

**SAŽETAK KARAKTERISTIKE LEKA**

**VIMIZIM®, koncentrat za rastvor za infuziju, 1mg/mL**  
**Pakovanje:bočica, staklena, 1 x 5 mL**

Proizvođač: **BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED**

Adresa: **Ringaskiddy, Shanbally, Co. Cork, Irska**

Podnosilac zahteva: **EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Bore Stankovića 2, Beograd**

▼ Ovaj lek je predmet dodatnog monitoringa. Ovo će omogućiti brzu identifikaciju novih informacija o bezbednosti. Zdravstveni radnici su zamoljeni da prijave sumnju na bilo kakvu neželjenu reakciju koja se javi tokom primene ovog leka. U odeljku 4.8 je navedeno kako se prijavljuju neželjene reakcije.

## 1. IME LEKA

VIMIZIM® 1 mg/mL koncentrat za rastvor za infuziju

INN: elosulfaze alfa

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki 1 mL rastvora sadrži 1 mg elosulfaze alfa\*. Svaka bočica, staklena od 5 mL sadrži 5 mg elosulfaze alfa.

\*Elosulfaza alfa je rekombinantni oblik humanog enzima N-acetilgalaktozamin-6-sulfataze (rhGALNS) i dobijen je u kulturi ćelija ovarijuma kineskog hrčka primenom DNK rekombinantne tehnologije.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Svaka bočica, staklena od 5 mL sadrži 8 mg natrijuma i 100 mg sorbitola.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar do blago opalescentan, bezbojan do svetlo žut rastvor.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Lek VIMIZIM je indikovano za lečenje mukopolisaharoidoze, tip IVA (Morquio A Synrom, MPS IVA) kod pacijenata svih uzrasta.

### 4.2. Doziranje i način primene

Primena leka VIMIZIM bi trebalo da bude pod kontrolom lekara koji imaju iskustva sa pacijentima koji boluju od MPS IVA ili od neke druge nasledne metaboličke bolesti. Lek VIMIZIM bi trebalo da primenjuje zdravstveni radnik adekvatno edukovan za zbrinjavanje hitnih medicinskih stanja. Primena leka u kućnim uslovima, pod nadzorom adekvatno edukovanog zdravstvenog radnika, može biti moguća kod onih pacijenata koji dobro podnose infuziju ovog leka.

## Doziranje

Preporučena doza elosulfaze alfa je 2 mg/kg telesne mase primenjena jednom nedeljno. Ukupan volumen rastvora za infuziju bi trebalo da se primeni u roku od približno 4 h (videti Tabelu 1). Zbog mogućnosti razvoja reakcija preosetljivosti na elosulfaza alfa, pacijenti bi trebalo da prime antihistaminike uz/bez antipiretika 30-60 minuta pre početka infuzije (videti odeljak 4.4).

### Posebne populacione grupe

#### *Pacijenti starije životne dobi (≥ 65 godina starosti)*

Bezbednost i efikasnost primene leka VIMIZIM kod pacijenata starijih od 65 godina nije potvrđena, te se kod njih ne može preporučiti drugi režim doziranja. Nije poznato da li pacijenti starije životne dobi reaguju drugačije u odnosu na mlađe pacijente.

#### *Pedijatrijska populacija*

Preporučene doze za decu su iste kao doze kod odraslih. Trenutno dostupni podaci su prikazani u odeljku 4.8 i 5.1.

## Način primene

Za intravensku infuzionu primenu.

Pre primene leka pogledati uputstvo o razblaživanju leka u odeljku 6.6.

Pacijenti čija je telesna masa manja od 25 kg bi trebalo da prime ukupno 100 mL infuzije. Kada je lek razblažen u 100 mL, inicijalna brzina treba da iznosi 3 mL/h. Brzina infuzije se može povećati, ako je pacijent dobro podnosi, nakon prvih 15 minuta na 6 mL/h, a nakon svakih sledećih 15 minuta za 6 mL/h, dok se ne postigne maksimalna brzina infuzije od 36 mL/h.

Pacijenti čija je telesna masa 25 kg i veća bi trebalo da prime ukupno 250 mL infuzije. Kada je lek razblažen u 250 mL, inicijalna brzina infuzije treba da iznosi 6 mL/h. Brzina infuzije se može povećavati ako je pacijent dobro podnosi, svakih 15 minuta na sledeći način : prvo povećanje brzine na 12 mL/h, zatim na svakih 15 minuta brzinu povećavati za 12 mL/h dok se ne postigne maksimalna brzina infuzije od 72 mL/h.

**Tabela 1: Preporučeni volumen i brzina infuzije\***

Pacijent telesna masa(kg)	Ukupni volumen infuzije (mL)	Korak 1 Početna brzina infuzije 0-15 minuta (mL/h)	Korak 2 15-30 minuta (mL/h)	Korak 3 30-45 minuta (mL/h)	Korak 4 45-60 minuta (mL/h)	Korak 5 60-75 minuta (mL/h)	Korak 6 75-90 minuta (mL/h)	Korak 7 90+ minuta (mL/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

\* Povećanje brzine infuzije zavisi od tolerancije pacijenta.

### 4.3. Kontraindikacije

Po život opasna reakcija preosetljivosti (anafilaktička reakcija) na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu koja je navedena u odeljku 6.1 (videti odeljak 4.4).

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### Anafilaksa i teške alergijske reakcije

Anafilaksa i teške alergijske reakcije su zabeležene tokom kliničkih studija. Iz tog razloga, kada se primenjuje elosulfaza alfa, odgovarajuća medicinska pomoć mora da bude lako dostupna. Ukoliko se ove reakcije pojave trenutno treba prestati sa infuzijom i primeniti odgovarajuću medicinsku proceduru. Neophodno je pridržavati se postojećih medicinskih standarda za hitno lečenje urgentnih stanja. Kod pacijenata koji su imali alergijsku reakciju na terapiju, neohodan je oprez kod ponovne primene terapije.

#### Infuzionna reakcija

Najčešće zabeležene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima su bile infuzione reakcije koje mogu uključivati i alergijske reakcije. Pacijentima bi pre infuzije trebalo dati antihistaminike sa ili bez antipiretika (videti odeljak 4.2). Lečenje infuzionnih reakcija zavisi od težine reakcije i uključuje smanjenje brzine infuzije ili privremeni prekid infuzije i/ili primenu dodatnih doza antihistaminika, antipiretika i/ili kortikosteroida. Ukoliko se pojavi teška infuzionna reakcija, trenutno prekinuti sa infuzijom i primeniti odgovarajuću terapiju. Ponovna primena leka kod pacijenata kod kojih se javila teška neželjena reakcija se mora sprovoditi sa oprezom i pod stalnim nadzorom lekara.

#### Kompresija kičmene/cervikalne moždine

U kliničkim ispitivanjima pojava kompresije kičmene/cervikalne moždine je prijavljena kod pacijenata koji su primali i VIMIZIM i placebo. Pacijente bi zbog toga, po primeni leka, trebalo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma kompresije kičmene/cervikalne moždine (uključujući bol u leđima, paralizu udova ispod nivoa kompresije, urinarnu inkontinenciju i inkontinenciju stolice) i pružiti im odgovarajuće kliničko zbrinjavanje.

#### Dijeta sa smanjenim unosom soli

Ovaj lek sadrži 8 mg natrijuma po bočici i primenjuje se razblažen u rastvoru za infuziju, 0,9% natrijum-hlorid (koji sadrži 9 mg/mL natrijuma) (videti odeljak 6.6). Ovo bi trebalo uzeti u obzir kod pacijenata koji su pod dijetetskim režimom smanjenog unosa soli.

#### Sorbitol

Pacijenti sa retkim hereditarnim stanjem intolerancije na fruktozu, ne smeju koristiti ovaj lek.

### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene studije u kojima su ispitivane interakcije.

#### **4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja**

##### Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primeni leka VIMIZIM kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte leka VIMIZIM na trudnoću ili embrio-fetalni razvoj (videti odeljak 5.3). Ova ispitivanja su međutim od ograničenog značaja. Kao mera predostrožnosti, poželjno je izbegavati upotreba leka VIMIZIM tokom trudnoće, osim ako se ne pokaže da je njegova primena neophodna.

##### Dojenje

Dostupni podaci reproduktivnih studija sprovedenih na životinjama pokazuju da se elosulfaza alfa izlučuje u mleko. Nije poznato da li se elosulfaza alfa izlučuje u humano mleko, ali se ne očekuje sistemska izloženost putem majčinog mleka. S obzirom na nedostatak podataka na ljudima, lek VIMIZIM se može dati dojilji samo ukoliko se pokaže da potencijalna korist prevazilazi potencijalni rizik po odojče.

##### Plodnost

U prekliničkim studijama nije pokazan štetan efekat elosulfaze alfa na plodnost (videti odeljak 5.3).

#### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Lek VIMIZIM ispoljava mali uticaj na sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Tokom infuzije leka VIMIZIM prijavljena je vrtoglavica. Ukoliko se posle infuzije javi vrtoglavica ona može da smanji sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Procena neželjenih reakcija se bazira na informacijama dobijenim u randomizovanoj, duplo-slepoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji sprovedenoj na 176 pacijenata sa MPS IVA, uzrasta od 5 do 57 godina, koji su dobijali 2 mg/kg elosulfaze alfa jednom nedeljno (n=58), 2 mg/kg elosulfaze alfa jednom svake druge nedelje (n=59), ili placebo (n=59).

Većina neželjenih reakcija u kliničkim ispitivanjima su bile infuzione reakcije, koje su definisane kao reakcije koje se javljaju nakon početka infuzije pa do kraja tog dana. Teške infuzione reakcije su uočene u kliničkim ispitivanjima i uključuju anafilaksu, preosetljivost i povraćanje. Najčešći simptomi infuzionih reakcija (koji se javljaju u  $\geq 10\%$  pacijenata koji su primili lek VIMIZIM i  $\geq 5\%$  više u odnosu na placebo) su glavobolja, mučnina, povraćanje, pireksija, drhtavica i bol u trbuhu. Infuzione reakcije su

uglavnom bile blage ili umerene, a frekvencija je bila veća tokom prvih 12 nedelja tretmana, sa tendencijom smanjivanja vremenom.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Podaci koji su navedeni u Tabeli 2 opisuju neželjene reakcije koje su uočene u kliničkim studijama kod pacijenata koji su primali lek VIMIZIM.

Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), veoma retko ( $< 1/10,000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane po redosledu opadanja ozbiljnosti.

**Tabela 2: Neželjene reakcije kod pacijenata koji su primali VIMIZIM**

MedDRA Klasifikacija sistema organa	MedDRA Neželjena reakcija	Izražavanje učestalosti neželjenih reakcija
Imunološki poremećaji	Anafilaksa	Povremeno
	Preosetljivost	Često
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Veoma često
	Vrtoglavica	Veoma često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispnea	Veoma često
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, povraćanje, orofaringealni bol, bol u gornjem delu trbuha, bol u truhu, mučnina	Veoma često
Poremećaji mišićno- skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	Mijalgija	Često
	Drhtavica	Veoma često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija	Veoma često

Kod pacijenata mlađih od 5 godina, sveukupni bezbednosni profil leka VIMIZIM u dozi od 2 mg/kg je bio u skladu sa bezbednosnim profilom leka VIMIZIM koji je uočen kod starije dece.

#### Opis pojedinih neželjenih dejstava

##### Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima svi pacijenti su razvili antitela na elosulfaza alfa. Približno 80% pacijenata razvije neutrališuća antitela koja su sposobna da inhibiraju vezivanje elosulfaze alfa za katjon-nezavisni manoza-6-fosfatni receptor. Uprkos prisustvu anti-elosulfaza alfa antitela, u ispitivanjima su vremenom uočena stalna poboljšanja u efikasnosti terapije i smanjenje keratan sulfata (KS) u urinu. Nije pronađena veza između više vrednosti titra antitela ili pozitivnih neutrališućih antitela i smanjenja mera efikasnosti odnosno pojave anafilakse ili drugih reakcija preosetljivosti. IgE antitela na elosulfazu alfa su

detektovana u  $\leq 10\%$  lečenih pacijenata i nisu bila dosledno povezana sa pojavom anafilakse ili drugih reakcija preosetljivosti i/ili prekidom terapije.

#### **Prijavljivanje neželjenih reakcija**

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

U kliničkim studijama je ispitivana doza elosulfaze alfa do 4 mg/kg telesne mase nedeljno. Nisu identifikovani specifični znakovi ili simptomi sa većim dozama. Nisu uočene razlike u bezbednosnom profilu. Za zbrinjavanje neželjenih dejstava videti odeljak 4.4 i 4.8.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali proizvodi koji deluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma, enzimi

**ATC kod:** A16AB12

#### Mehanizam dejstva

Mukopolisaharoidoza predstavlja grupu poremećaja deponovanja u lizozomima, koja su uzrokovana nedostatkom specifičnih lizozomskih enzima potrebnih za katabolizam glikozaminoglikana (GAG). MPS IVA se karakteriše odsustvom ili značajnim smanjenjem aktivnosti N-acetilgalaktozamin-6-sulfataze. Nedostatak aktivnosti sulfataze rezultira akumulacijom GAG supstrata, KS-a i hondroitin 6 sulfata (C6S), u lizozomima ćelija organizma. Akumulacija dovodi do opšteg gubitka funkcije ćelija, tkiva i organa. Elosulfaza alfa je egzogeni enzim N-acetilgalaktozamin-6-sulfataza koji će biti preuzet u lizosome i povećati katabolizam GAG, KS i C6S. Preuzimanje enzima od strane ćelija je posredovano katjon nezavisnim manoza-6 fosfat receptora, što dovodi do ponovnog uspostavljanja aktivnosti GALNS-a i klirensa KS-a i C6S.

#### Farmakodinamski efekat

U kliničkim ispitivanjima sprovedenim sa lekom VIMIZIM procenjen je efekat lečenja na sistemske manifestacije MPS IVA uključujući efekat na izdržljivost, respiratornu funkciju, brzinu rasta i mobilnost, kao i efekat na KS u urinu.

Ukupno 235 pacijenata sa MPS IVA je uključeno u 6 kliničkih studija i izloženo dejstvu leka VIMIZIM.

Bezbednost i efikasnost leka VIMIZIM je procenjena u randomizovanoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji Faze 3 kod 176 pacijenata sa MPS IVA uzrasta od 5 do 57 godina. Većina pacijenata je bila nižeg rasta, smanjene izdržljivosti i sa poremećajem mišićno-koštanog sistema. U ispitivanje su uključeni pacijenti koji su mogli da hodaju više od 30 m, ali manje od 325 m u 6-minutnom testu hodanja (6 Minute Walk Test, *MWT*).

Pacijenti su primali ili elosulfaza alfa 2 mg/kg svake nedelje (n=58) ili 2 mg/kg svake druge nedelje (n=59) ili placebo (n=59) u ukupnom trajanju od 24 nedelje. Pacijenti su bili na terapiji antihistaminicima pre svake infuzije. Primarni parametar efikasnosti je bio promena u odnosu na početnu vrednost u 6-minutnom testu hodanja u odnosu na placebo nakon 24 nedelje. Sekundarni parametar efikasnosti je bio promena u odnosu na vrednosti u 3-minutnom testu penjanja uz stepenice (3 Minute Stair Climb Test) i nivo KS-a u urinu u 24-oj nedelji. U produžetak ispitivanja je postepeno uključeno još 173 pacijenata koji su primali elosulfaza alfa 2 mg/kg svake nedelje, ili 2 mg/kg svake druge nedelje, a nakon dobijenih rezultata posle 24 nedelje svi su prebačeni na dozu od 2 mg/kg jednom nedeljno.

