1,13).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vimizim in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per MPS IVA (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I parametri farmacocinetici di elosulfase alfa sono stati valutati in 23 pazienti con MPS IVA che hanno ricevuto infusioni endovenose settimanali di 2 mg/kg di elosulfase alfa nel corso di circa 4 ore per 22 settimane e sono stati confrontati i parametri alla Settimana 0 e alla Settimana 22. Alla



Settimana 22, i valori medi dell'area sotto la curva (area under the curve, AUC<sub>0-t</sub>) e della concentrazione massima (C<sub>max</sub>) sono aumentati rispettivamente del 181% e del 192% rispetto alla Settimana 0.

**Tabella 4: Proprietà farmacocinetiche**

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

\* AUC<sub>0-t</sub>, area sottesa alla curva di concentrazione plasmatica-tempo calcolata dal tempo zero al momento dell'ultima concentrazione misurabile;

† C<sub>max</sub>, massima concentrazione plasmatica osservata;

‡ CL, clearance totale di elosulfase alfa dopo la somministrazione endovenosa;

§ t<sub>1/2</sub>, emivita di eliminazione;

¶ T<sub>max</sub>, tempo da zero alla massima concentrazione plasmatica

### Biotrasformazione

Elosulfase alfa è una proteina e si prevede che venga metabolicamente degradata attraverso l'idrolisi del peptide. Di conseguenza, non si prevede che una funzionalità epatica compromessa incida sulla farmacocinetica di elosulfase alfa.

### Eliminazione

L'eliminazione renale di elosulfase alfa è considerata un percorso di clearance secondario. L'emivita media (t<sub>1/2</sub>) è aumentata da 7,52 minuti alla Settimana 0 a 35,9 minuti alla Settimana 22. I pazienti di sesso maschile e femminile hanno evidenziato una clearance paragonabile di elosulfase alfa, e l'andamento della clearance non è variata in base a età o peso alla Settimana 22. È stato valutato l'impatto degli anticorpi sulla farmacocinetica di elosulfase alfa. Non è emersa alcuna associazione evidente tra il titolo anticorpale totale e la clearance di elosulfase. Tuttavia, i pazienti con risposte positive degli anticorpi neutralizzanti hanno evidenziato valori di clearance totali ridotti e una t<sub>1/2</sub> prolungata. Nonostante l'alterazione del profilo farmacocinetico, la presenza di anticorpi neutralizzanti non ha inciso sulla farmacodinamica, l'efficacia o la sicurezza dei pazienti che sono stati trattati con elosulfase alfa. Non è emerso alcun accumulo evidente di elosulfase alfa nel plasma in seguito al dosaggio settimanale.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *farmacologia di sicurezza* che hanno valutato i sistemi nervoso centrale, respiratorio e cardiovascolare, studi di tossicità a dosi singole e a dosi ripetute in ratti e scimmie, o studi di tossicità per la fertilità e per lo sviluppo embrio-fetale in ratti o conigli. L'interpretazione dei risultati dello studio sullo sviluppo peri- e postnatale nei ratti è resa difficile dalla successiva somministrazione di difenidramina (per mitigare le reazioni anafilattiche), e quindi lo studio è di scarsa rilevanza.

Non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno, né studi per valutare il potenziale mutageno di elosulfase alfa. Gli studi sulla tossicità riproduttiva eseguiti nei ratti non hanno rivelato alcuna evidenza di esiti di fertilità o riproduzione compromessi a dosi fino a 10 volte la dose clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio acetato triidrato  
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato  
Arginina cloridrato  
Sorbitolo (E420)  
Polisorbato 20  
Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per un massimo di 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C seguito da un massimo di 24 ore a una temperatura compresa tra 23°C e 27°C.

Da un punto di vista di sicurezza microbiologica, la soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utente e non devono essere generalmente superiori alle 24 ore tra 2°C e 8°C seguite da un massimo di 24 ore tra 23°C e 27°C durante la somministrazione.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il farmaco dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro trasparente (Tipo I) con tappo in gomma butilica e sigillo seghettato rimovibile (in alluminio) con cappuccio in plastica.

