

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vimizim 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy ml roztworu zawiera 1 mg elosulfazy alfa\*. Każda fiolka 5 ml zawiera 5 mg elosulfazy alfa.

\*Elosulfaza alfa jest rekombinowaną postacią ludzkiej 6-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy (rhGALNS) i jest wytwarzana w komórkach jajnika chińskiego chomika na drodze technologii rekombinacji DNA.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka 5 ml zawiera 8 mg sodu i 100 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Koncentrat do sporządzania do roztworu do infuzji (koncentrat sterylny).  
Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego i bezbarwny do barwy bladożółtej.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Vimizim jest wskazany do stosowania w leczeniu mukopolisacharydozy typu IVA (zespół Morquio A, MPS IVA) u pacjentów w każdym wieku.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinien nadzorować lekarz doświadczony w leczeniu pacjentów z MPS IVA lub innymi wrodzonymi chorobami metabolicznymi. Vimizim powinien podawać właściwie wyszkolony pracownik medyczny umiejący postępować w nagłych wypadkach medycznych. Można rozważyć podawanie produktu w warunkach domowych pod nadzorem odpowiednio przeszkolonego personelu medycznego w przypadku pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje.

### Dawkowanie

Zalecana dawka elosulfazy alfa wynosi 2 mg/kg masy ciała podawana raz na tydzień. Całkowita objętość infuzji powinna być podawana przez około 4 godziny (patrz Tabela 1).

Ze względu na możliwość reakcji nadwrażliwości przy stosowaniu elosulfazy alfa, pacjenci powinni otrzymywać leki przeciwhistaminowe z lekami przeciwgorączkowymi lub bez nich, na 30 do 60 minut przed rozpoczęciem infuzji (patrz punkt 4.4).

## Szczególne populacje pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności Vimizimu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i nie można zalecić alternatywnego schematu leczenia u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy pacjenci w podeszłym wieku reagują inaczej niż pacjenci młodszy.

### *Dzieci i młodzież*

Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest takie samo jak u osób dorosłych. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1.

## Sposób podawania

Wyłącznie do infuzji dożylnych.

Pacjenci o masie ciała mniejszej niż 25 kg powinni otrzymywać łącznie 100 ml. W przypadku rozcieńczenia w 100 ml, początkowa szybkość infuzji powinna wynosić 3 ml/godz. Szybkość infuzji można zwiększać zależnie od tolerancji leku co 15 minut w następującym rytmie: najpierw zwiększenie do 6 ml/godz., następnie zwiększanie szybkości co 15 minut o 6 ml/godz., aż do osiągnięcia maksymalnej szybkości 36 ml/godz.

Pacjenci o masie ciała 25 kg lub większej powinni otrzymywać łącznie 250 ml. W przypadku rozcieńczenia w 250 ml początkowa szybkość infuzji powinna wynosić 6 ml/godz. Szybkość infuzji można zwiększać zależnie od tolerancji leku co 15 minut w następującym rytmie: najpierw zwiększenie szybkości do 12 ml/godz., następnie zwiększanie szybkości co 15 minut o 12 ml/godz., aż do osiągnięcia maksymalnej szybkości 72 ml/godz.

**Tabela 1: Zalecane objętości i szybkości infuzji\***

Masa ciała pacjenta (kg)	Całkowita objętość infuzji (ml)	Etap 1 Początkowa prędkość infuzji przez 0-15 minut (ml/godz.)	Etap 2 15-30 minut (ml/godz.)	Etap 3 30-45 minut (ml/godz.)	Etap 4 45-60 minut (ml/godz.)	Etap 5 60-75 minut (ml/godz.)	Etap 6 75-90 minut (ml/godz.)	Etap 7 Ponad 90 minut (ml/godz.)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
$\geq 25$	250	6	12	24	36	48	60	72

\* Prędkość infuzji można zwiększyć w zależności od tolerancji leku przez pacjenta.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stanowiąca zagrożenie dla życia nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną albo którąkolwiek w substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Anafilaksja i ciężkie reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych informowano o anafilaksji i ciężkich reakcjach alergicznych. Dlatego podczas podawania elosulfazy alfa należy zapewnić łatwy dostęp do właściwej pomocy medycznej. W razie wystąpienia takich reakcji należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć właściwe leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych w zakresie leczenia nagłych

wypadków. W przypadku pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne podczas infuzji należy zachować ostrożność podczas ponownego podawania leku.

#### Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją (ang. Infusion reactions, IR) były najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi w badaniach klinicznych. Do reakcji IR zalicza się reakcje alergiczne. Pacjenci przed infuzją powinni otrzymywać leki przeciwhistaminowe z lekami przeciwgorączkowymi lub bez nich (patrz punkt 4.2). Postępowanie w przypadku reakcji IR powinno zależeć od ciężkości tej reakcji i obejmuje spowolnienie lub czasoweprzerwanie infuzji i (lub) podawanie dodatkowych leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i (lub) kortykosteroidów. W razie wystąpienia ciężkich reakcji IR należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć właściwe leczenie medyczne. Wznowienie podawania leku po ciężkiej reakcji należy wykonywać z ostrożnością i przy dokładnej kontroli pacjenta przez lekarza.