Primarni i sekundarni parametri efikasnosti ispitivanja su procenjeni u 24. nedelji (videti Tabelu 3.). Modelirani efekat lečenja za udaljenost prehodanu za 6 minuta u poređenju sa placebo je bio 22,5 m (CI<sub>95</sub>, 4,0, 40,9; p=0,0174) za grupu sa režimom doziranja od 2 mg/kg/nedeljno. Modelirani efekat lečenja na broj pređenih stepenica u minuti u odnosu na placebo je bio 1p,1 stepenica/minut (CI<sub>95</sub>, -2,1, 4,4; p=0,4935) za grupu sa režimom doziranja od 2 mg/kg/nedeljno. Modelirani efekat lečenja na procenat promene KS u urinu u odnosu na placebo je bio -40,7 % (CI<sub>95</sub>, -49,0, -32,4; p<0,0001) za grupu sa režimom doziranja od 2 mg/kg/nedeljno.

Razlika u svim parametrima efikasnosti ispitivanja je bila najveća između placebo grupe i grupe koja je primala jednom nedeljno. Rezultati režima lečenja svake druge nedelje za udaljenosti prehodane za 6 minuta kao i broj pređenih stepenica u minuti su bili uporedivi sa rezultatima placebo grupe.



**Tabela 3: Rezultati placebo kontrolisane studije, režim doziranja 2 mg/kg telesne mase nedeljno**

	VIMIZIM			Placebo			VIMIZIM u odnosu na Placebo
	Početna vrednost	24. nedelja	Promena	Početna vrednost	24. nedelja	Promena	
N	58	57*	57	59	59	59	Razlika u promenama
<b>6-minutni test hodanja (metri)</b>							
Srednja vrednost ±SD	20,9 ±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>Srednja vrednost bazirana na modelu<sup>‡</sup> (95%CI) p-vrednost</b>							
<b>3-minutni test penjanja stepenicama (stepenica/minut)</b>							
Srednja vrednost ±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>Srednja vrednost bazirana na modelu<sup>‡</sup> (95%CI) p-vrednost</b>							

\* Jedan pacijent u grupi koji je primao lek VIMIZIM je odustao nakon prve infuzije

‡ Srednja vrednost bazirana na modelu lek VIMIZIM vs. placebo, prilagođena za početnu vrednost

U dodatnim produžecima kliničkog ispitivanja, kod pacijenata koji su primali elosulfaza alfa 2 mg/kg nedeljno, je pokazano održavanje početnog poboljšanja izdržljivosti kao i smanjenja KS u urinu u trajanju od 156 nedelja.

#### Pedijatrijska populacija

Važno je započeti lečenje što ranije.

Većina pacijenata koji su primali lek VIMIZIM tokom kliničkih studija pripadala je pedijatrijskoj i adolescentskoj uzrasnoj grupi (5 do 17 godina). U otvorenoj studiji 15 pacijenata sa MPS IVA mladih od 5 godina (od 9 meseci do 5 godina) je primalo 2 mg/kg leka VIMIZIM jednom nedeljno tokom 52 nedelje. Rezultati bezbednosti kao i farmakodinamski rezultati kod ovih pacijenata su dosledni rezultatima koji su dobijeni kod ispitanika starosti od 5-57 godina (videti odeljak 4.8).