Dimensioni confezione: 1 flaconcino.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Ogni flaconcino di Vimizim è esclusivamente monouso. Vimizim deve essere diluito con soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) usando la tecnica asettica. La soluzione diluita viene somministrata ai pazienti usando un set di infusione. Può essere utilizzato un set di infusione dotato di filtro in linea da 0,2 µm.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti.

### Preparazione dell'infusione di Vimizim

Occorre utilizzare la tecnica asettica.

Vimizim deve essere diluito prima della somministrazione.

Il numero di flaconcini da diluire si basa sul peso di ciascun paziente. La dose raccomandata è di 2 mg per kg.

1. Il numero di flaconcini da diluire in base al peso del paziente e la dose raccomandata di 2 mg/kg vengono stabiliti usando il calcolo seguente:
  - Peso del paziente (kg) moltiplicato per 2 (mg/kg) = dose del paziente (mg)
  - Dose del paziente (mg) divisa per 1 (mg/ml Vimizim concentrato) = numero totale di ml di Vimizim
  - Quantità totale (ml) di Vimizim divisa per 5 ml per flaconcino = numero totale di flaconcini
2. Il numero totale di flaconcini calcolato viene arrotondato al flaconcino intero successivo. Il numero adeguato di flaconcini viene prelevato dal frigorifero. Non riscaldare o porre nel microonde i flaconcini. Non agitare i flaconcini.
3. Viene ottenuta una sacca per infusione contenente soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %), idonea per la somministrazione endovenosa. Il volume totale dell'infusione è determinato dal peso corporeo del paziente.
  - I pazienti che pesano meno di 25 kg devono ricevere un volume totale di 100 ml.
  - I pazienti che pesano 25 kg o più devono ricevere un volume totale di 250 ml.
4. Prima di prelevare Vimizim dal flaconcino, ogni flaconcino viene sottoposto a ispezione visiva per eventuale presenza di particolato e scolorimento cambiamento di colore. Dal momento che si tratta di una soluzione proteica, potrebbe verificarsi una leggera flocculazione (sottili fibre traslucide). La soluzione di Vimizim deve essere da trasparente a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro. Non usare se la soluzione è cambiata di colore o se nella soluzione è presente particolato.
5. Un volume della soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) deve essere prelevato e scartato dalla sacca per infusione, pari al volume di Vimizim concentrato da aggiungere.
6. Viene prelevato lentamente il volume calcolato di Vimizim dal numero adeguato di flaconcini, con cautela per evitare di agitarlo troppo.
7. Vimizim viene aggiunto lentamente alla sacca per infusione prestando attenzione per evitare di agitarlo.
8. La sacca per infusione viene ruotata delicatamente per consentire una distribuzione adeguata di Vimizim. Non agitare la soluzione.
9. La soluzione diluita viene somministrata ai pazienti usando un set per infusione. Si può utilizzare un set per infusione dotato di un filtro in linea da 0,2 µm.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/914/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 28 Aprile 2014

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito Web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)  
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)  
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica “limitativa”, (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE  
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento alla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI DI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO  
ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell’autorizzazione all’immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo

del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma formativo con le autorità nazionali competenti. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che, al momento del lancio, tutti i professionisti del settore sanitario che utilizzeranno e/o prescriveranno Vimizim ricevano un materiale educativo.

Il materiale educativo deve contenere i seguenti elementi:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo per il paziente
- Materiale educativo per i professionisti sanitari

Il materiale educativo per i professionisti sanitari deve essere una guida graduale per la somministrazione e il dosaggio, che include una formazione sui seguenti elementi importanti:

- il calcolo della dose e del volume dell'infusione
- il calcolo della percentuale di infusione
- il rischio di anafilassi e di reazioni allergiche gravi e le misure necessarie a minimizzarlo:
  - tutti i pazienti devono ricevere antistaminici con o senza antipiretici 30-60 minuti prima dell'inizio dell'infusione
  - deve essere disponibile un supporto medico adatto subito disponibile quando viene somministrato VIMIZIM
  - è necessario interrompere immediatamente l'infusione e iniziare un
  - trattamento medico adatto se si verificano queste reazioni

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Termine</b>
Impostare un registro per la mucopolisaccaridosi di tipo IVA (Sindrome di Morquio A, MPS IVA per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di elosulfase alfa.	Presentazione della rapporto finale dello studio:  Marzo 2025

