

**ELOSULFASE ALFA (VIMIZIM[®]▼)
LEITFADEN FÜR ÄRZTE**

**Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen
Überwachung und einer besonderen Meldepflicht
bei unerwünschten Ereignissen.**

Dieser Leitfaden zur Anwendung von Elosulfase alfa wurde zur Erfüllung eines Teils der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagementplans wurden über das Übliche hinausgehende risikominimierende Maßnahmen gefordert, um das Risiko des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen und von Behandlungsfehlern zu verringern und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Elosulfase alfa zu verbessern.

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Anaphylaxie und starke allergische Reaktionen

Da in klinischen Studien Anaphylaxien und starke allergische Reaktionen auftraten, sind folgende Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit Morquio A oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahrenen Arztes erfolgen. Elosulfase alfa ist durch entsprechend geschultes medizinisches Fachpersonal zu verabreichen, das auch die Behandlung von Notfällen vornehmen kann. Bei Verabreichung von Elosulfase alfa muss ärztliche Hilfe verfügbar sein.

Wegen der Möglichkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte jeder Patient 30 – 60 Minuten vor Beginn der Infusion Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten.

Bei Auftreten solcher schwerer allergischer Reaktionen muss die Infusion unterbrochen und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Die Leitlinien zur Notfallbehandlung sind dabei zu beachten.

Bei erneuter Verabreichung nach solchen Reaktionen ist Vorsicht geboten. Eine sorgfältige Überwachung des Patienten durch den behandelnden Arzt ist erforderlich.

Infusionsreaktionen (IR)

Als Infusionsreaktionen bezeichnet man solche, die nach Beginn der Infusion und vor dem Ende des darauffolgenden Tages auftreten. Sie sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen von Elosulfase alfa. Neben den oben beschriebenen schweren allergischen Reaktionen treten weit häufiger IR von geringem oder mittlerem Schweregrad auf, die sich durch:

- Kopfschmerzen
- Erbrechen
- Schüttelfrost
- Übelkeit
- Fieber
- Bauchschmerzen äußern.

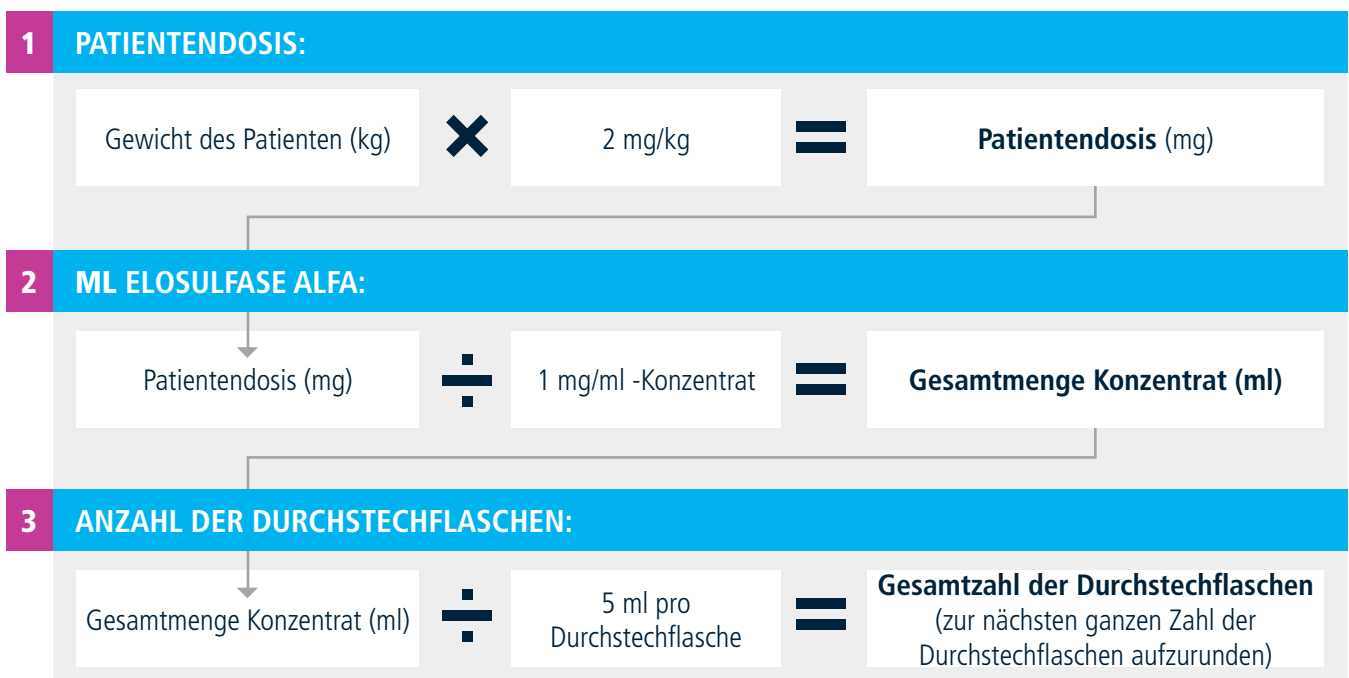
Sie sind in den ersten 12 Behandlungswochen häufiger zu beobachten und nehmen im zeitlichen Verlauf ab.