#### Ucisk na rdzeń kręgowy/szyjny

W badaniach klinicznych, ucisk na rdzeń kręgowy/szyjny obserwowano zarówno u pacjentów otrzymujących Vimizim, jak i u pacjentów otrzymujących placebo. Pacjentów należy kontrolować czy występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe ucisku na rdzeń kręgowy/szyjny (w tym ból pleców, paraliż kończyn poniżej poziomu ucisku, nietrzymanie moczu i stolca) i należy ich objąć właściwą opieką kliniczną.

#### Dieta ograniczająca spożywanie sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 8 mg sodu w każdej fiołce, co odpowiada 0,4% maksymalnego dziennego spożycia zalecanego przez WHO wynoszącego 2 g sodu dla osoby dorosłej, i podaje się go w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do sporządzenia roztworu do infuzji (patrz punkt 6.6).

#### Sorbitol (E420)

Ten produkt leczniczy zawiera 100 mg sorbitolu w każdej fiołce, co odpowiada 40 mg/kg mc. Pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie należy podawać tego produktu leczniczego, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

U niemowląt i małych dzieci (poniżej 2. roku życia) dziedziczna nietolerancja fruktozy (ang. Hereditary fructose intolerance, HFI) może nie być jeszcze zdiagnozowana. Produkty lecznicze zawierające sorbitol/fruktozę podawane dożylnie mogą stanowić zagrożenie dla życia takich dzieci. Przed leczeniem należy dokładnie ocenić korzyści dla dziecka w porównaniu do ryzyka związanego z leczeniem.

Przed podaniem tego produktu leczniczego należy u każdego pacjenta przeprowadzić szczegółowy wywiad chorobowy dotyczący objawów HFI.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania Vimizimu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę lub rozwój zarodkowy i płodowy (patrz punkt 5.3). Badania te mają jednakże ograniczone znaczenie.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania Vimizimu w okresie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

Dostępne dane dotyczące reprodukcji u zwierząt wykazały przenikanie elosulfazy alfa do mleka. Nie wiadomo, czy elosulfaza alfa przenika do mleka ludzkiego, ale nie oczekuje się układowej ekspozycji na lek podczas karmienia piersią. Ze względu na brak danych dotyczących ludzi, Vimizim powinno się podawać kobietom karmiącym piersią tylko wtedy, gdy jego potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla dziecka.

### Płodność

W badaniach nieklinicznych nie zaobserwowano żadnego upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3) podczas stosowania elosulfazy alfa.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Vimizim wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Informowano o zawrotach głowy jako reakcjach związanych z infuzją; jeśli po wykonaniu infuzji wystąpią zawroty głowy, może to wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Zestawienie profilu bezpieczeństwa

Ocena reakcji niepożądanych opiera się na ekspozycji 176 pacjentów z MPS IVA, w wieku od 5 do 57 lat, na dawki elosulfazy alfa wielkości 2 mg/kg mc. podawane raz w tygodniu (n=58), 2 mg/kg mc. podawane raz na dwa tygodnie (n=59) lub placebo (n=59) w badaniu randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo.

Większość reakcji niepożądanych w badaniach klinicznych była reakcjami związanymi z infuzjami (IR), które definiuje się jako reakcje występujące po rozpoczęciu infuzji i trwające aż do końca następnego dnia po infuzji. W badaniach klinicznych obserwowano ciężkie reakcje IR i należały do nich anafilaksja, nadwrażliwość i wymioty. Najczęstszymi objawami reakcji IR (występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów leczonych Vimizimem oraz u  $\geq 5\%$  pacjentów w odniesieniu do placebo) były ból głowy, nudności, wymioty, gorączka, dreszcze i ból brzucha. Reakcje IR były zasadniczo łagodne lub umiarkowane, a ich częstość była większa w pierwszych 12 tygodniach leczenia i w miarę upływu czasu wykazywała tendencję do coraz rzadszego występowania.

### Tabela z listą reakcji niepożądanych

Dane zamieszczone poniżej w Tabeli 2 przedstawiają reakcje niepożądane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych Vimizimem.

Częstości występowania definiuje się jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej grupy częstości występowania, reakcje niepożądane przedstawione są od najbardziej do najmniej ciężkich.

**Tabela 2: Reakcje niepożądane u pacjentów leczonych Vimizimem**

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	MedDRA Preferowany termin	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja	Niezbyt często
	Nadwrażliwość	Często

Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, ból części ustnej gardła, ból w górnej części brzucha, ból brzucha, nudności	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowy	Często
	Dreszcze	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często

### Opis wybranych reakcji niepożądanych

#### Immunogenność

U wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych powstawały przeciwciała przeciwko elosulfazie alfa. U około 80% pacjentów rozwinęły się przeciwciała neutralizujące, zdolne blokować wiązanie się elosulfazy alfa z kationoniezależnym receptorem mannozo-6-fosforanu. W wielu badaniach zaobserwowano trwałą poprawę parametrów oceny skuteczności i zmniejszenie stężenia siarczanu keratanu (KS) w moczu w miarę upływu czasu pomimo obecności przeciwciał przeciwko elosulfazie alfa. Nie stwierdzono żadnych korelacji pomiędzy wyższymi mianami przeciwciał albo obecnością przeciwciał neutralizujących i pogorszeniem wartości parametrów oceny skuteczności albo występowaniem anafilaksji lub innych reakcji nadwrażliwości. Przeciwciała IgE przeciwko elosulfazie alfa wykryto u  $\leq 10\%$  leczonych pacjentów i nie miały one spójnego związku z anafilaksją lub innymi reakcjami nadwrażliwości i (lub) przypadkami wycofania pacjenta z leczenia.

#### Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku  $< 5$  lat ogólny profil bezpieczeństwa leku Vimizim w dawce 2 mg/kg mc. na tydzień był podobny do profilu bezpieczeństwa leku Vimizim obserwowanego u starszych dzieci.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych badano dawki elosulfazy alfa wielkości do 4 mg/kg mc. na tydzień i nie wykazano żadnych specyficznych objawów podmiotowych lub przedmiotowych przedawkowania po podaniu większych dawek. Nie zaobserwowano żadnych różnic w profilu bezpieczeństwa. Aby uzyskać informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia reakcji niepożądanych, patrz punkty 4.4 i 4.8.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy. Kod ATC: A16AB12.

## Mechanizm działania

Mukopolisacharydozy obejmują grupę zaburzeń spichrzania lizosomalnego, powodowanych przez niedobór specyficznych enzymów lizosomalnych potrzebnych do katabolizmu glikozaminoglikanów (GAG). MPS IVA charakteryzuje się brakiem znaczącej redukcji lub znaczącą redukcją aktywności 6-sulfatazy *N*-acetylogalaktozaminy. Wynikiem deficytu aktywności sulfatazy jest kumulacja substratów GAG, KS i 6-siarczanu chondroityny (CS6) w kompartmentie lizosomalnym komórek w organizmie. Ta kumulacja prowadzi do rozległej dysfunkcji komórkowej, tkankowej i narządowej. Elosulfaza alfa ma za zadanie dostarczyć egzogenny enzym 6-sulfatazę *N*-acetylogalaktozaminy, który będzie przejmowany przez lizosomy i zwiększy katabolizm GAG, KS i C6S. W przekazywaniu enzymu przez komórki do lizosomów pośredniczą kationoniezależne receptory mannozo-6-fosforanu, prowadząc do odtworzenia aktywności GALNS i eliminacji KS i C6S.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych prowadzonych nad Vimizimem oceniano wpływ leczenia na objawy układowe MPS IVA w rozmaitych dziedzinach, w tym na wytrzymałość, czynności oddechową, prędkość wzrostu i mobilność, jak również na stężenie KS w moczu.

Do badania włączono łącznie 235 pacjentów z MPS IVA i poddano ich działaniu Vimizimu w sześciu badaniach klinicznych.

Bezpieczeństwo i skuteczność Vimizimu oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym fazy III z udziałem 176 pacjentów z MPS IVA w wieku od 5 do 57 lat. Większość tych pacjentów była niskiego wzrostu, o upośledzonej wytrzymałości i z objawami mięśniowo-szkieletowymi. Do badania włączono pacjentów, którzy w punkcie wyjściowym badania potrafili przejść więcej niż 30 metrów (m), ale mniej niż 325 m w teście 6-minutowego marszu (ang. Minute Walk Test, MWT).

Pacjenci otrzymywali elosulfazę alfa w dawce 2 mg/kg mc. co tydzień (n=58) lub 2 mg/kg mc. co dwa tygodnie (n=59) albo placebo (n=59) przez łącznie 24 tygodnie. Wszyscy pacjenci przed każdą infuzją byli leczeni lekami przeciwhistaminowymi. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w tygodniu 24, w stosunku do wartości wyjściowej, w odległości przebytej w teście 6 MWT, w porównaniu z placebo. Drugorzędowymi punktami końcowymi była zmiana w tygodniu 24, w stosunku do wartości wyjściowej, w 3-minutowym teście wchodzenia na schody (ang. Minute Stair Climb Test, MSCT) oraz w stężeniach KS w moczu. Włączono łącznie 173 pacjentów do badania kontynuacyjnego, w którym pacjenci otrzymywali elosulfazę alfa w dawce 2 mg/kg co tydzień lub 2 mg/kg mc. co dwa tygodnie, po czym po udostępnieniu wyników w tygodniu 24 przechodzili na dawkę 2 mg/kg mc. co tydzień.

Pierwszorzędowy i drugorzędowe punkty końcowe oceniano w tygodniu 24 (patrz Tabela 3). Zamodelowany wynik leczenia w teście 6-minutowego marszu, w porównaniu z placebo, wyniósł 22,5 m (CI<sub>95</sub>, 4,0, 40,9; p=0,0174) dla schematu leczenia dawką 2 mg/kg na tydzień. Zamodelowany wynik leczenia w teście wchodzenia na schody, w porównaniu z placebo, wyniósł 1,1 stopnia/minutę (CI<sub>95</sub>, -2,1, 4,4; p=0,4935) dla schematu leczenia dawką 2 mg/kg na tydzień. Zamodelowany wynik leczenia w postaci zmiany procentowej w stężeniu KS w moczu, w porównaniu z placebo, wyniósł -40,7% (CI<sub>95</sub>, -49,0, -32,4; p<0,0001) dla schematu leczenia dawką 2 mg/kg na tydzień. Różnica dla wszystkich punktów końcowych była największa pomiędzy grupą z placebo a grupą leczenia raz na tydzień. Wyniki dla schematu leczenia raz na dwa tygodnie, w odległości pokonywanej w ciągu 6 minut lub we wchodzeniu na schody w ciągu jednej minuty były porównywalne z tymi dla grupy z placebo.