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA CONFEZIONE ESTERNA**

### **CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vimizim 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione  
elosulfase alfa

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 5 mg di elosulfase alfa in 5 ml di soluzione (1 mg/ml).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio acetato triidrato,  
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato,  
Arginina cloridrato,  
Sorbitolo (E420),  
Polisorbato 20,  
Acqua per preparazioni iniettabili,  
Consultare il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino  
5 mg/5 ml

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Esclusivamente monouso  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Per uso endovenoso dopo diluizione

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero  
Non congelare  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/914/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO da 5 ml**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Vimizim 1 mg/ml concentrato sterile  
elosulfase alfa  
Uso IV dopo diluizione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

5 mg/5 ml

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Vimizim 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione elosulfase alfa

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è Vimizim e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Vimizim
3. Come usare Vimizim
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vimizim
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Vimizim e a cosa serve**

Vimizim contiene un enzima denominato elosulfase alfa, che appartiene a un gruppo di medicinali noti come terapie di sostituzione enzimatica. Viene utilizzato per trattare adulti e bambini affetti da mucopolisaccaridosi Tipo IVA (MPS IVA, nota anche come sindrome di Morquio A).

Le persone affette da MPS IVA mancano completamente o non hanno abbastanza N-acetilgalattosamina 6-solfatasi, un enzima che scompone sostanze specifiche nell'organismo, come il cheratan solfato, che si trovano in molti tessuti dell'organismo, inclusa la cartilagine e le ossa. Di conseguenza, queste sostanze non vengono trasformate dall'organismo come dovrebbero. Si accumulano nei tessuti interferendo con la loro funzione normale e provocando i sintomi della MPS IVA, come difficoltà di deambulazione, problemi di respirazione, altezza ridotta e perdita dell'udito.

#### **Come agisce Vimizim**

Questo medicinale sostituisce l'enzima naturale N-acetilgalattosamina 6-solfatasi che manca nei pazienti affetti da MPS IVA. Il trattamento ha dimostrato di migliorare la deambulazione e di ridurre i livelli di cheratan solfato nell'organismo. Questo medicinale può migliorare i sintomi della MPS IVA.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Vimizim**

##### **Non usi Vimizim**

- se ha manifestato reazioni allergiche potenzialmente letali a elosulfase alfa o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)

### **Avvertenze e precauzioni**

- Se viene trattato con Vimizim, potrebbe manifestare reazioni all'infusione. Una reazione all'infusione è un qualsiasi effetto indesiderato, inclusa la reazione allergica, che si manifesti durante l'infusione o entro un giorno dall'infusione (vedere paragrafo 4). Se manifesta una reazione del genere, **si rivolga immediatamente al medico.**
- Se ha una reazione allergica durante l'infusione, il medico potrebbe rallentare o interrompere l'infusione. Il medico potrebbe inoltre somministrarle medicinali aggiuntivi per controllare eventuali reazioni allergiche (ad es. antistaminici e/o corticosteroidi).
- Se manifesta mal di schiena, intorpidimento alle braccia o alle gambe, oppure mancanza di controllo nell'urinare o defecare, **si rivolga immediatamente al medico.** Questi problemi possono essere parte della malattia e possono essere causati da una pressione sul midollo spinale.

### **Altri medicinali e Vimizim**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Non deve utilizzare Vimizim in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Non è noto se Vimizim venga escreto nel latte materno. Parli con il medico per valutare se i benefici dell'assunzione di Vimizim siano superiori al possibile rischio per il neonato durante l'allattamento. Non è noto se Vimizim incida sulla fertilità umana. Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità negli animali.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Sono stati segnalati capogiri in alcuni pazienti durante l'infusione di Vimizim. Informi il medico se ha avuto capogiri dopo l'infusione, in particolare prima di guidare veicoli o di utilizzare macchinari con i quali i capogiri possono essere pericolosi.

### **Vimizim contiene sodio e sorbitolo (E420)**

Questo farmaco contiene 8 mg di sodio (principale componente del sale da cucina) per flaconcino da 5 ml, equivalente a 0,4% della dose massima giornaliera di sodio per un adulto.

