

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### **1. IME LEKA**

VIMIZIM® 1 mg/mL koncentrat za rastvor za infuziju

INN: elosulfaza alfa

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan mL koncentrata za rastvor sadrži 1 mg elosulfaze alfa\*. Jedna 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:

Jedna 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 (sterilni koncentrat).  
Bistar do blago opalescentan, bezbojan do svetložut rastvor.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

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

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Terapiju treba da nadgleda lekar koji ima iskustvo u radu sa pacijentima sa MSP IVA ili drugim naslednim metaboličkim bolestima. 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 populacije pacijenata

##### *Stariji pacijenti (≥ 65 godina starosti)*

Bezbednost i efikasnost leka VIMIZIM kod pacijenata starijih od 65 godina nije utvrđena i ne postoji drugi odgovarajući terapijski režim koji može da se preporučiti za ove pacijente. Nije poznato da li pacijenti starije životne dobi reaguju drugačije u odnosu na mlađe pacijente.

##### *Pedijatrijska populacija*

Preporučene doze kod pedijatrijske populacije su iste kao doze kod odraslih osoba. Trenutno dostupni podaci su prikazani u odeljku 4.8 i 5.1.

#### Način primene

Samo za intravensku infuzionu primenu.

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\***

Telesna masa pacijenta (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.

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

#### **4.3. Kontraindikacije**

Po život opasna reakcija preosetljivosti (anafilaktička reakcija) na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene 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 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 (IR)

Reakcije na infuziju (IR) najčešće su zapažene neželjene reakcije u kliničkim studijama. U IR-ove da spadaju i alergijske reakcije. Pacijentima bi pre infuzije trebalo dati antihistaminike sa ili bez antipiretika (videti odeljak 4.2). Lečenje infuzionih 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 studijama kompresija kičmene/cervikalne moždine primećena je kod pacijenata koji su primali lek VIMIZIM i pacijenata koji su primali 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, što je ekvivalent sa 0,4% preporučene maksimalne dnevne doze od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za unos od 2 g natrijuma za odrasle, i primenjuje se u vidu rastvora natrijum hlorida od 9 mg/mL (0,9%) za infuziju (videti odeljak 6.6).

#### Sorbitol (E420)

Ovaj lek sadrži 100 mg sorbitola u svakoj bočici što je ekvivalent količini od 40 mg/kg. Pacijenti sa retkim hereditarnim stanjem intolerancije na fruktozu, ne smeju koristiti ovaj lek, osim ako nije baš neophodno.

Bebe i mala deca (mlađa od 2 godine) možda još uvek nemaju dijagnostikovanu naslednu netoleranciju na fruktozu. Lekovi koji sadrže sorbitol/fruktozu i unose se intravenozno mogu da budu opasni po život. Pre primene terapije morate u potpunosti proceniti koristi koje terapija donosi detetu u poređenju sa povezanim rizicima terapije.

Detaljna istorija o svim simptomima nasledne netolerancije na fruktozu mora da se kreira za svakog pacijenta pre primene ovog leka.

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

Nisu sprovedene studije u kojima su ispitivane interakcije.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### 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 odojčce.

## Plodnost

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

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima 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 zasnovana je na izlaganju 176 pacijenata sa MPS IVA, starosti od 5 do 57 godina, količini od 2 mg/kg elosulfaze alfa jednom nedeljno (n=58), 2 mg/kg elosulfaze alfa jednom na svake dve nedelje (n=59), ili placebo (n=59) u randomizovanoj dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji.

Većina neželjenih reakcija u kliničkim studijama je bila vezana za infuzione reakcije, koje su definisane kao reakcije koje se javljaju nakon početka infuzije pa sve do kraja sledećeg dana nakon završetka infuzije. Ozbiljne infuzione reakcije primećene su u kliničkim studijama i uključuju anafilaksu, povećanu osetljivost 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 u Tabeli 2 opisuju neželjene reakcije koje su uočene u kliničkim studijama kod pacijenata koji su dobijali 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 ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ) 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**

<b>MedDRA Klasifikacija sistema organa</b>	<b>MedDRA Neželjena reakcija</b>	<b>Izražavanje učestalosti neželjenih reakcija</b>
Imunski 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 trbuhu, 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

### Opis pojedinih neželjenih dejstava

#### Imunogenost

U kliničkim studijama svi pacijenti su razvili elosulfazna alfa antitela. Približno 80% pacijenata razvije neutrališuća antitela koja su sposobna da inhibiraju vezivanje elosulfaze alfa za katjon-nezavisni manoza-6-fosfatni receptor. Održiva poboljšanja u merama za efikasnost i smanjenju keratan sulfata (KS) u urinu tokom vremena primećeni su u studijama, uprkos prisustvu anti elosulfaznih alfa antitela. 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.

#### Pedijatrijska populacija

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.

#### 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 ispitivane su doze elosulfaze alfa do 4 mg/kg nedeljno i nikakvi posebni znaci ili simptomi nisu identifikovani nakon primanja većih doza. 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 šifra:** 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 egzogena zamena enzima N-acetilgalaktozamin-6-sulfataza koji će biti preuzet u lizosome i povećati katabolizam GAG, KS i C6S. Preuzimanje enzima od strane ćelija u lizosome je posredovano katjon nezavisnim manoza-6 fosfat receptora, što dovodi do ponovnog uspostavljanja aktivnosti GALNS-a i klirensa KS-a i C6S.

## Klinička efikasnost i bezbednost

U kliničkim ispitivanjima sprovedenim sa lekom VIMIZIM procenjen je uticaj terapije na manifestaciju sistemske MPS IVA u različitim domenima, u koje spadaju izdržljivost, respiratorna funkcija, brzina rasta i pokretljivost kao i urinarni KS.

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

Bezbednost i efikasnost primene leka VIMIZIM procenjeni su u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji faze 3, u kojoj je učestvovalo 176 pacijenata sa MPS IVA starosti od 5 do 57 godina. Većina pacijenata je bila nižeg rasta, smanjene izdržljivosti i sa poremećajem mišićno-skeletnog sistema. U studiju su uključeni pacijenti koji su, na početku studije, mogli da pređu više od 30 metara (m), ali manje od 325 m u 6-minutnom testu hodanja (engl. *6 Minute Walking Test, MWT*).

Pacijenti su primali ili elosulfazu 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 poređenju sa placebom nakon 24 nedelje. Sekundarni parametar efikasnosti je bio promena u odnosu na vrednosti u 3-minutnom testu penjanja uz stepenice (engl. *3 Minute Stair Climb Test, MSCT*) i nivo KS-a u urinu u 24. nedelji. Ukupan broj od 173 pacijenata naknadno je prijavljeno u proširenu studiju u kojoj su pacijenti dobijali 2 mg/kg elosulfaze alfa svake nedelje, ili 2 mg/kg svake druge nedelje, i zatim su prebačeni na 2 mg/kg jednom nedeljno nakon dobijanja rezultata za 24. nedelju.

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 placebom 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 1,1 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	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>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 proširenim studijama, pacijenati koji su svake nedelje primali elosulfazu alfa 2 mg/kg nedeljno pokazali su zadržavanje početnog poboljšanja u izdržljivosti i smanjenju urinarnog KS do 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 pedijatrijskih pacijenata sa MPS IVA mladih od 5 godina (od 9 meseci do 5 godina) je primalo 2 mg/kg leka VIMIZIM jednom nedeljno u period od 52 nedelje. Pacijenti su nastavili da učestvuju u dugoročnoj opservacionoj studiji zasnovanoj na praćenju od najmanje dodatne 52 nedelje, u ukupnom trajanju od 104 nedelje. Rezultati za bezbednost kao i farmakodinamski rezultati kod ovih pacijenata su dosledni sa rezultatima dobijenim za prve 52 nedelje (videti odeljak 4.8). Početna srednja vrednost (±SD) normalizovana z-vrednost visine u stojećem položaju iznosila je -1,6 (±1,61). Nakon prve 52 nedelje terapije, normalizovana z-vrednost visine u stojećem položaju iznosila je -1,9 (±1,62). U 104. nedelji srednja (±SD) normalizovana z-vrednost visine u stojećem položaju iznosila je -3,1 (±1,13).

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka VIMIZIM u jednoj ili više pogrupa 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 i upoređeni su parametri u 0. nedelji i 22. nedelji. Srednja vrednost PIK<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> se u 22. nedelji povećala za 181% odnosno 192% u poređenju sa vrednostima u 0. nedelji.

**Tabela 4: Farmakokinetički podaci**

<b>Farmakokinetički parametri</b>	<b>Nedelja 0. Srednja vrednost (SD)</b>	<b>Nedelja 22. Srednja vrednost (SD)</b>
PIK <sub>0-t</sub> , minut • mikrogram/mL <sup>*</sup>	238 (100)	577 (416)
C <sub>max</sub> , mikrogram/mL <sup>†</sup>	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, mL/minut/kg <sup>‡</sup>	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
t <sub>1/2</sub> , minut <sup>§</sup>	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
T <sub>max</sub> , minut <sup>¶</sup>	172 (75,3)	202 (90,8)

<sup>\*</sup> PIK<sub>0-t</sub>, površina ispod krive - koncentracija u plazmi - vreme od 0 do vremena poslednje merljive koncentracije;

<sup>†</sup> C<sub>max</sub>, zabeležena maksimalna koncentracija u plazmi;

<sup>‡</sup> CL, ukupni klirens elosulfaze alfa nakon intravenske primene;

<sup>§</sup> t<sub>1/2</sub>, poluvreme eliminacije;

<sup>¶</sup> T<sub>max</sub>, vreme od 0 do maksimalne koncentracije u plazmi

### Bitransformacija

Elosulfaza alfa je protein, 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

Eliminacija elosulfaze alfa putem bubrega se smatra manje značajnim putem klirensa. Srednja vrednost poluvremena eliminacije (t<sub>1/2</sub>) 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 elosulfaze 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<sub>1/2</sub>). 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.

### **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 elosulfaze 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 (E420)

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 od 23 °C do 27 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a zatim još najduže 24 sata na temperaturi od 23 °C do 27 °C, tokom primene.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

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

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka**

Unutrašnje pakovanje je providna staklena bočica (tipa I) sa čepom od butil gume i zaštitnim aluminijumskim *flip-off* zatvaračem sa plastičnom kapicom.

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 druga uputstva za rukovanje lekom)**

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. Pošto je to proteinski rastvor, može doći do blage flokulacije (tanki providna vlakna). Rastvor leka VIMIZIM mora biti proziran do blago opalescentan i bezbojan do svetložute boje. Ne koristiti rastvor ako je bez boje ili ako postoje čestice 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

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj obnove dozvole: 515-01-00181-21-002

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 21.07.2016.  
Datum poslednje obnove dozvole: 01.12.2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2021.