**Tabela 3: Wyniki kontrolowanego placebo badania klinicznego dla dawki 2 mg/kg na tydzień**

	Vimizim			Placebo			Vimizim vs. placebo
	Punkt wyjściowy	Tydzień 24	Zmiana	Punkt wyjściowy	Tydzień 24	Zmiana	Różnica w zmianach
N	58	57*	57	59	59	59	
<b>Test 6-minutowego marszu (metrów)</b>							
Wartość średnia ± SD	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 (CI <sub>95</sub> , 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
<b>Wartość średnia oparta na modelu<sup>‡</sup> (95%CI) p-wartość</b>							
<b>Test 3-minutowy wchodzenia na schody (stopni/minutę)</b>							
Wartość średnia ± SD	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 (CI <sub>95</sub> , -2,1, 4,4) (p = 0,4935)
<b>Wartość średnia oparta na modelu<sup>‡</sup> (95%CI) p-wartość</b>							

\* Jeden pacjent z grupy otrzymującej Vimizim odpadł po 1 infuzji.

‡ Oparta na modelu wartość średnia dla Vimizimu w porównaniu z placebo, w stosunku do punktu wyjściowego badania

W dodatkowych badaniach kontynuacyjnych pacjenci otrzymujący elosulfazę alfa w dawce 2 mg/kg mc. każdego tygodnia wykazali utrzymanie początkowej poprawy w wytrzymałości i trwałe zmniejszenie stężenia KS przez cały okres 156 tygodni.

### Dzieci i młodzież

Istotne jest, aby leczenie rozpocząć jak najwcześniej.

Większość pacjentów otrzymujących Vimizim w trakcie badań klinicznych była w wieku dziecięcym i młodzieńczym (5 do 17 lat). W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby 15 dzieci z MPS IVA w wieku poniżej 5 lat (9 miesięcy do < 5 lat) otrzymywało 2 mg/kg mc. leku Vimizim raz w tygodniu przez 52 tygodnie. Następnie pacjenci uczestniczyli w długoterminowym badaniu obserwacyjnym trwającym co najmniej kolejne 52 tygodnie, co oznacza całkowity okres badania wynoszący 104 tygodnie. Bezpieczeństwo i parametry farmakodynamiczne u tych pacjentów są zgodne z wynikami obserwowanymi u pacjentów w okresie pierwszych 52 tygodni (patrz punkt 4.8). Średnia wyjściowa (±SD) wskaźnika z znormalizowanej klasyfikacji wzrostu w pozycji stojącej wyniosła -1,6 (±1,61). Po pierwszych 52 tygodniach leczenia wskaźnik z znormalizowanej klasyfikacji wzrostu w pozycji stojącej wyniósł -1,9 (±1,62). W tygodniu 104 średnia (±SD) wskaźnika z znormalizowanej klasyfikacji wzrostu w pozycji stojącej wyniosła -3,1 (±1,13).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vimizim w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z MPS IVA. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne elosulfazy alfa oceniano u 23 pacjentów z MPS IVA, którzy otrzymywali cotygodniowe infuzje dożylnie w dawce 2 mg/kg przez około 4 godziny przez okres 22 tygodni, przy czym porównywano parametry w tygodniu 0 i w tygodniu 22. W tygodniu 22 średnia wartość  $AUC_{0-t}$  i  $C_{max}$  zwiększyła się o, odpowiednio, 181% i 192% w porównaniu z tygodniem 0.

**Tabela 4: Właściwości farmakokinetyczne**

Parametr farmakokinetyczny	Tydzień 0 Średnia (SD)	Tydzień 22 Średnia (SD)
$AUC_{0-t}$ , min • $\mu\text{g/ml}^*$	238 (100)	577 (416)
$C_{max}$ , $\mu\text{g/ml}^\dagger$	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml/min/kg <sup>*</sup>	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
$t_{1/2}$ , min <sup>§</sup>	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
$T_{max}$ , min <sup>¶</sup>	172 (75,3)	202 (90,8)

\*  $AUC_{0-t}$ , pole pod krzywą stężenia w osoczu względem czasu, od punktu czasowego zero do czasu ostatniego mierzalnego stężenia;

†  $C_{max}$ , zaobserwowane maksymalne stężenie w osoczu;

‡ CL, całkowity klirens elosulfazy alfa po podaniu dożylnym;

§  $t_{1/2}$ , okres półtrwania w fazie eliminacji;

¶  $T_{max}$ , czas od zerowego do maksymalnego stężenia w osoczu.

### Metabolizm

Elosulfaza alfa jest białkiem i oczekuje się jego rozpadu metabolicznego poprzez hydrolizę peptydów. W konsekwencji nie należy oczekiwać, że zaburzenia czynności wątroby będą mieć wpływ na farmakokinetykę elosulfazy alfa.