Die Behandlung richtet sich nach dem Schweregrad und kann bei den weniger schweren in einer Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit oder einer vorübergehenden Infusionsunterbrechung sowie in der Gabe von zusätzlichen Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikoiden bestehen.

BERECHNUNG DER DOSIS

- Elosulfase alfa ist als konzentrierte Infusionslösung mit einem Gehalt von 1 mg Elosulfase alfa pro ml Lösung (=Konzentrat) in 5-ml-Durchstechflaschen zur einmaligen Verwendung erhältlich
- Die empfohlene Dosierung beträgt 2 mg/kg KG i.v einmal wöchentlich

Zur Bestimmung der für Ihren Patienten erforderlichen Menge Elosulfase alfa gehen Sie bitte wie folgt vor:



Beispiel für die Berechnung der Dosis für Patienten mit einem Gewicht < 25 kg

Gewicht des Patienten (16 kg) x Dosis (2 mg/kg) = Patientendosis (32 mg)

Patientendosis (32 mg) : 1 mg/ml Konzentrat = Gesamtmenge Konzentrat (32 ml)

Gesamtmenge Konzentrat (32 ml) : 5 ml pro Durchstechflasche = Gesamtzahl von Durchstechflaschen (zur nächsten ganzen Zahl von Durchstechflaschen aufgerundet) (7)

Beispiel für die Berechnung der Dosis für Patienten mit einem Gewicht ≥ 25 kg

Gewicht des Patienten (28 kg) x Dosis (2 mg/kg) = Patientendosis (56 mg)

Patientendosis (56 mg) : 1 mg/ml Konzentrat = Gesamtmenge Konzentrat (56 ml)

Gesamtmenge Konzentrat (56 ml) : 5 ml pro Durchstechflasche = Gesamtzahl von Durchstechflaschen (zur nächsten ganzen Zahl von Durchstechflaschen aufgerundet) (12)

VERDÜNNUNG VOR VERABREICHUNG

Vor Anwendung muss das Elosulfase alfa Konzentrat verdünnt werden. Es eignet sich dazu eine isotonische Natriumchloridinfusionslösung (9 mg/ml; 0,9 %). Patienten mit einem Gewicht von unter 25 kg sollten ein Gesamtvolumen von 100 ml und Patienten mit einem Gewicht \geq 25 kg sollten ein Gesamtvolumen von 250 ml erhalten. Die Zubereitung von Elosulfase alfa zur Verdünnung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

AUFBEWAHRUNG UND HANDHABUNG DES PRODUKTS

- Die Durchstechflaschen sind zum einmaligen Gebrauch bestimmt
- Nicht einfrieren oder schütteln
- Vor Licht schützen
- Nicht verwendetes Produkt entsorgen
- Elosulfase alfa enthält keine Konservierungsmittel und sollte daher nach Verdünnung sofort verwendet werden. Wenn dies nicht möglich ist, kann das verdünnte Produkt bei 2°C – 8°C bis zu 24 Stunden und danach bei 23°C – 27°C bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden.

BEI DER ZUBEREITUNG UND VERABREICHUNG VON ELOSULFASE ALFA IST WIE FOLGT VORZUGEHEN:

Erforderliches Material

- Errechnete Anzahl an Durchstechflaschen mit Elosulfase alfa Konzentrat
- 100 ml oder 250 ml isotonische Natriumchloridlösung zur Infusion 9 mg/ml (0,9 %)
- Infusionsbesteck (mit einem 0,2 µm-In-Line-Filter)

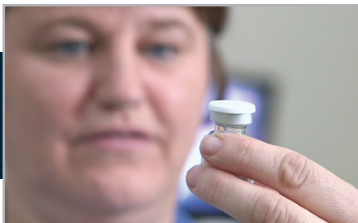
1

Führen Sie die auf Seite 3 beschriebene **DOSISBERECHNUNG** durch, um festzulegen, wie viele Durchstechflaschen Elosulfase alfa benötigt werden.