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka VIMIZIM u jednoj ili više grupa pedijatrijske populacije sa MPS IVA. Videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj populaciji.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Farmakokinetički parametri elosulfaze alfa su procenjeni kod 23 pacijenata sa MPS IVA koji su dobijali jednom nedeljno intravensku infuziju 2 mg/kg elosulfaze alfa (infuzija u trajanju od približno 4 sata) tokom 22 nedelje. Upoređeni su parametri u 0. nedelji i 22. nedelji. Srednja vrednost  $PIK_{0-t}$  i  $C_{max}$  se u 22. nedelji povećala za 181% odnosno 192% u poređenju sa vrednostima u 0. nedelji. Srednja vrednost poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ ) se povećala, sa 7,52 minuta u nedelji 0 na 35,9 minuta u nedelji 22. Muški i ženski pacijenti su imali uporedivi klirens elosulfaze alfa, a klirens u 22. nedelji nije pokazao trend povezan sa uzrastom ili težinom. Procenjen je efekat antitela na farmakokinetiku elosulfaza alfa. Nije pronađena veza između ukupnog titra antitela i klirensa elosulfaze. Međutim, pacijenti sa pozitivnim neutrališućim odgovorom antitela su imali smanjene vrednosti ukupnog klirensa i produženu srednju vrednost poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ ). Uprkos promenama farmakokinetičkog profila, prisustvo neutrališućih antitela nije uticalo na farmakodinamiku, efikasnost ili bezbednost kod pacijenata koji su lečeni elosulfazom alfa. Nije zabeležena akumulacija elosulfaze alfa u plazmi nakon doziranja jednom nedeljno. Elosulfaza alfa je peptid, pa se očekivalo da će biti metabolički razgrađen peptidnom hidrolizom. Zbog toga se ne očekuje da će oštećenje funkcije jetre uticati na farmakokinetiku elosulfaze alfa. Eliminacija elosulfaze alfa putem bubrega se smatra manje značajnim putem klirensa.

**Tabela 4: Farmakokinetički podaci**

Farmakokinetički parametri	Nedelja Srednja vrednost (SD)	0.	Nedelja Srednja vrednost (SD)	22.
$PIK_{0-t}$ , minut • $\mu\text{g/mL}^*$	238 (100)		577 (416)	
$C_{max}$ , $\mu\text{g/mL}^\dagger$	1,49 (0,534)		4,04 (3,24)	
CL, mL/minut/kg <sup>‡</sup>	10,0 (3,73)		7,08 (13,0)	
$t_{1/2}$ , minut <sup>§</sup>	7,52 (5,48)		35,9 (21,5)	
$T_{max}$ , minut <sup>¶</sup>	172 (75,3)		202 (90,8)	

\*  $PIK_{0-t}$ , površina ispod krive - koncentracija u plazmi - vreme od 0 do vremena poslednje merljive koncentracije;

†  $C_{max}$ , zabeležena maksimalna koncentracija u plazmi;

‡ CL, ukupni klirens elosulfaze alfa nakon intravenske primene;

§  $t_{1/2}$ , poluvreme eliminacije;

¶  $T_{max}$ , vreme od 0 do maksimalne koncentracije u plazmi

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci bazirani na konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije gde su procenjivani centralni nervni sistem, respiratorni i kardiovaskularni sistem, toksičnost pojedinačne doze i toksičnost ponovljenih doza kod pacova i majmuna, kao i efekat na plodnost i embriofetalni razvoj kod pacova i kunića, ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Procena peri- i postnatalnih razvojnih studija kod pacova je otežana zbog naknadnog davanja DPH, te je prema tome i ograničenog značaja.

Dugotrajna ispitivanja na životinjama radi procene karcinogenog potencijala ili mutagenog potencijala elosulfaza alfa nisu sprovedene. Reproductivne studije su sprovedene na pacovima i ispitivane su doze 10 puta veće od terapijskih doza za ljude. Rezultati nisu dali dokaze o smanjenoj plodnosti ili poremećaju reprodukcije.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-acetat, trihidrat  
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat  
Arginin-hidrohlorid  
Sorbitol  
Polisorbat 20  
Voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek ne treba mešati sa drugim medicinskim proizvodima osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine

#### Nakon razblaživanja

Dokazana je fizičko-hemijska stabilnost leka nakon razblaživanja do 24 sata, ako se čuva na temperaturi od 2°C do 8°C, a zatim još do 24 sata na temperaturi 23°C -27°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, uslovi skladištenja i vreme pre upotrebe su odgovornost korisnika.