### Eliminacja

Eliminację nerkową elosulfazy alfa uważa się za węższą ścieżkę dla klirensu. Średni okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) wydłużył się z 7,52 minuty w tygodniu 0 do 35,9 minuty w tygodniu 22. Pacjenci płci męskiej i żeńskiej wykazywali porównywalny klirens dla elosulfazy alfa, i klirens ten nie wykazywał żadnego trendu zależnego od wieku lub masy ciała w tygodniu 22. Nie oceniano wpływu przeciwciał na farmakokinetykę elosulfazy alfa. Nie było żadnego wyraźnego związku pomiędzy mianem całkowitym przeciwciał i klirensiem dla elosulfazy. Jednakże u pacjentów z dodatnimi wynikami testu na obecność przeciwciał neutralizujących zaobserwowano spadek w wartościach całkowitego klirensu (CL) i przedłużony okres  $t_{1/2}$ . Pomimo zmiany profilu farmakokinetycznego, obecność przeciwciał neutralizujących nie miała wpływu na farmakodynamikę, skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów leczonych elosulfazą alfa. Po tygodniowym leczeniu nie stwierdzono kumulacji elosulfazy alfa w osoczu krwi.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oceniających ośrodkowy układ nerwowy, oddechowy i sercowo-naczyniowy, badań toksyczności po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym u szczurów i małp lub badań płodności oraz rozwoju zarodkowego i płodowego u szczurów lub królików, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Ocena wyników badania rozwoju okołoporodowego i po urodzeniu jest utrudniona ze względu na późniejsze podawanie DPH i dlatego ma ograniczone znaczenie.

Nie prowadzono długoterminowych badań z udziałem zwierząt w celu oceny możliwości rakotwórczych ani badań mających na celu ocenę mutagenności podczas stosowania elosulfazy alfa. Przeprowadzono badania dotyczące reprodukcji u szczurów z zastosowaniem dawek do 10 razy większych od dawek przeznaczonych dla człowieka, i nie wykazały one żadnego zaburzenia płodności ani zdolności do reprodukcji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Octan sodu trójwodny  
Diwodorofosforan sodu jednowodny  
Chlorowodorek argininy  
Sorbitol (E420)  
Polisorbat 20  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

#### Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu podczas użycia przez okres do 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, a potem przez okres do 24 godzin w temperaturze 23°C – 27°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy użyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik powinien zadbać o właściwe czasy i warunki jego przechowania, które normalnie nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C oraz maksymalnie do 24 godzin w temperaturze 23°C – 27°C podczas jego podawania.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka ze szkła przezroczystego (typu I) z korkiem z gumy butylowej i aluminiowym kapsłem z plastikowym wieczkiem.

Wielkości opakowań: 1 fiolka.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Każda fiolka Vimizimu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Vimizim należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji z zastosowaniem techniki aseptycznej. Rozcieńczony roztwór podaje się pacjentom za pomocą zestawu infuzyjnego. Można użyć zestawu infuzyjnego z wbudowanym filtrem 0,2 µm.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## Przygotowanie Vimizimu do infuzji

Należy zastosować technikę aseptyczną.

Przed podaniem Vimizim należy rozcieńczyć.

Liczba fiolek przeznaczonych do rozcieńczenia zależy od masy ciała indywidualnego pacjenta. Zalecana dawka wynosi 2 mg na kg mc.

1. Liczbę fiolek do rozcieńczenia w zależności od masy ciała pacjenta i zalecanej dawki 2 mg/kg wyznacza się za pomocą następujących obliczeń:
  - Masa ciała pacjenta (kg) pomnożona przez 2 (mg/kg) = dawka dla pacjenta (mg)
  - Dawka dla pacjenta (mg) podzielona przez 1 (koncentrat Vimizimu w mg/ml) = całkowita ilość Vimizimu w ml
  - Całkowita ilość (ml) Vimizimu podzielona przez 5 ml na każdą fiolkę = łączna liczba fiolek
2. Obliczoną łączną liczbę fiolek zaokrągla się w górę do najbliższej całkowitej wartości. Odpowiednią liczbę fiolek wyjmuje się z lodówki. Nie podgrzewać i nie wkładać fiolek do kuchenki mikrofalowej. Nie wstrząsać fiolkami.
3. Worek infuzyjny z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do sporządzania roztworu do infuzji, przeznaczony do podawania dożylnego. Całkowitą objętość infuzji wyznacza się na podstawie masy ciała pacjenta.
  - Pacjenci o masie ciała wynoszącej mniej niż 25 kg powinni otrzymywać łącznie 100 ml.
  - Pacjenci o masie ciała wynoszącej 25 kg lub więcej powinni otrzymywać łącznie 250 ml.
4. Przed pobraniem Vimizimu z fiolki, każdą fiolkę bada się wzrokowo pod kątem obecności cząstek i odbarwienia. Ponieważ jest to roztwór zawierający białko, wystąpić może niewielka flokulacja (cienkie przezroczyste włókienka). Roztwór Vimizimu powinien być przejrzysty, do lekko opalizującego i bezbarwny do barwy bladożółtej. Nie używać roztworu, jeżeli jest on odbarwiony lub jeżeli występują w nim cząstki.
5. Z worka infuzyjnego należy pobrać i odrzucić objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do sporządzania płynu do infuzji, równą objętości dodawanego koncentratu Vimizimu.
6. Obliczoną objętość Vimizimu należy powoli pobrać z odpowiedniej liczby fiolek, zachowując należyłą ostrożność i unikając nadmiernego poruszania.
7. Vimizim wprowadza się powoli do worka infuzyjnego, zachowując należyłą ostrożność i unikając nadmiernego poruszania.
8. Worek infuzyjny należy delikatnie obracać w celu zapewnienia właściwego rozprowadzenia Vimizimu. Nie potrząsać roztworem.
9. Rozcieńczony roztwór podaje się pacjentom za pomocą zestawu infuzyjnego. Można użyć zestawu infuzyjnego zaopatrzonego w filtr wewnętrzny 0,2 µm.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/914/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