2

NEHMEN SIE die benötigte Anzahl von Durchstechflaschen etwa 20 Minuten vor Beginn der Infusion aus dem Kühlschrank, damit die Lösung auf Raumtemperatur gebracht wird. Die Durchstechflaschen dürfen nicht erwärmt oder in ein Mikrowellengerät gestellt werden.

3



Prüfen Sie vor Entnahme der Lösung aus der Durchstechflasche **JEDE FLASCHE** auf Feststoffteilchen und Verfärbung. Da es sich um eine Proteinlösung handelt, können geringe Ausfällungen (dünne, lichtdurchlässige Fasern) auftreten. Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszent und farblos bis blassgelb sein. Verfärbte oder Feststoffteilchen enthaltende Lösungen dürfen nicht verwendet werden.

4



Holen Sie einen **INFUSIONSBEUTEL** mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung zur Injektion. Das Gesamtvolumen der Infusion hängt vom Körpergewicht des Patienten ab.

KÖRPER-GEWICHT	INFUSIONS-VOLUMEN
< 25 kg	100 ml
≥ 25 kg	250 ml

FORTSETZUNG NÄCHSTE SEITE

SCHULUNGSMATERIAL

5



Entnehmen Sie dem Infusionsbeutel das Volumen an NaCl-Lösung, das Sie an Konzentrat-Lösung zugeben wollen. Verwerfen Sie die entnommene NaCl-Lösung.

Beispiel:

Gewicht Patient (kg)	Menge Elosulfase (mg)	Menge an Konzentrat (ml)	Zu entnehmende Menge an NaCl-Lösung	Gesamtvolumen Fertiglösung (ml)
16	32	32	32	100
28	56	56	56	250

6



Entnehmen Sie langsam das berechnete Volumen Konzentrat der entsprechenden Anzahl von Durchstechflaschen und geben Sie es langsam in den Infusionsbeutel. Um eine gleichmäßige Verteilung zu gewährleisten, drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig. **Die Lösung darf nicht geschüttelt werden.**

7



Verabreichen Sie die **VERDÜNNT**E Elosulfase alfa-Lösung mit einem Infusionsbesteck, das mit einem 0,2- μ m-In-Line-Filter versehen sein kann. Der Filter wird zur Vermeidung von Schwebstoffteilchen in der Lösung empfohlen.

INFUSIONSGESCHWINDIGKEIT NACH VOLUMEN

BEI VERDÜNNUNG auf 100 ml, sollte die initiale Infusionsgeschwindigkeit 3 ml/h betragen. Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, kann die Infusionsgeschwindigkeit je nach Verträglichkeit alle 15 Minuten erhöht werden. Zunächst wird sie auf 6 ml/h, danach in 15minütigen Abständen um jeweils 6 ml bis auf eine maximale Infusionsgeschwindigkeit von 36 ml/h erhöht.

BEI VERDÜNNUNG auf 250 ml, sollte die initiale Infusionsgeschwindigkeit 6 ml/h betragen. Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, kann die Infusionsgeschwindigkeit je nach Verträglichkeit alle 15 Minuten erhöht werden. Zunächst wird sie auf 12 ml/h, danach in 15 minütigen Abständen um jeweils 12 ml bis zu einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 72 ml/h erhöht.

Tabelle 1: Empfohlene Infusionsvolumina und Infusionsgeschwindigkeiten		
INTERVALLE ZWISCHEN DEN ERHÖHUNGEN DER ELOSULFASE ALFA- INFUSIONSGESCHWINDIGKEIT:	Gewicht des Patienten (kg)	
	< 25	≥ 25
	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	
	100	250
	Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)	
Initiale Infusionsgeschwindigkeit: 0 – 15 min	3	6
15 – 30 min	6	12
30 – 45 min	12	24
45 – 60 min	18	36
60 – 75 min	24	48
75 – 90 min	30	60
90+ min	36	72

Die Infusionsgeschwindigkeit kann je nach Verträglichkeit erhöht werden.