Questo farmaco contiene 100 mg di sorbitolo per flaconcino da 5 ml, equivalente a 40 mg/kg. Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se Lei (o il bambino) soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio, un raro disturbo genetico, Lei (o il bambino) non potrà assumere questo farmaco a meno che non ne abbia prima parlato con il medico. I pazienti affetti da intolleranza ereditaria al fruttosio non sono in grado di metabolizzare il fruttosio, che può provocare gravi effetti indesiderati. Informi il medico prima di assumere questo farmaco se Lei (o il bambino) soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio o se il Suo bambino non è più in grado di assumere alimenti o bevande zuccherate perché si sente male, vomita o ha effetti indesiderati quali gonfiore, crampi allo stomaco o diarrea

## **3. Come usare Vimizim**

Il medico o l'infermiere Le somministrerà Vimizim tramite infusione in vena.

Il medicinale deve essere diluito prima della somministrazione. Il medico o l'infermiere Le somministrerà dei medicinali prima del trattamento per ridurre le reazioni allergiche e potrà anche riceverne altri per controllare la febbre.

### **Dose**

La dose ricevuta si basa sul peso corporeo. Il regime di dose raccomandato per gli adulti e i bambini è di 2 mg/kg di peso corporeo somministrati una volta a settimana attraverso una flebo in vena (infusione endovenosa). Ogni infusione verrà somministrata nell'arco di circa 4 ore. Il trattamento con Vimizim può essere iniziato a un'età molto precoce ed è previsto per un uso a lungo termine.

Se avesse ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al personale infermieristico.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati sono stati osservati soprattutto mentre i pazienti ricevevano il farmaco medicinale o poco dopo ("reazioni all'infusione"). Gli effetti indesiderati più gravi sono stati reazioni allergiche gravi (osservate non di frequente – possono interessare fino a 1 persona su 100) e vomito da lieve a moderato (osservato molto di frequente – può interessare più di 1 persona su 10). I sintomi di una reazione allergica includono eruzione cutanea, prurito od orticaria cutanei (osservati di frequente – possono interessare fino a 1 persona su 10). **Se manifesta difficoltà a inghiottire, a parlare, grave difficoltà di respirazione o sibilo, gonfiore del viso o delle labbra, capogiri o polso deboli; questo può rappresentare sintomi di grave reazione allergica e deve rivolgersi immediatamente al medico.** In base alla gravità dell'effetto indesiderato, il medico potrebbe rallentare o sospendere temporaneamente l'infusione e/o somministrarle altri medicinali per ridurre gli effetti di reazioni allergiche gravi (ad es. antistaminici e/o corticosteroidi) o per ridurre la febbre (antipiretici).

Gli effetti indesiderati molto comuni includono sintomi di reazioni all'infusione come cefalea, nausea, febbre, brividi e mal di stomaco. Altre reazioni avverse molto comuni sono state diarrea, dolore alla bocca e alla gola, capogiri e difficoltà di respirazione.

Effetti indesiderati comuni osservati sono stati dolori muscolari.

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### 5. Come conservare Vimizim

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

##### Flaconcini non aperti:

Conservare in frigorifero (2°C–8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi Vinizim se la soluzione è cambiata di colore o se contiene particelle visibili.

##### Dopo la diluizione:

Utilizzare immediatamente il prodotto una volta diluito. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utente e non devono essere generalmente superiori alle 24 ore tra 2°C e 8°C seguite da un massimo di 24 ore tra 23°C e 27°C durante la somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.



## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Vimizim**

- Il principio attivo è elosulfase alfa. Ogni ml di concentrato contiene 1 mg di elosulfase alfa. Ogni flaconcino da 5 ml contiene 5 mg di elosulfase alfa.
- Gli altri componenti sono: sodio acetato triidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, arginina cloridrato, sorbitolo (E420), polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 in “Vimizim contiene sodio e sorbitolo (E420)”).

### **Descrizione dell’aspetto di Vimizim e contenuto della confezione**

Vimizim viene fornito come concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile). Il concentrato appare da limpido a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro deve essere privo di particelle visibili.