BioMarin Pharmaceutical, Inc.  
Galli Drive Facility  
46 Galli Drive  
Novato, CA 94949  
USA  
BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irlandia  
P43 R298

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny uzgodni z właściwym organem krajowym treść i formę programu edukacyjnego. Podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby w chwili dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu wszystkim pracownikom służby zdrowia, którzy mogą stosować i (lub) przepisywać Vimizim, został dostarczony pakiet edukacyjny.

Pakiet edukacyjny powinien zawierać następujące elementy:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego i ulotka dla pacjenta;
- materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia.

Materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia powinny być przedstawione w formie instrukcji krok po kroku dotyczących dawkowania i podawania leku, zawierających informacje na temat następujących kluczowych elementów:

- obliczania wielkości dawki i objętości infuzji;
- obliczania szybkości infuzji;
- ryzyka wystąpienia anafilaksji i ciężkich reakcji alergicznych oraz środków niezbędnych do jego zminimalizowania:
  - wszyscy pacjenci powinni otrzymać leki przeciwhistaminowe, podawane wraz z lekami przeciwgorączkowymi lub bez, na 30–60 minut przed rozpoczęciem infuzji;
  - podczas podawania leku VIMIZIM odpowiednie wsparcie medyczne powinno być łatwo dostępne;
  - w przypadku wystąpienia tych reakcji należy natychmiast przerwać infuzję i zainicjować odpowiednie leczenie

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
Utworzenie rejestru choroby MPS IVA w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania elosulfazy alfa.	Złożenie końcowego sprawozdania z badania:  marzec 2025 r.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vimizim 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
elosulfaza alfa

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda fiolka zawiera 5 mg elosulfazy alfa w 5 ml roztworu (1 mg/ml).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Octan sodu trójwodny;  
Diwodorofosforan sodu jednowodny;  
Chlorowodorek argininy;  
Sorbitol (E420);  
Polisorbat 20;  
Woda do wstrzykiwań;  
Dalsze informacje zamieszczono w ulotce.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
1 fiolka  
5 mg/5 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Wyłącznie do jednorazowego użytku.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy

County Cork, P43 R298

Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/914/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA 5 ml**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

Vimizim 1 mg/ml koncentrat sterylony  
elosulfaza alfa  
Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

5 mg/5 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacje dla użytkownika

### Vimizim 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji elosulfaza alfa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest Vimizim i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem Vimizimu
3. Jak podaje się Vimizim
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Vimizim
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Vimizim i w jakim celu się go stosuje

Vimizim zawiera enzym elosulfazę alfa, który należy do grupy leków znanych pod nazwą enzymatycznych terapii zastępczych. Jest on stosowany w leczeniu dorosłych i dzieci chorych na mukopolisacharydozę typu IVA (MPS IVA, znana także jako zespół Morquio typu A).

U osób chorych na MPS IVA enzym 6-sulfataza N-acetylogalaktozaminy nie występuje w ogóle lub występuje w niewystarczającej ilości. Jest to enzym, który rozkłada pewne specyficzne substancje w organizmie, takie jak siarczan keratanu, które występują w wielu tkankach w organizmie, w tym w tkance chrzęstnej i w tkance kostnej. W rezultacie te substancje nie są rozkładane i przetwarzane przez organizm tak, jak powinny. Gromadzą się w tkankach, zakłócając ich normalną czynność, co powoduje objawy MPS IVA, takie jak trudności z chodzeniem, z oddychaniem, niski wzrost i utrata słuchu.

#### Jak działa Vimizim

Ten lek zastępuje naturalny enzym - 6-sulfatazę N-acetylogalaktozaminy, którego brakuje pacjentom z MPS IVA. Wykazano, że leczenie poprawia chodzenie i zmniejsza stężenie siarczanu keratanu w organizmie. Ten lek może łagodzić objawy MPS IVA.

#### 2. Informacje ważne przed podaniem Vimizimu

##### Kiedy nie stosować Vimizimu

- Jeżeli u pacjenta wystąpiły zagrażające życiu reakcje alergiczne na elosulfazę alfa albo którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

- U pacjentów leczonych Vimizimem mogą wystąpić reakcje związane z infuzją. Reakcją taką są wszelkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne, pojawiające się podczas infuzji albo w ciągu jednego dnia po infuzji (patrz punkt 4). W razie wystąpienia takiej reakcji **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**.
- W razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas infuzji, lekarz może spowolnić albo przerwać infuzję. Lekarz może również podać dodatkowe leki kontrolujące reakcje alergiczne (np. leki przeciwhistaminowe i (lub) kortykosteroidy).
- W razie wystąpienia bólu pleców, drętwienia ramion lub nóg, albo braku kontroli przy oddawaniu moczu lub stolca **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**. Te problemy mogą stanowić część choroby i mogą być spowodowane uciskiem na rdzeń kręgowy.