Kurzfassung der Fachinformation

(Nähere Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

▽ 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 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. **Bezeichnung des Arzneimittels:** VIMIZIM® (Elosulfase alfa) 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer intravenösen Infusionslösung. **Darreichungsform:** Durchstechflaschen mit 5 mg Elosulfase alfa in 5 ml Lösung zur einmaligen Verwendung. 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.

Anwendungsgebiete: VIMIZIM® ist zur Behandlung der Mucopolysaccharidose Typ IVA (Morquio A Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert. **Dosierung und Anwendung:** 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 medizinischem Fachpersonal in Betracht gezogen werden. Die empfohlene Dosis von VIMIZIM® (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). 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. 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.

Tabelle 1: Empfohlene Volumina und Raten der Infusion*

Patientengewicht (kg)	Gesamt-volumen 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.

Gegenanzeigen: Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** 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 unterbrochen 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 (IR):** 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. 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 unterbrochen 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. In klinischen Studien wurde Rückenmarkskompression (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. Dieses Arzneimittel enthält 8 mg Natrium pro Durchstechflasche und wird mit isotonischer Natriumchlorid-Injektionslösung angewendet. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät. Sorbitol: Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Sorbitol (E 420) pro Durchstechflasche. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. **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. Es wurde über Schwindel während

der Infusion von VIMIZIM® berichtet. Bei Auftreten von Schwindel nach der Infusion können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. **Wechselwirkungen:** Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. **Schwangerschaft und Stillzeit:** 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. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von VIMIZIM® während der Schwangerschaft vorzugsweise zu vermeiden, wenn es nicht eindeutig erforderlich ist. Verfügbare Daten zur Fortpflanzung bei Tieren haben die Ausscheidung von Elosulfase alfa in die 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. **Nebenwirkungen:** 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 ≥ 10 % der mit VIMIZIM® behandelten Patienten und ≥ 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. Sehr häufige (≥ 1/10) Nebenwirkungen waren Überempfindlichkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Dyspnoe, Diarrhö, Erbrechen, oropharyngeale Schmerzen, Oberbauchschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Schüttelfrost und Pyrexie. Häufige (≥ 1/100, < 1/10) Nebenwirkungen waren Überempfindlichkeit und Myalgie. Alle Patienten entwickelten in klinischen Studien Antikörper gegen Elosulfase alfa. Etwa 80 % der Patienten entwickelten neutralisierende 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 ≤ 10 % der behandelten Patienten nachgewiesen und standen nicht konstant mit Anaphylaxie oder anderen Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder dem Absetzen der Behandlung im Zusammenhang. **Überdosierung:** Im Rahmen klinischer Studien wurden Dosen bis zu wöchentlich 4 mg/kg geprüft. Dabei waren ähnliche Nebenwirkungen zu beobachten wie in der Zulassungsstudie. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumacetat-Trihydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Argininhydrochlorid, Sorbitol, Polysorbitat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Inkompatibilitäten:** Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. **Aufbewahrung und Anwendung:** Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. **Nach 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 bis zu 24 Stunden bei 23 °C – 27 °C während der Anwendung nicht überschreiten sollte. **Zubereitung der VIMIZIM® -Infusionslösung:** Siehe vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. **Verkaufsabgrenzung:** Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. **Inhaber der Zulassung:** BioMarin Europe Ltd., 5, Stock, 10 Bloomsbury Way, London, WC1A 2SL, Vereinigtes Königreich. Zulassungsnummer(n): EU/1/14/914/001. **Datum der Erteilung der Zulassung:** 28. April 2014. **Stand der Information:** Januar 2016.

Unerwünschte Ereignisse müssen gemeldet werden. Meldeformulare und Informationen sind erhältlich vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn; Website: <http://www.bfarm.de>

Für Impfstoffe/biomedizinische Arzneimittel 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 Unerwünschte Ereignisse sollten an BioMarin unter +1 415 506 6179 oder drugsafety@bmrn.com gemeldet werden.

Bestellungen für Elosulfase alfa richten Sie bitte an BioMarin Customer Care:

Postanschrift: Fifth Avenue, Centrum 100, Burton-Upon-Trent, Staffordshire, DE14 2WS United Kingdom

Telefon: 00800 500 600 30

Fax: 00800 500 600 31

E-Mail: vimizim@hah.co.uk

Literatur: VIMIZIM®: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

© 2016 BioMarin Europe Ltd. Alle Rechte vorbehalten. EU/VIM/0216/0028e(1) Dezember 2016

BIO MARIN[®]
BioMarin Europe Ltd.