### 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju zaštićeno od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

### 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

---

Unutrašnje pakovanje je bočica od borosilikatnog stakla (tipa I) sa čepom od butil gume, koji je na površini koja je u kontaktu sa lekom prevučen fluoropolimerom, i zaštitnim aluminijumskim *flip-off* zatvaračem sa plastičnom kapičicom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica i uputstvo za lek.  
Veličina pakovanja: 1 bočica

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka i ostala uputstva o rukovanju**

Svaka bočica leka VIMIZIM je namenjena samo za jednokratnu upotrebu. Lek VIMIZIM se mora razblažiti sa 0,9% rastvorom natrijum hlorida (9 mg/mL) za infuziju primenom aseptične tehnike. Razblaženi rastvor se daje pacijentima pomoću kompleta za infuziju. Može se upotrebiti komplet za infuziju opremljen ugrađenim filterom od 0,2 mikrometra.

Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal se odlaže u skladu sa lokalnim propisima.

#### Priprema infuzije leka VIMIZIM

Potrebno je primeniti aseptičnu tehniku.

Lek VIMIZIM se mora razblažiti pre primene.

Broj bočica koji je potrebno razblažiti zavisi od telesne mase pacijenta. Preporučena doza je 2 mg po kilogramu telesne mase.

1. Broj bočica koji je potrebno razblažiti zavisi od individualne mase pacijenta, a preporučena doza je 2 mg/kg koja se određuje pomoću sledeće formule:

- Telesna masa pacijenta (kg) pomnožena sa 2 (mg/kg) = doza za pacijenta (mg)
- Doza za pacijenta (mg) podeljena sa 1 (mg/mL koncentrata leka VIMIZIM) = ukupan broj mL leka VIMIZIM
- Ukupna količina (mL) leka VIMIZIM podeljena sa 5 mL po jednoj bočici = ukupan broj bočica

2. Izračunat broj bočica zaokružuje se na sledeću punu bočicu. Iz frižidera se vadi odgovarajući broj bočica. Bočice ne zagrevati niti grejati u mikrotalasnoj pećnici. Nemojte mućkati bočice.

3. Uzima se infuziona vrećica koja sadrži 0,9% rastvor natrijum hlorida za infuziju koja je primenjiva za intravensku upotrebu. Ukupni volumen infuzije određuje se na osnovu telesne mase pacijenta.

- Pacijenti do 25 kg moraju primiti ukupni volumen od 100 mL.
- Pacijenti od 25 kg i teži moraju primiti ukupni volumen od 250 mL.

4. Pre izvlačenja leka VIMIZIM iz bočice, potrebno je vizuelno proveriti svaku bočicu radi eventualnog postojanja čestica i promene boje. Budući da se radi o rastvoru proteina, moguća je blaga flokulacija (tanki poluprozirni vlakna). Rastvor leka VIMIZIM mora biti proziran do blago opalescentan i bezbojan do svetložute boje. Nemojte primeniti rastvor ako je promenio boju ili ima čestica u rastvoru.

---

5. Iz vrećice za infuziju sa 0,9% rastvorom natrijum hlorida potrebno je izvući i odbaciti volumen koji odgovara volumenu koncentrata leka VIMIZIM koji se dodaje.

6. Izračunati volumen leka VIMIZIM iz odgovarajućeg broja bočica potrebno je izvući polagano sa oprezom kako bi se izbeglo prekomerno mućkanje leka.

7. Lek VIMIZIM se polagano dodaje u infuzijsku vrećicu kako bi se izbeglo prekomerno mućkanje leka.

8. Infuzijsku vrećicu potrebno je lagano okretati kako bi se osigurala pravilna raspodela leka VIMIZIM. Nemojte mućkati rastvor.

9. Razblaženi rastvor se daje pacijentima putem seta za infuziju. Može se upotrebiti set za infuziju koji je opremljen ugrađenim filterom od 0,2 mikrometra.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD  
Bore Stankovića 2  
Beograd  
Telefon+381 11 71 50 803  
drugsafety@elpharma.com

#### **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

*Broj dozvole za lek VIMIZIM, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 5mL, (1mg/mL): 515-01-03418-15-001*

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

*Datum dozvole za lek VIMIZIM, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 5mL, (1mg/mL): 27.07.2016.*

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April 2016.