### **Vimizim a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Nie należy stosować Vimizimu w okresie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne. Nie wiadomo, czy Vimizim przenika do mleka. Należy omówić z lekarzem, czy korzyści z przyjmowania Vimizimu przewyższają potencjalne zagrożenie dla nowo narodzonego dziecka w trakcie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy Vimizim ma wpływ na płodność u ludzi. Nie zaobserwowano takiego wpływu u zwierząt.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Podczas infuzji Vimizimu u niektórych pacjentów wystąpiły zawroty głowy. Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia zawrotów głowy po infuzji, zwłaszcza przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn, kiedy zawroty głowy mogą być niebezpieczne.

### **Vimizim zawiera sól i sorbitol (E420)**

Ten lek zawiera 8 mg sodu (głównego składnika soli spożywczej/kuchennej) w każdej fiołce 5 ml. Odpowiada to 0,4% zalecanego dziennego spożycia sodu dla osoby dorosłej.

Ten lek zawiera 100 mg sorbitolu w każdej fiołce 5 ml, co odpowiada 40 mg/kg masy ciała. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeśli pacjent (lub dziecko) ma dziedziczną nietolerancję fruktozy (ang. hereditary fructose intolerance, HFI) – rzadką chorobę genetyczną – nie może przyjmować tego leku, chyba że zostało to omówione z lekarzem. U pacjentów z HFI fruktoza nie ulega rozkładowi, co może spowodować poważne działania niepożądane.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem tego leku, że pacjent (lub dziecko) ma dziedziczną nietolerancję fruktozy lub jeśli dziecko pacjenta nie powinno przyjmować dłuższej słodkich pokarmów lub napojów z powodu nudności, wymiotów lub nieprzyjemnych działań niepożądanych, takich jak wzdęcia, skurcze żołądka lub biegunka.

## **3. Jak podaje się Vimizim**

Lekarz lub pielęgniarka będą podawać Vimizim żyły we wlewie dożylnym.

Przed podaniem leku należy rozcieńczyć. Przed leczeniem lekarz lub pielęgniarka podadzą pewne leki zmniejszające prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznych. Mogą również zostać podane leki przeciwgorączkowe.

### **Dawka**

Wielkość dawki zależy od masy ciała. Zalecany schemat dawkowania u dorosłych i u dzieci wynosi 2 mg/kg masy ciała podawane raz w tygodniu we wlewie dożylnym (infuzja dożylna). Każda infuzja zostanie podana w czasie około 4 godzin. Leczenie Vimizimem można rozpoczynać u osób w jak najmłodszym wieku i lek ten jest przeznaczony do długoterminowego stosowania.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

#### 4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane obserwowano głównie podczas podawania leku pacjentom albo wkrótce potem („reakcje związane z infuzją”). Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były ciężkie reakcje alergiczne (obserwowane niezbyt często – mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 100) oraz łagodne lub umiarkowane wymioty (obserwowane często – mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10). Objawami reakcji alergicznej są wysypka, swędzenie lub pokrzywka na skórze (obserwowane często – mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 10). **Jeśli wystąpią jakiegokolwiek trudności z polykaniem lub mówieniem, ciężka duszność lub sapanie, obrzęk twarzy lub warg, zawroty głowy lub słabe tętno, mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej i należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.** Na podstawie ciężkości działań niepożądanych lekarz może spowolnić albo tymczasowo przerwać infuzję i (lub) podać inne leki w celu złagodzenia objawów ciężkiej reakcji alergicznej (np. leki przeciwhistaminowe i (lub) kortykosteroidy) lub w celu zmniejszenia gorączki (leki przeciwgorączkowe).

Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi są objawy reakcji związanych z infuzją, takie jak ból głowy, nudności, gorączka, dreszcze i ból brzucha. Innymi bardzo częstymi reakcjami niepożądanymi były biegunka, ból jamy ustnej i gardła, zawroty głowy i trudności z oddychaniem.

Częstym obserwowanym działaniem niepożądanym był ból mięśni.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie działania niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### 5. **Jak przechowywać Vimizim**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i na fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

##### Fiolki nieotwarte:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować Vimizimu, jeżeli roztwór jest odbarwiony lub zawiera widoczne cząstki.

##### Po rozcieńczeniu:

Produkt należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeżeli nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik powinien zadbać o właściwy czas i warunki jego przechowania, które normalnie nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C oraz maksymalnie do 24 godzin w temperaturze 23°C – 27°C podczas jego podawania.



Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Vimizim**

- Substancją czynną leku jest elosulfaza alfa. Każdy ml koncentratu zawiera 1 mg elosulfazy alfa. Każda fiolka o objętości 5 ml zawiera 5 mg elosulfazy alfa.
- Pozostałe składniki to: octan sodu trójwodny, diwodorofosforan sodu jednowodny, chlorowodorek argininy, sorbitol, polisorbat 20 oraz wodę do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Vimizim zawiera sól i sorbitol (E420)”).