**Dimensioni confezione:** 1 flaconcino da 5 ml.

### **Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito Web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti Web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

*Vimizim non deve essere mescolato ad altri medicinali nella stessa infusione, fatta eccezione per quelli menzionati in precedenza.*

Ogni flaconcino di Vimizim è esclusivamente monouso. Vimizim deve essere diluito con soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) usando la tecnica asettica. La soluzione diluita di Vimizim deve essere somministrata ai pazienti usando un set da infusione. Si può utilizzare un set per infusione dotato di un filtro in linea da 0,2 µm.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti.

### **Preparazione dell’infusione di Vimizim (usare la tecnica asettica)**

- Deve essere determinato il numero di flaconcini da diluire in base al peso del paziente e prelevato dal frigorifero in anticipo per consentirgli di raggiungere una temperatura compresa tra i 23°C e i 27°C. Non riscaldare o porre i flaconcini nel microonde. Il regime di dose raccomandato è di 2 mg/kg di peso corporeo somministrati una volta a settimana attraverso una flebo in vena (infusione endovenosa). Ogni infusione richiederà circa 4 ore.
  - Peso del paziente (kg) moltiplicato per 2 (mg/kg) = dose del paziente (mg)
  - Dose del paziente (mg) divisa per 1 (mg/ml Vimizim concentrato) = numero totale di ml di Vimizim
  - Quantità totale (ml) di Vimizim divisa per 5 ml per flaconcino = numero totale di flaconcini
- Il numero totale di flaconcini calcolato viene arrotondato al flaconcino intero successivo.
- Viene ottenuta una sacca per infusione contenente soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %), idonea per la somministrazione endovenosa. Il volume totale dell'infusione è determinato dal peso corporeo del paziente.
  - I pazienti che pesano meno di 25 kg devono ricevere un volume totale di 100 ml.
  - I pazienti che pesano 25 kg o più devono ricevere un volume totale di 250 ml.
- Prima della diluizione, ogni flaconcino deve essere sottoposto a ispezione visiva per eventuale presenza di particolato e cambiamento di colore. La soluzione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro deve essere priva di particelle visibili. Non agitare i flaconcini.
- Un volume della soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) pari al volume totale di Vimizim da aggiungere deve essere prelevato e scartato da una sacca per infusione da 100 ml o 250 ml.
- Viene prelevato lentamente il volume calcolato di Vimizim dal numero adeguato di flaconcini, con cautela per evitare di agitarlo troppo.
- Il volume di Vimizim deve essere lentamente aggiunto alla soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

**Quando diluito in 100 ml di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %)**, la velocità iniziale sarà di 3 ml/ora. La velocità di infusione sarà aumentata ogni 15 minuti come segue: aumentare dapprima la velocità di infusione a 6 ml/ora e quindi aumentarla progressivamente con incrementi di 6 ml/ora ogni 15 minuti fino a raggiungere una velocità di infusione massima pari a 36 ml/ora.

**Quando diluito in 250 ml di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %)**, la velocità iniziale sarà di 6 ml/ora. La velocità di infusione sarà aumentata ogni 15 minuti come segue: aumentare dapprima la velocità di infusione a 12 ml/ora e quindi aumentarla progressivamente con incrementi di 12 ml/ora ogni 15 minuti fino a raggiungere una velocità di infusione massima pari a 72 ml/ora.

Peso del paziente (kg)	Volume totale di infusione (ml)	Fase 1 Velocità di infusione iniziale 0-15 minuti (ml/ora)	Fase 2 15-30 minuti (ml/ora)	Fase 3 30-45 minuti (ml/ora)	Fase 4 45-60 minuti (ml/ora)	Fase 5 60-75 minuti (ml/ora)	Fase 6 75-90 minuti (ml/ora)	Fase 7 90 minuti e oltre (ml/ora)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

La velocità di infusione può essere aumentata in base a quanto tollerato dai pazienti.

- La soluzione diluita deve essere delicatamente miscelata prima dell'infusione.

9. La soluzione diluita deve essere sottoposta a ispezione visiva per il particolato prima dell'uso. Non usare se la soluzione è cambiata di colore o se nella soluzione è presente particolato.
10. La soluzione diluita deve essere usata immediatamente. Se non usata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utente e non devono essere generalmente superiori alle 24 ore tra 2°C e 8°C seguite da un massimo di 24 ore tra 23°C e 27°C durante la somministrazione.