

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vimizim 1 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Eccipienti con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥ 65 anni d'età)

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Solo per infusione endovenosa.

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

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

Tabella 1: Volumi e velocità di infusione raccomandati*

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Anafilassi e gravi reazioni allergiche

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

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

Reazioni all'infusione

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

Compressione del midollo spinale/cervicale

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

Dieta iposodica

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

Sorbitolo (E420)

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

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

Tabella 2: Reazioni avverse nei pazienti trattati con Vimizim

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Immunogenicità

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo di azione

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

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

Efficacia e sicurezza cliniche

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

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

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

Gli endpoint primari e secondari sono stati valutati alla Settimana 24 (vedere Tabella 3). L'effetto del trattamento modellato in base alla distanza percorsa in 6 minuti, rispetto al placebo, era di 22,5 m (IC₉₅, 4,0, 40,9; p=0,0174) per il regime di 2 mg/kg a settimana. L'effetto del trattamento modellato in base agli scalini saliti al minuto, rispetto al placebo, era di 1,1 scalini/minuto (IC₉₅, -2,1, 4,4; p=0,4935) per il regime di 2 mg/kg a settimana. L'effetto del trattamento modellato per la variazione percentuale nel KS urinario, rispetto al placebo, era di -40,7 % (IC₉₅, -49,0, -32,4; p<0,0001) per il regime di 2 mg/kg a settimana. La differenza è risultata maggiore tra il gruppo placebo e il gruppo di trattamento settimanale per tutti gli endpoint. I risultati del regime a settimane alterne nella distanza percorsa in 6 minuti o negli scalini saliti al minuto sono risultati simili al placebo.

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

	Vimizim			Placebo			Vimizim rispetto a placebo
	Valutazione al basale	Settimana 24	Variazione	Valutazione al basale	Settimana 24	Variazione	Differenza nelle variazioni
N	58	57*	57	59	59	59	
Test del cammino di 6 minuti (metri)							
Media ± DS	203,9 ±76,32	243,3 ±83,53	36,5 ±58,49	211,9 ±69,88	225,4 ±83,22	13,5 ±50,63	22,5 (IC ₉₅ , 4,0, 40,9) (p = 0,0174)
Media basata sul modello[‡] (IC del 95%) valore p							
Test di salita delle scale di 3 minuti (scale/minuto)							
Media ± DS	29,6 ±16,44	34,9 ± 18,39	4,8 ± 8,06	30,0 ± 14,05	33,6 ± 18,36	3,6 ± 8,51	1,1 (IC ₉₅ , -2,1, 4,4) (p = 0,4935)
Media basata sul modello[‡] (IC del 95%) valore p							

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

‡ Media basata sul modello di Vimizim rispetto a placebo, regolata per il basale

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

Popolazione pediatrica

È importante iniziare il trattamento il prima possibile.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Settimana 22, i valori medi dell'area sotto la curva (area under the curve, AUC_{0-t}) e della concentrazione massima (C_{max}) sono aumentati rispettivamente del 181% e del 192% rispetto alla Settimana 0.

Tabella 4: Proprietà farmacocinetiche

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

* AUC_{0-t}, area sottesa alla curva di concentrazione plasmatica-tempo calcolata dal tempo zero al momento dell'ultima concentrazione misurabile;

† C_{max}, massima concentrazione plasmatica osservata;

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

§ t_{1/2}, emivita di eliminazione;

¶ T_{max}, tempo da zero alla massima concentrazione plasmatica

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'eliminazione renale di elosulfase alfa è considerata un percorso di clearance secondario. L'emivita media (t_{1/2}) è aumentata da 7,52 minuti alla Settimana 0 a 35,9 minuti alla Settimana 22. I pazienti di sesso maschile e femminile hanno evidenziato una clearance paragonabile di elosulfase alfa, e l'andamento della clearance non è variata in base a età o peso alla Settimana 22. È stato valutato l'impatto degli anticorpi sulla farmacocinetica di elosulfase alfa. Non è emersa alcuna associazione evidente tra il titolo anticorpale totale e la clearance di elosulfase. Tuttavia, i pazienti con risposte positive degli anticorpi neutralizzanti hanno evidenziato valori di clearance totali ridotti e una t_{1/2} prolungata. Nonostante l'alterazione del profilo farmacocinetico, la presenza di anticorpi neutralizzanti non ha inciso sulla farmacodinamica, l'efficacia o la sicurezza dei pazienti che sono stati trattati con elosulfase alfa. Non è emerso alcun accumulo evidente di elosulfase alfa nel plasma in seguito al dosaggio settimanale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la diluizione

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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il farmaco dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Dimensioni confezione: 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Preparazione dell'infusione di Vimizim

Occorre utilizzare la tecnica asettica.

Vimizim deve essere diluito prima della somministrazione.

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/14/914/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Aprile 2014

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

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

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

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

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

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

Il materiale educativo deve contenere i seguenti elementi:

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

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

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

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

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

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