### **Jak wygląda Vimizim i co zawiera opakowanie**

Vimizim jest dostarczany w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat sterylny). Przezroczysty do lekko opalizującego i bezbarwny do barwy bladożółtej koncentrat nie może zawierać żadnych widocznych cząstek.

**Wielkości opakowań:** 1 fiolka o objętości 5 ml

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

<----->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

*Vimizimu nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi podczas tej samej infuzji, z wyjątkiem sytuacji wymienionych poniżej.*

Każda fiolka Vimizimu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Vimizim należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do sporządzania płynu do infuzji z zastosowaniem techniki aseptycznej. Roztwór z rozcieńczonym Vimizimem podaje się pacjentom za pomocą zestawu infuzyjnego. Można użyć zestawu infuzyjnego zaopatrzonego w filtr wewnętrzny 0,2 µm.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **Przygotowanie infuzji z Vimizimu (użyć techniki aseptycznej)**

1. W oparciu o masę ciała indywidualnego pacjenta należy wyznaczyć liczbę fiolek przeznaczonych do rozcieńczenia i wyjąć je wcześniej z lodówki celem umożliwienia im osiągnięcia temperatury 23°C – 27°C. Nie podgrzewać i nie wkładać fiolek do kuchenki mikrofalowej. Zalecany schemat dawkowania wynosi 2 mg/kg masy ciała podawane raz w tygodniu we wlewie dożylnym (infuzja dożylna). Każda infuzja trwa około 4 godzin.
  - Masa ciała pacjenta (kg) pomnożona przez 2 (mg/kg) = dawka dla pacjenta (mg)
  - Dawka dla pacjenta (mg) podzielona przez 1 (koncentrat Vimizim w mg/ml) = całkowita ilość Vimizimu w ml
  - Całkowita ilość (ml) Vimizimu podzielona przez 5 ml na każdą fiolkę = łączna liczba fiolek
2. Obliczoną łączną liczbę fiolek zaokrągla się w górę do najbliższej całkowitej wartości.
3. Worek infuzyjny z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do sporządzania płynu do infuzji, przeznaczony do podawania dożylnego. Całkowitą objętość infuzji wyznacza się na podstawie masy ciała pacjenta.
  - Pacjenci o masie ciała wynoszącej mniej niż 25 kg powinni otrzymywać łącznie 100 ml.
  - Pacjenci o masie ciała wynoszącej 25 kg lub więcej powinni otrzymywać łącznie 250 ml.
4. Przed rozcieńczeniem każdą fiolkę należy skontrolować pod kątem obecności w niej cząstek i pod kątem odbarwienia. Przezroczysty do lekko opalizującego i bezbarwny do barwy bladożółtej koncentrat nie może zawierać żadnych widocznych cząstek. Nie wstrząsać fiolkami.
5. Z worka infuzyjnego o objętości 100 ml lub 250 ml należy pobrać i odrzucić objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji, równą całkowitej objętości dodawanego koncentratu Vimizimu.
6. Obliczoną objętość Vimizimu należy powoli pobrać z odpowiedniej liczby fiolek, zachowując należyty ostrożność i unikając nadmiernego poruszania.
7. Objętość Vimizimu należy powoli dodawać do roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji.

**Po rozcieńczeniu w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji:** początkowa prędkość infuzji wyniesie 3 ml/godz. Szybkość infuzji można zwiększać zależnie od tolerancji leku co 15 minut w następującym rytmie: najpierw zwiększenie szybkości do 6 ml/godz., następnie zwiększanie szybkości co 15 minut o 6 ml/godz., aż do osiągnięcia maksymalnej szybkości 36 ml/godz.

**Po rozcieńczeniu w 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji:** początkowa prędkość infuzji wyniesie 6 ml/godz. Szybkość infuzji można zwiększać zależnie od tolerancji leku co 15 minut w następującym rytmie: najpierw zwiększenie do 12 ml/godz., następnie zwiększanie szybkości co 15 minut o 12 ml/godz., aż do osiągnięcia maksymalnej szybkości 72 ml/godz.

Masa ciała pacjenta (kg)	Całkowita objętość infuzji (ml)	Etap 1 Początkowa prędkość infuzji przez 0-15 minut (ml/godz.)	Etap 2 15-30 minut (ml/godz.)	Etap 3 30-45 minut (ml/godz.)	Etap 4 45-60 minut (ml/godz.)	Etap 5 60-75 minut (ml/godz.)	Etap 6 75-90 minut (ml/godz.)	Etap 7 Ponad 90 minut (ml/godz.)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Szybkość infuzji można zwiększyć zależnie od tolerancji leku przez pacjenta.

8. Przed wykonaniem infuzji rozcieńczony roztwór należy delikatnie wymieszać.
9. Przed użyciem rozcieńczony roztwór należy obejrzeć w celu sprawdzenia na obecność cząstek. Nie używać roztworu, jeżeli jest on odbarwiony lub jeżeli występują w nim cząstki.

10. Rozcieńczony roztwór należy użyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik powinien zadbać o właściwy czas i warunki jego przechowania, które normalnie nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C oraz maksymalnie do 24 godzin w temperaturze 23°C – 27°C podczas jego podawania.