

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vimizim 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 8 mg Natrium und 100 mg Sorbitol (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion.

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

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

Siehe Tabelle 1

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

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaxie und schwere allergische Reaktionen

Anaphylaxie und schwere allergische Reaktionen wurden in klinischen Studien berichtet. Deshalb muss bei der Anwendung von Elosulfase alfa eine entsprechende medizinische Versorgung direkt verfügbar sein. Wenn diese Reaktionen auftreten, muss die Infusion sofort beendet und eine angemessene medizinische Behandlung begonnen werden. Die aktuellen medizinischen Standards der Notfallversorgung müssen befolgt werden. Bei Patienten, die während der Infusion allergische Reaktionen erlebt haben, sollte eine erneute Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Infusionsreaktionen

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

Rückenmarkskompression/Kompression des zervikalen Rückenmarks

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

Salzarme Diät

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

Tabelle 1: Empfohlene Volumina und Raten der Infusion*

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

* Die Infusionsrate kann nach Verträglichkeit des Patienten erhöht werden.

Sorbitol (E 420)

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft oder embryofötaler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Diese Studien sind jedoch nur von begrenzter Relevanz. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Vimizim während der Schwangerschaft vorzugsweise zu vermeiden, wenn es nicht eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Alle Patienten entwickelten in klinischen Studien Antikörper gegen Elosulfase alfa. Etwa 80 % der Patienten entwickelten neu-

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

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das unten aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

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

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

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

(m) aber weniger als 325 m gehen konnten, wurden in die Studie aufgenommen.

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

Der primäre und die sekundären Endpunkte wurden in Woche 24 evaluiert (siehe Tabelle 3). Der modellierte Behandlungseffekt der in 6 Minuten gelaufenen Strecke im Vergleich zu Placebo betrug 22,5 m (KI₉₅: 4,0, 40,9; p = 0,0174) für das Regime mit 2 mg/kg pro Woche. Der modellierte Behandlungseffekt der pro Minute gelaufenen Stufen im Vergleich zu Placebo betrug 1,1 Stufen/Minute (KI₉₅: -2,1, 4,4; p = 0,4935) für das Regime mit 2 mg/kg pro Woche. Der modellierte Behandlungseffekt der prozentualen Veränderung der KS im Urin im Vergleich zu Placebo betrug -40,7 % (KI₉₅: -49,0, -32,4; p < 0,0001) für das Regime mit 2 mg/kg pro Woche. Der Unterschied war für alle Endpunkte zwischen der Placebogruppe und der Gruppe mit wöchentlicher Behandlung am größten. Die Ergebnisse des Regimes alle 2 Wochen für die in 6 Minuten gelaufene Strecke oder die pro Minute gelaufenen Stufen waren mit Placebo vergleichbar.

Siehe Tabelle 3

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Elosulfase alfa wurden bei 23 Patienten mit MPS IVA evaluiert, die wöchentliche intravenöse Infusionen mit 2 mg/kg Elosulfase

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

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

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

† Modellbasierter Mittelwert für Vimizim versus Placebo, adjustiert für Baseline

alfa über etwa 4 Stunden für 22 Wochen erhielten, und die Parameter in Woche 0 und Woche 22 wurden verglichen. In Woche 22 hatten die mittlere AUC_{0-t} und die C_{max} im Vergleich zu Woche 0 um 181 % und 192 % zugenommen.

Siehe Tabelle 4

Biotransformation

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

Elimination

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

behindert und ist deshalb von begrenzter Relevanz.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumacetat-Trihydrat
- Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
- Argininhydrochlorid
- Sorbitol (E 420)
- Polysorbat 20
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach der Verdünnung

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Herstellung der Vimizim-Infusion

Aseptische Technik ist anzuwenden.

Vimizim muss vor der Verabreichung verdünnt werden.

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

1. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen auf Basis des Gewichts des einzelnen Patienten und die empfohlene Dosis von 2 mg/kg wird mit der folgenden Rechnung bestimmt:
 - Patientengewicht (kg) multipliziert mit 2 (mg/kg) = Patientendosis (mg)
 - Patientendosis (mg) dividiert durch 1 (mg/ml Konzentrat Vimizim) = Gesamtzahl der ml Vimizim
 - Gesamtmenge (ml) Vimizim dividiert durch 5 ml pro Durchstechflasche = Gesamtzahl der Durchstechflaschen
2. Die berechnete Gesamtzahl der Durchstechflaschen wird auf die nächste ganze Durchstechflasche aufgerundet. Die richtige Anzahl an Durchstechflaschen wird aus dem Kühlschrank entnommen. Die Durchstechflaschen dürfen nicht erhitzt oder in der Mikrowelle erwärmt werden. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
3. Man nimmt einen Infusionsbeutel mit isotonomischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke, der zur intravenösen Verabreichung geeignet ist. Das Gesamtvolumen der Infusion wird durch das Körpergewicht des Patienten bestimmt.
 - Patienten mit einem Gewicht von weniger als 25 kg sollten ein Gesamtvolumen von 100 ml erhalten.
 - Patienten mit einem Gewicht von 25 kg oder darüber sollten ein Gesamtvolumen von 250 ml erhalten.
4. Vor dem Aufziehen des Vimizim aus der Durchstechflasche wird jede einzelne Durchstechflasche visuell auf Partikel und Verfärbung kontrolliert. Da es sich um eine Proteinelösung handelt, kann es zu leichter Ausflockung (dünne lichtdurchlässige Fasern) kommen. Die Vimizim-Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos oder hellgelb sein. Nicht verwenden.

Tabelle 4: Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Parameter	Woche 0 Mittelwert (SA)	Woche 22 Mittelwert (SA)
AUC_{0-t} , Minute • µg/ml [*]	238 (100)	577 (416)
C_{max} , µg/ml [†]	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml/Minute/kg [‡]	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
$t_{1/2}$, Minute [§]	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
T_{max} , Minute [¶]	172 (75,3)	202 (90,8)

^{*} AUC_{0-t} : Bereich unter der Plasmakonzentration-Zeitkurve von Zeit Null bis zur letzten messbaren Konzentration;

[†] C_{max} : Maximal beobachtete Plasmakonzentration;

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

[§] $t_{1/2}$: Eliminierungshalbwertszeit;

[¶] T_{max} : von Zeit Null bis zur maximal beobachteten Plasmakonzentration

den, wenn die Lösung verfärbt ist oder wenn sich Partikel in der Lösung befinden.

5. Ein Volumen der isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke, das dem zuzugebenden Volumen des Vimizim-Konzentrats entspricht, muss aus dem Infusionsbeutel aufgezo-gen und entsorgt werden.
6. Das berechnete Volumen Vimizim aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen wird langsam und vorsichtig aufgezo-gen, um übermäßiges Schütteln zu vermeiden.
7. Vimizim wird langsam und vorsichtig zu-gegeben, um Schütteln zu vermeiden.
8. Der Infusionsbeutel wird vorsichtig ro-tiert, um eine ausreichende Verteilung von Vimizim sicherzustellen. Die Lösung nicht schütteln.
9. Die verdünnte Lösung wird den Patienten mit einem Infusionsset verabreicht. Es kann ein Infusionsset verwendet werden, das mit einem 0,2 µm-Filter im Schlauch-system ausgestattet ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/914/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. April 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-sung: 20. Dezember 2018

10. STAND DER INFORMATION

12/2018

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt